

AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

DIRECTORES

Alfredo Arturi
Juan José Scali

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Javier E. Rosa

EDITORES DE ÁREA

Carlos M. Boccia
Sergio M. Daniele
Oscar R. De Cristófaró
María Martha Katsicas
Gabriel Magariños
Alejandro Nitsche
Daniel Piñeiro
Ariel Schlaen

COMITÉ ASESOR EDITORIAL

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

DIRECTOR DE EDICIÓN

Guillermo Prado



Buenos Aires – Volumen 5 – Número 15 – Agosto 2020

ARTRITIS REUMATOIDEA

- 69.** Artritis reumatoidea: actualización en conceptos fisiopatológicos
Gelsomina Alle, Rodolfo N. Alvarado, Mayra A. Tobar Jaramillo, Javier E. Rosa, Enrique R. Soriano Guppy.

PSORIASIS

- 76.** Consideraciones para el manejo de la psoriasis con drogas biológicas e inmunosupresoras durante la pandemia por COVID-19. Visión integral desde una institución
Javier Ubogui, Miriam Saposnik, María L García Pazos, Etel Saturansky, Gabriel Magariños, Carla Castro, Eugenia Melamed, Daniel Stecher.

ARTRITIS REUMATOIDEA

- 85.** Microbiota y artritis reumatoidea: donde estamos y hacia dónde vamos
Edson Velozo.

POLIMIOSITIS JUVENIL.

- 90.** Polimiositis juvenil una enfermedad poco frecuente en pediatría: caso clínico.
Gabriela R. Yesurón, Alejandra V. Lampugnani..

ENFERMEDADES REUMÁTICAS

- 94.** Transición de pediatría a la atención de la medicina del adulto: ¿cuándo y cómo?
Carmen L. De Cunto.

12.º CONGRESO INTERNACIONAL DE AUTOINMUNIDAD

- 100.** Cambio en la fecha de realización

Comité de Redacción

Directores

Alfredo S. Arturi

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

Juan 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.

Secretario de Redacción

Javier E. Rosa

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

Director de Edición

Guillermo Prado

Arkhetyp0, Arte en Comunicación.

Editores de Área

Inmunocardiología

Daniel Piñero – Editor

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

Secretaría de Redacción

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

Inmunodermatología

Gabriel Magariños – Editor

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

Secretaría de Redacción

María Laura Galimberti

Hospital Italiano de Buenos Aires.

Carolina Meaggia

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

Geraldina Rodríguez Ravello

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

Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

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.B.P.B.A.

Inmunoneumonología

Carlos M. Boccia – Editor

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

Secretaría de Redacción

Liliana Castro Zorrilla

Médica Inmunóloga Clínica. 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).

Inmunooftalmología

Ariel Schlaen – Editor

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

Secretaría de Redacción

María de las Mercedes Frick

Médica Oftalmóloga.
Hospital de Clínicas José de San Martín.

María M. López

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

Soledad Ormaechea

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

Inmunooncología

Sergio M. Daniele – Editor

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

Oscar R. De Cristóforo – Editor

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

Secretaría de Redacción

Ana Laura Carlini

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

Ezequiel Pérez

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

Javier Serer Ripoll

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

Comité Asesor Editorial

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Profesor Titular Neumonología UBA y USAL

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

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

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

Comité Asesor Científico Local

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

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

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 Miravalles. Lincoln.

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

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

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

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

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

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

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

Paula Girard Bosch. Médica Reumatóloga. Instituto Médico Platense.

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

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

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

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

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

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

Victoria Mástire. Reumatóloga. Instituto Médico Platense.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Comité Asesor Científico Internacional

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Naturaleza: Revisión crítica.

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Artritis reumatoidea.

Recibido 23/04/2020

Aceptado 25/05/2020

Artritis reumatoidea: actualización en conceptos fisiopatológicos

Rheumatoid arthritis: Update on pathophysiological concepts

Gelsomina Alle, Rodolfo N. Alvarado, Mayra A. Tobar Jaramillo, Javier E. Rosa, Enrique R. Soriano Guppy.

Resumen

La artritis reumatoidea es una enfermedad inflamatoria crónica y sistémica que comienza mucho tiempo antes del inicio de su sintomatología, durante un período denominado preclínico. La susceptibilidad genética, asociada a genes específicos, y la exposición a determinados gatillos medioambientales, como el tabaco y la periodontitis crónica, determinan el desarrollo de una respuesta inmune autorreactiva, con inflamación crónica a nivel sinovial y sistémico. La citrulinización de proteínas en el marco de inflamación crónica de mucosas, y su captación y presentación al sistema inmune, sería el evento que rompería la tolerancia inmunológica, estimulando la producción de anticuerpos contra proteínas citrulinadas. Estos anticuerpos juegan un rol fundamental, como biomarcadores y agentes patogénicos en el curso evolutivo de la enfermedad. Esta revisión se enfocará en la fisiopatología de la artritis reumatoidea, evaluando los factores genéticos y medioambientales más reconocidos, el rol de los anticuerpos contra proteínas citrulinadas como agentes patogénicos, y la respuesta inmune y citoquinas proinflamatorias intervinientes en el desarrollo de la enfermedad.

Palabras claves: fisiopatología, artritis reumatoidea, genética, factores de riesgo, fisiopatología, anticuerpos contra proteínas citrulinada.

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory and systemic disease that begins a long time before the onset of symptoms, during a "pre-clinical" phase. Genetic susceptibility, associated with specific genes, and exposure to certain environmental triggers, such as tobacco and chronic periodontitis, determine the development of a self-reactive immune response, with synovial and systemic chronic inflammation. Protein citrullination in the context of chronic mucosal inflammation, and its presentation to the immune system, could be the event that leads to the loss of immune tolerance, with production of anti-citrullinated peptide antibodies (ACPAs). These autoantibodies play a key role as biomarkers and pathogenic agents during the course of the disease. This review will focus on the pathophysiology of RA, with emphasis on the most recognized genetic and environmental factors, the role of anti-citrullinated peptide antibodies, and the immune response and proinflammatory cytokines involved in the development of the disease

Keywords: *physiopathology, rheumatoid arthritis, genetics, risk factors, anti-citrullinated peptide antibodies.*

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

Gelsomina Alle
gelseominaalle@hospitalitaliano.org.ar

Rodolfo N. Alvarado
rodolfo.alvarado@hospitalitaliano.org.ar

Mayra A. Tobar Jaramillo
mayra.tobar@hospitalitaliano.org.ar

Javier E. Rosa
javier.rosa@hospitalitaliano.org.ar

Enrique R. Soriano Guppy
enrique.soriano@hospitalitaliano.org.ar

Conflicto de intereses financieros, de consultoría externa y/o relación institucional.

Gelsomina Alle
Rodolfo N. Alvarado
Mayra A. Tobar Jaramillo
ninguno declarado.
Javier E. Rosa:
Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer.
Enrique R. Soriano Guppy:
Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GSK, Janssen, Novartis, Pfizer Inc, Roche, UCB, Sandoz, Sanofi.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Gelsomina Alle
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:
gelsomina.alle@hospitalitaliano.org.ar

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad inflamatoria, sistémica y crónica, que afecta predominantemente a mujeres, con una prevalencia global de 0,24 a 1 % (1). En nuestro país, en el año 2016, se estimó una incidencia de 18.5 cada 100 mil personas-año y una prevalencia del 0.33 % en la ciudad de Buenos Aires (2).

La AR comienza muchos años antes del inicio de los síntomas clínicos, durante una etapa denominada “pre-clínica” (Figura 1). Este inicio involucra genes específicos que confieren susceptibilidad individual, y que ante ciertos estímulos medioambientales, pueden conducir al desarrollo de una respuesta inmune innata y adquirida, que deriva en una respuesta inflamatoria crónica y el consiguiente daño tisular tanto a nivel articular como extraarticular.

Esta revisión se enfocará en la fisiopatogenia de la enfermedad, evaluando los factores genéticos y medioambientales intervinientes, la respuesta inmune autorreactiva que determinan, así como el rol de los anticuerpos contra proteínas citrulinadas (ACPAs) como biomarcadores y agentes patogénicos en el curso evolutivo de la enfermedad.

FACTORES GENÉTICOS

Varios estudios genéticos en gemelos monocigóticos de pacientes con AR demostraron un mayor riesgo de padecer la enfermedad, con una frecuencia estimada entre el 12 % y el 15 % (3). Otros estudios de agregación familiar en familiares de primer grado encontraron una heredabilidad cercana al 50 % en individuos ACPA positivos, y del 20 % en los ACPA negativos (4).

Los genes más estudiados en las enfermedades autoinmunes pertenecen al grupo HLA (del inglés *human leukocyte antigens*) y de ellos, los pertenecientes a las Clase II son los que más se han asociado con la AR. Todos estos genes están relacionados con el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) que se encuentra localizado en el cromosoma 6.

En el año 1978, Statsny describió una frecuencia significativamente mayor de HLA-DR4 en pacientes caucásicos con AR (5). Estudios posteriores mostraron que existen algunos alelos del HLA-DR4 que se asocian con la enfermedad

y, entre los descriptos con más frecuencia, se encuentran los DRB1*0101, *0401, *0404 y *0405 (5).

La característica en común que comparten estos alelos reside en una secuencia de 5 aminoácidos ubicados en la tercera región hipervariable del gen HLA-DRB1. Este hallazgo dió origen al concepto de “epítoto compartido” (6), el cual se relaciona con mayor riesgo de padecer la enfermedad.

En América del Sur, Cerna y col. evaluaron poblaciones aborígenes del Noroeste argentino y del Sur de Brasil y reportaron una frecuencia del 74 % de HLA-DR4 (7). Por otra parte, Citera y col. encontraron una frecuencia significativamente mayor de HLA-DR4 en pacientes con AR, comparado con controles, y además reportaron que los subtipos más frecuentes fueron los *0401 y *0404, pero no encontraron diferencias respecto a la severidad de la AR (8).

En la actualidad, las hipótesis propuestas sobre el rol patogénico del epítoto compartido son variables:

- ✍ Variaciones en alelos del HLA resultarían en una selección positiva alterada de linfocitos T autorreactivos, con la consiguiente pérdida de la tolerancia.
- ✍ La secuencia de aminoácidos del epítoto compartido permitiría la unión de péptidos específicos (artritogénicos), que facilitarían el desarrollo de autorreactividad al ser presentados a los linfocitos T.
- ✍ El mimetismo molecular plantea que la estructura del epítoto compartido podría tener similitudes con ciertos péptidos exógenos, y esto llevaría a la pérdida de la tolerancia y a la generación de autorreactividad.

Estudios demostraron que distintas moléculas del HLA-DRB1 parecen conferir riesgos diferentes tanto para el desarrollo de la artritis como para la evolución hacia una enfermedad erosiva (9).

Del mismo modo en el que se describieron alelos del HLA-DRB1 asociados con un riesgo aumentado de padecer AR, también se reportaron otros alelos que resultaron protectores para el desarrollo de la enfermedad, como el HLA-DRB1*0103, *0402, *0802 y *1302 (10).

Durante los últimos años se comenzó a considerar el rol de otros genes no-HLA en la patogenia de la AR. Los genes candidatos incluyen al polimorfismo PTPN22, cuya mutación genera una alteración en la unión a moléculas de señalización celular que culminan en la activación de linfocitos T. Este gen se asoció con el desarrollo de AR, con la presencia de ACPA positivos, y además parece tener relación con la edad de inicio de la enfermedad, pero no con la

Figura 1. Etapas del desarrollo de la AR.



Figura 1. Etapas del desarrollo de la AR.

severidad de la misma (11,12). Otro de los genes propuestos es el PADI4, que codifica una enzima que intercambia arginina por citrulina y podría participar en el desarrollo de ACPAs (11).

Finalmente, se han publicado estudios de asociación de genoma amplio (GWASs, *Genome-Wide Association Studies*) relacionados a la AR. Uno de ellos encontró que un polimorfismo de nucleótido simple en el cromosoma 9 denominado TRAF1-C5 presentaba asociación con AR-ACPA positiva (13). Otros dos GWASs, permitieron la identificación del gen TNFAIP3 que interviene en la vía inhibitoria del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y cuya alteración se asoció con la AR (14,15).

Es clara la asociación de ciertos genes con la AR, sobre todo con la variante seropositiva. Sin embargo, la presencia de un único gen es insuficiente para desarrollar la enfermedad, por lo que consideramos a la AR una enfermedad poligénica. Este componente confiere una susceptibilidad que frente a la presencia de factores ambientales favorecen la expresión de la enfermedad.

FACTORES MEDIOAMBIENTALES

1. Tabaco

El tabaco es el factor ambiental más fuertemente asociado al desarrollo de AR (16). Se postula que tendría un rol en la inducción de citrulinización de proteínas a nivel pulmonar, con posterior activación de una respuesta inmune, basado en la expresión de citrulina en células de lavados broncoalveolares en pacientes tabaquistas (Figura 2) (17).

La citrulinización es una modificación postraduccional catalizada por la enzima peptidil arginina deiminasa (PADI), que convierte el residuo arginina a citrulina. Este proceso induce cambios conformacionales en la estructura cuaternaria de la proteína y modifica su habilidad para interactuar con las proteínas vecinas, confiriéndoles inmunogenicidad (18). Ante este neoepítipo se rompería la tolerancia inmunológica, generando autorreactividad con producción de ACPAs.

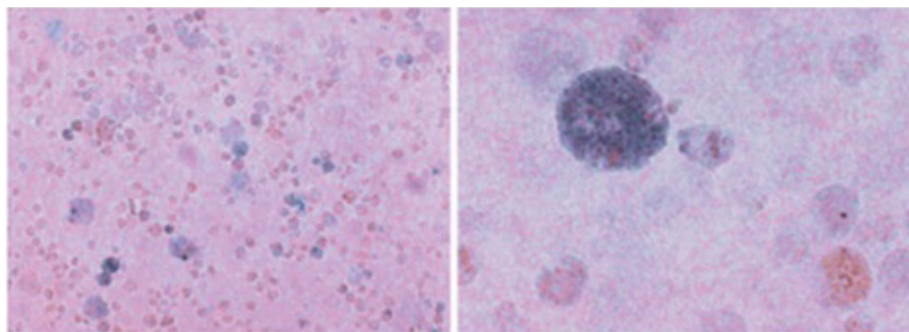


Figura 2. Inmuntinción de macrófagos alveolares en lavado broncoalveolar de tabaquistas, que muestra presencia de proteínas citrulinadas (color azul-marrón). (Tomado de: Klareskog L. et al. A New Model for an Etiology of RA. *Arthritis Rheum* 2006;54:38-46).

La exposición al tabaco interactuaría con los genes HLA-DR, induciendo una mayor citrulinización de proteínas en fumadores, sumado a la capacidad de las moléculas del HLA-DR con epítipo compartido para presentar las proteínas citrulinadas, y producir secundariamente una respuesta inmune. Esto se ha demostrado en estudios realizados en pacientes tabaquistas y portadores de 2 copias de epítipes compartidos del HLA-DR, que mostraron un mayor riesgo de AR seropositiva, en comparación con el riesgo de no tabaquistas y no portadores de dichos alelos (19).

Los pacientes con AR tabaquistas presentan además un inicio más temprano de la enfermedad, mayor actividad inflamatoria, manifestaciones extraarticulares, discapacidad, progresión radiológica, y una menor respuesta al tratamiento con drogas modificadoras de la enfermedad (16).

2. Factor hormonal

La incidencia de AR es 2 a 4 veces mayor en mujeres en edad fértil. Hay evidencia que sugiere que los estrógenos podrían modular la respuesta inmune, e inferir en la susceptibilidad a la enfermedad.

Los linfocitos B productores de autoanticuerpos, expuestos al estradiol son más resistentes a la apoptosis, por lo que podrían escapar los mecanismos normales de regulación, contribuyendo a la génesis de la autoinmunidad (20).

También es conocida la mejoría en la actividad de la AR inducida por el embarazo, probablemente secundaria a la expresión de citoquinas inmunosupresoras como la IL-10 durante el embarazo, contribuyendo a suprimir una respuesta inmunitaria contra los antígenos paternos del CMH (21).

3. Microorganismos

Tanto la disbiosis como la infección por ciertos organismos patógenos se han asociado con mayor riesgo de padecer AR.

La disbiosis es una perturbación del equilibrio microbiano de la microbiota normal. Esta microbiota coloniza todas las membranas mucosas del huésped, y convive en sinergia, formando una primera línea de defensa contra patógenos, con capacidad de regular la respuesta inmunitaria.

En modelos murinos de artritis, se ha observado que los roedores criados en un ambiente libre de bacterias o con bacterias definidas, presentan menor predisposición y gravedad de la artritis (22). A nivel intestinal, se ha identifi-

cado que la *Prevotella copri* constituye la microbiota fecal dominante en pacientes con AR temprana.

La infección más reconocida en la patogenia de la AR es la periodontitis, causada frecuentemente por *Porphyromonas gingivalis*, una bacteria particularmente interesante, ya que produce su propia PADI, pudiendo inducir la citrulinización local de proteínas, con posterior activación de una respuesta inmune y producción de ACPA (23).

Se han detectado infecciones por otros microorganismos en la AR preclínica y temprana, sugiriendo que las mismas podrían tener un rol patogénico en la génesis y establecimiento de la enfermedad. Los virus potencialmente implicados son el virus Epstein Barr, el parvovirus B19, el citomegalovirus, el virus de la rubéola y otros retrovirus.

4. Vitamina D (25-hidroxicolecalciferol)

Además de su reconocido rol en el metabolismo fosfocálcico, la vitamina D tiene una función inmunoreguladora, a través de la inhibición de la proliferación de células T, la producción y secreción de anticuerpos por células B, así como la liberación de diversas citoquinas (IL-2, TNF- α , IFN- γ). En AR se ha visto una mayor susceptibilidad y actividad de la enfermedad asociada con niveles séricos bajos de vitamina D (24).

5. Dieta

Numerosos estudios han sugerido que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de AR. Actualmente se considera a la obesidad como un estado proinflamatorio, basado en la evidencia que el tejido adiposo no se trata meramente de un depósito energético, sino que constituye un órgano endócrino activo, que secreta moléculas bioactivas denominadas adipocinas (como leptina y adiponectina), involucradas en la regulación del metabolismo, así como en la regulación de los procesos inflamatorios (25).

La suplementación dietaria de ácidos grasos omega 3 produciría una mejoría sintomática modesta en pacientes con AR, a través de un supuesto efecto "antiinflamatorio" (16).

El consumo de gaseosas azucaradas, carnes rojas y café elevarían el riesgo de desarrollo de AR, aunque la evidencia tampoco es sólida. El consumo moderado de alcohol, sin embargo, ha demostrado una asociación con menor riesgo en diferentes estudios (16).

6. Exposición ocupacional

El agente inhalatorio ocupacional más reconocido es el polvo de sílice, presente en la industria minera, de construcción, cerámicas, vidrio, agricultura, así como en la electrónica. La exposición al sílice duplicaría el riesgo de padecer AR, particularmente en hombres (26).

7. Factores psicológicos

Si bien el mecanismo no ha sido completamente dilucidado, el estrés produce una disregulación del sistema inmune, a través de complejas interacciones con el eje neuroendócrino.

Los individuos que presentan estrés postraumático tendrían un riesgo incrementado de desarrollar AR. Un estudio prospectivo desarrollado en individuos ACPA positivos, en estadio preclínico, demostró que la percepción de mayores niveles de estrés se asoció a un riesgo incrementado de desarrollar artritis inflamatoria (27).

AUTOANTICUERPOS EN AR Y SU ROL PATOGENICO

El factor reumatoideo (FR) y los ACPAs son los dos autoanticuerpos de mayor relevancia clínica en la AR. Forman parte de los criterios clasificatorios ACR/EULAR 2010, y su especificidad para el diagnóstico de AR es de 95 % para los ACPA y 85 % para el FR, mientras que su sensibilidad es del 60-75 % y 65-80 %, respectivamente (28).

El FR es un autoanticuerpo que se une a la porción Fc de la Inmunoglobulina G. Los ACPAs, por su parte, son un conjunto de anticuerpos contra diferentes péptidos y proteínas que han sufrido un proceso de citrulinización.

Estos anticuerpos son detectables en sangre hasta 10 años antes del desarrollo clínico de la AR. Tienen implicancia pronóstica, ya que su presencia en la fase preclínica, aumenta el riesgo de progresión a AR, y en la AR establecida se asocian a mayor severidad y daño estructural (18,29). De esta evidencia se desprende que no son meros marcadores de la enfermedad, sino que presentan un rol patogénico, participando activamente en la transición de la etapa de autoinmunidad asintomática a la etapa clínica de la AR.

La positividad para los ACPAs tiene su sustento en factores genéticos, así como en factores medio-ambientales (tabaquismo y enfermedad periodontal), que fueron explicados previamente.

Su rol patogénico podría explicarse por la formación de inmunocomplejos (ACPA + proteínas citrulinadas), que podrían activar el sistema del complemento e inducir la liberación de factores quimiotácticos como C3a y C5a, que permiten el reclutamiento de células inmunes, produciendo una respuesta inflamatoria local a nivel articular (por presencia de proteínas citrulinadas en la articulación) y posteriormente sistémica. Los inmunocomplejos formados también pueden interactuar con el FR (que se une a la porción Fc de la Inmunoglobulina G), lo que explicaría la coexistencia de ambos biomarcadores en una etapa temprana de la enfermedad (30).

La actividad patogénica de los ACPA también ha sido asociada a la inducción de NETosis, un particular tipo de muerte celular de los neutrófilos, consistente en la liberación al medio extracelular de material celular (ADN, histonas, gránulos proteicos), creando una "trampa extracelular de neutrófilos" o "NET (*neutrophil extracellular trap*)". La presencia de NETosis promueve la actividad de los fibroblastos sinoviales, que secretan citoquinas proinflamatorias, perpetuando la inflamación local (18).

Los ACPA también pueden ser agonistas en una respuesta mediada por receptores. Un ejemplo de esto, es que pueden unirse y potenciar la actividad de los precursores de osteoclastos, contribuyendo a la pérdida ósea y erosión articular, que son típicas de la AR seropositiva (30).

Otros anticuerpos potencialmente implicados, son los anticuerpos contra vimentina citrulinada mutada, y los más recientemente descritos anticuerpos contra proteínas carbamiladas (anti-CarP). La carbamilación es un proceso a través del cual la lisina se convierte en homocitrulina, comportándose de manera similar a la citrulinización. Los anti-CarP se han detectado en la etapa preclínica de la AR, en pacientes ACPA positivos, así como hasta en un 16 % de pacientes ACPA negativos, y se asociarían a progresión radiológica, independientemente del estatus serológico (31).

La AR seronegativa representa una enfermedad clínica e inmunogenéticamente diferente, aunque con características que pueden superponerse con la AR seropositiva. Existiría una disregulación de los linfocitos T CD4 cualitativamente distinta, reflejada en un fenotipo clínico generalmente menos agresivo, con menor progresión radiográfica, y con mayor prevalencia en la adultez mayor, probablemente vinculado a procesos de "inmunosenescencia" (Figura 3). A pesar de

ello, no debemos catalogar a la AR seronegativa como una enfermedad "benigna", como lo demuestran estudios observacionales y la práctica clínica habitual (32).

RESPUESTA INMUNE Y CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS

Después de activar la vía de la citrulinación, los péptidos alterados se unen a heterodímeros de proteínas del CMH, especialmente aquellos que contienen el epítipo compartido, que conduce a la presentación de antígeno a las células T, que a su vez estimulan las células B para sintetizar una gama de autoanticuerpos, incluidos el FR y los ACPA, cuya importancia y rol fisiopatológico se explicó previamente (33).

Aunque la AR es una enfermedad sistémica y hay eventos inmunológicos que ocurren fuera de la articulación como en superficies mucosas y tejidos linfoides primarios, la membrana sinovial cumple una función importante en el desarrollo de la enfermedad (33,34).

Una membrana sinovial sana es una estructura bastante delicada con un revestimiento íntimo compuesto por sinoviocitos de tipo macrófago y sinoviocitos de tipo fibroblasto, además de adipocitos, vasos sanguíneos y otras células inmunes dispersas. La membrana intimal sinovial carece de una membrana basal y de uniones estrechas, por lo cual es permeable y permite un tránsito libre de células y de proteínas en el líquido sinovial (34).

En la AR hay varios cambios a nivel de la membrana sinovial, en donde el revestimiento se expande debido a una activación de los sinoviocitos, que son fuente

de diversas citoquinas y proteasas. Los sinoviocitos de tipo macrófago son fundamentales para la activación de los receptores tipo toll, probablemente debido a la secreción de mediadores proinflamatorios claves, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF), la IL-1 y la IL-6. Los sinoviocitos de tipo fibroblasto, se encargan de la producción de proteasas de la matriz extracelular y pequeñas moléculas como prostaglandinas, leucotrienos y patrones de microARN, que hacen que la enfermedad asuma un fenotipo invasivo, con daño del cartílago y

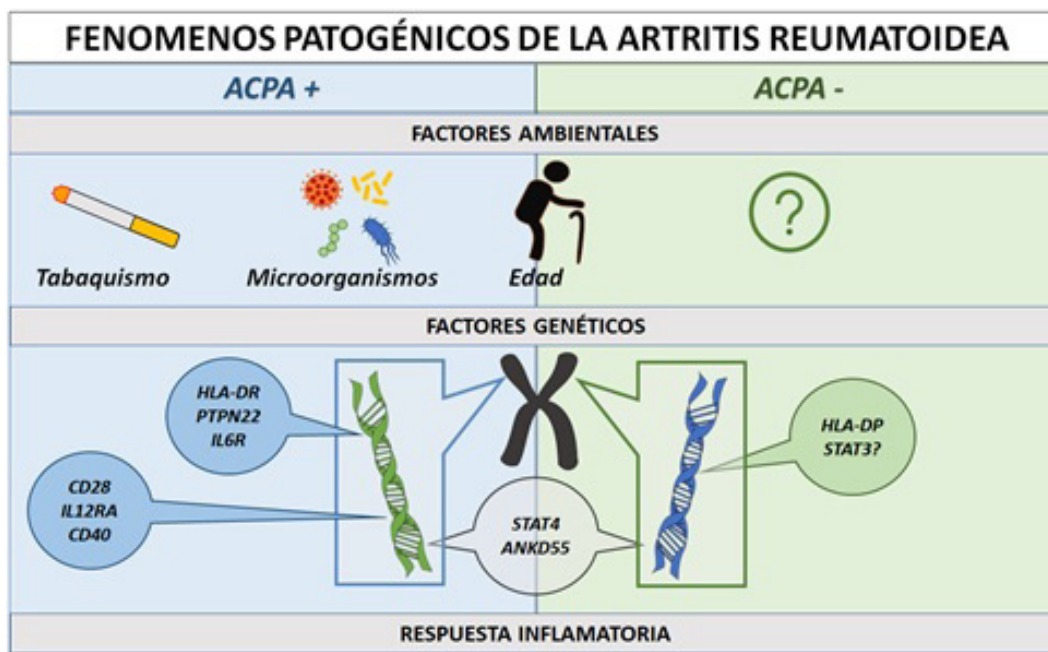


Figura 3. Características fisiopatológicas según los serotipos de AR

migración articular propagando la enfermedad a otras articulaciones (32,35,36)

Los linfocitos B actúan mediante la producción de autoanticuerpos (células plasmáticas sinoviales), como células presentadoras de antígeno y a través de la activación de fibroblastos mediante la secreción de TNF y linfotóxina. Además, se forman folículos linfoides en el tejido sinovial, lo que sugiere que la presentación de antígenos actúa localmente, produciendo la activación e hiperplasia de los mastocitos a nivel articular (37).

El tejido inflamatorio o pannus adquiere la capacidad de invadir y destruir el cartílago articular adyacente. La activación de los osteoclastos del hueso periarticular conduce a la resorción y se forman las erosiones óseas características de la enfermedad.

La función de las células T CD4+ reguladoras está disminuida, lo que contribuye al desequilibrio entre los brazos efector y regulador de la inmunidad.

Las células en la membrana sinovial inflamada elaboran citoquinas, como TNF, IL-1, IL-6, IL-17 e IL-23, que contribuyen a la inflamación y afectan directamente al hueso (38).

El TNF activa citoquinas, moléculas de adhesión celular, fomenta la angiogénesis, la supresión de células T reguladoras y la inducción del dolor.

La IL-6 impulsa la activación y producción de autoanticuerpos por los linfocitos B, y media los efectos sistémicos que promueven la fase aguda de la enfermedad como la anemia, disfunción cognitiva y desregulación del metabolismo lipídico (35).

La liberación de IL-8 inducida por ACPA de los osteoclastos juega un papel importante en la enfermedad temprana impulsando el reclutamiento de neutrófilos al

líquido sinovial, activando y desencadenando respuestas posteriores (32).

Además de potenciar la actividad de otras citoquinas proinflamatorias, la IL-17 estimula la diferenciación de los osteoclastos e induce la degradación directa de los proteoglicanos del cartílago *in vivo* y *ex vivo*. Los mastocitos son las células que presentan más receptores de IL-17 en la membrana sinovial. La IL-23 se expresa intensamente en las articulaciones inflamadas, induciendo la producción de IL-17 en modelos murinos de AR (39).

En AR se ha demostrado también una señalización intracelular disfuncional, con activación disregulada de la vía JAK/STAT (*Janus Kinase / Signal Transducer and Activator of Transcription*), que media la función de diversas citoquinas y factores de crecimiento, y sería responsable de la supervivencia de células inmunes aberrantes, y resistencia a la apoptosis de células presentes en el tejido sinovial. Otras vías de señalización intracelular como SAPK/MAPK y PI-3K/AKT/mTOR, están en estudio, y también podrían desempeñar un rol en la patogenia de la enfermedad (40).

CONCLUSIÓN

La fisiopatogenia de la AR es compleja, y en permanente actualización, producto de los nuevos avances en el conocimiento de los factores genéticos, medioambientales e inmunológicos intervinientes. La pérdida de la tolerancia inmunológica, con producción de ACPAs es un elemento clave en el desarrollo de la enfermedad.

La mejor comprensión de su patogénesis ha sido crucial, ya que no solo ha permitido la identificación de factores de riesgo modificables, sino que ha promovido la introducción de nuevos tratamientos, dirigidos contra citoquinas específicas, así como a través de la inhibición de vías intracelulares de señalización, que han cambiado radicalmente el curso evolutivo de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, Williams B, Gabriel S, Lassere M, Johns N, Buchbinder R, Woolf A, March L. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1316.
- Di WT, Vergara F, Bertiller E, Gallardo MdA, Gandino I, Scolnik M, Martinez MJ, Schpilberg MG, Rosa J, Soriano ER. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis in a Health Management Organization in Argentina: A 15-year Study. *J Rheumatol*. 2016, 43 (7) 1306-1311.
- Silman AJ, Macgregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol*. 1993;32:903-7.
- Frisell T, Holmqvist M, Källberg H, Klareskog L, Alfredsson L, Askling J. Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex and age. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2773-82.
- Stastny P. Association of the B Cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1978;291:869-71.
- Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1987;29:1205-13.
- Cerna M, Falco M, Friedman H, Maccagno A, Fernandez-vifia M, Stastny P. Differences in HLA Class II alleles of isolated South American Indian Populations from Brazil and Argentina. *Hum Immunol*. 1993;37:213-20.
- Citera G, Padulo LA, Fernandez G, Lazaro MA, Rosemffet MG, Cocco JAM. Influence of HLA-DR alleles on Rheumatoid Arthritis: susceptibility and severity in Argentine patients. *J Rheumatol*. 2001;28:1486-91.
- Hall F, Weeks D, Camilleri J, Amos N, Drake C, Gibson K, et al. Influence of the HLA-DRB1 locus on susceptibility and severity in rheumatoid arthritis. *QJM An Int J Med*. 1996;89:821-9.
- Milicic A, Lee D, Brown MA, Darke C, Wordsworth BP, Milicic A, et al. HLA-DR / DQ Haplotype in Rheumatoid Arthritis : Novel Allelic Associations in UK Caucasians. *J Rheumatol*. 2002;29(9):1821-6.
- Plenge RM, Padyukov L, Remmers EF, Purcell S, Lee AT, Karlson EW, et al. Replication of putative candidate-gene associations with rheumatoid arthritis in 14,000 samples from North America and Sweden: Association of susceptibility with PTPN22 , CTLA4 , and PADI4. *Am J Hum Genet*. 2005;77:1044-60.
- Harrison P, Pointon JJ, Farrar C, Brown MA, Wordsworth BP. Effects of PTPN22 C1858T polymorphism on susceptibility and clinical characteristics of British Caucasian rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol*. 2006;45:1009-11.
- Plenge R, Seielstad M, Padyukov L, Lee A, Remmers EF. TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis - A genomewide study. *N Engl J Med*. 2007;357:1199-209.
- The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nat Genet*. 2007;447:661-78.
- Plenge RM, Cotsapas C, Davies L, Price AL, Bakker PIW De, Maller J, et al. Two independent alleles at 6q23 associated with risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2007;39:1477-82.
- Ruiz-esquide V, Sanmartí R. Tabaco y otros factores ambientales en la artritis reumatoide. *Reumatol Clínica*. 2012;8(6):342-50.
- Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Ka H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A New Model for an Etiology of Rheumatoid Arthritis Smoking May Trigger HLA-DR (Shared Epitope)-Restricted Immune Reactions to Autoantigens Modified by Citrullination. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):38-46.
- García Salinas R, Citera G MS. ¿Cuál es el verdadero rol de los ACPAs en la artritis reumatoidea? *Rev Argent Reumatol*. 2017;28(4):28-33.
- Lundström, Källberg, Alfredsson, Klareskog P. Gene-Environment Interaction Between the DRB1 Shared Epitope and Smoking in the Risk of Anti-Citrullinated Protein Antibody-Positive Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1597-603.
- Lang TJ. Estrogen as an immunomodulator. *Clin Immunol*. 2004; 113:224-30.
- Huizinga TWJ, Linden MW Van Der, Breedveld FC. Interleukin-10 as an explanation for pregnancy-induced flare in systemic lupus erythematosus and remission in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1999;38:496-8.
- Maeda Y, Takeda K. Host-microbiota interactions in rheumatoid arthritis. *Exp Mol Med*. 2019;51(150):1-6.
- Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen K, Lundberg K, et al. Peptidylarginine Deiminase From *Porphyromonas gingivalis* Citrullinates Human Fibrinogen and alpha-Enolase. Implications for Autoimmunity in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2662-72.
- Meena N, Pal S, Chawla S, Garg R, Batta A, Kaur S. Assessment of Vitamin D in Rheumatoid Arthritis and Its Correlation with Disease Activity. *J Nat Sci Biol Med*. 2018;9:54-8.
- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:911-9.
- P Stolt, H Källberg, I Lundberg, B Sjögren, L Klareskog LA. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(4):582-6.
- Polinski KJ, A BE, Feser M, Seifert J, Demoruelle MK, Striebich CC, et al. Perceived stress and inflammatory arthritis: a prospective investigation in the Studies of the Etiologies of Rheumatoid Arthritis (SERA) cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;0-3.
- Raimon Sanmartí, Maria Victoria Hernández, José A Gómez-Puerta, Eduard Graell and JDC. Serum Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. *Int J Adv Rheumatol*. 2008;6(2):47-52.
- Kurowska W, Kuca-warnawin EH, Radzikowska A. The role of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Cent Eur J Immunol*. 2017;42(4):390-8.
- Toes R, Pisetsky DS. Pathogenic effector functions of ACPA: Where do we stand? *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):716-21.
- Shi J, van de Stadt LA, Levarht EW, Huizinga TW, Hamann D, van Schaardenburg D, Toes RE, Trouw LA. Anti-carbamylated protein (anti-CarP) antibodies precede the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):780-3.
- Pratt AG, Isaacs JD. Seronegative rheumatoid arthritis: Pathogenetic and therapeutic aspects. *Best Pract Res Cl Rh*. 2014, 28: 651-659.
- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4:1-23.
- Castor, C. W. The microscopic structure of normal human synovial tissue. *Arthritis Rheum*. 1960. 3,140-15).
- McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(6):429-42.
- Bartok B, Firestein GS. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*. 2010;233:233-55.
- Sánchez-Ramón S, López-Longo FJ, Carreño L. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatol Clin*. 2010;6(SUPPL. 3):20-4.
- Karmakar S, Kay J, Gravalles EM. Bone Damage in Rheumatoid Arthritis: Mechanistic Insights and Approaches to Prevention. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36:385-404.
- Hueber AJ, Asquith DL, Miller AM, Kerr S, Leipe J, Melendez AJ, et al. Cutting Edge: Mast Cells Express IL-17A in Rheumatoid Arthritis Synovium. *J Immunol April 1*, 2010, 184 (7) 3336-3340.
- Malemud C.J. Intracellular Signaling Pathways in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Cell Immunol*. 2013; 4:160.

Naturaleza: Revisión.

Área: Inmunodermatología.

Enfermedad autoinmune: Psoriasis.

Recibido 28/07/2020

Aceptado 28/07/2020

Consideraciones para el manejo de la psoriasis con drogas biológicas e inmunosupresoras durante la pandemia por COVID-19. Visión integral desde una institución

Considerations for the management of psoriasis with biological and immunosuppressive drugs during the COVID-19 pandemic. Comprehensive vision from an institution

Javier Ubogui¹, Miriam Saposnik², María L García Pazos³, Etel Saturansky⁴, Gabriel Magariños⁵,
Carla Castro⁶, Eugenia Melamed⁷, Daniel Stecher⁸.

¹Director General.
²Directora de Sedes San Martín y Vicente López.
³Directora de Sede Palermo.
⁴Directora del Área de Reumatología.
⁵Investigador.
⁶Investigadora y coordinadora de estudios.
⁷Miembro del Equipo de Psico-dermatología.
⁸Consultor en infectología Psoriahue Medicina Interdisciplinaria*
*Algunos de los autores tienen otras filiaciones profesionales que se han omitido debido a que se trata de una comunicación generada desde una sola institución

Resumen

La actual pandemia vinculada a SARS CoV-2 nos ha colocado a los médicos ante un desafío constante, siendo los agentes esenciales para los diferentes momentos epidemiológicos. La falta de un conocimiento profundo respecto del comportamiento de la infección en las diferentes poblaciones ha llevado en nuestro medio a establecer medidas, que han ido cambiando con el correr de las observaciones y el incremento de los conocimientos. Particularmente, muchas de las dudas planteadas, se relacionaron al manejo de los pacientes con psoriasis tratados con agentes biológicos u otros inmunomoduladores. En el presente trabajo, queremos transmitir un camino recorrido en el manejo de estos pacientes, basado en las experiencias transmitidas por otros colegas sumando la experiencia propia y criterios de un equipo multidisciplinario. Elaboramos y desarrollamos en este trabajo conceptos que fundamentan las acciones realizadas. Finalmente, queremos compartir una serie de recomendaciones que, si bien sabemos que se tendrán que ir adaptando en función de las evidencias, deseamos que sirvan a otros colegas a la hora de tomar decisiones en el futuro próximo.

Palabras claves: COVID-19, SARS-CoV2, inmunosupresores, esteroides, TNF, IL17, IL23, dermatosis inflamatorias.

Abstract

The current pandemic linked to SARS CoV-2 has placed physicians in constant challenge, being essential agents for different epidemiological moments. The lack of in-depth knowledge regarding the behavior of the infection in different populations has led us to establish measures that have changed with the passing of observations and the increase in knowledge. Particularly, many of the doubts raised were related to the management of patients with psoriasis treated with biological agents or other immunomodulators. In the present work, we want to transmit a path traveled in the management of these patients, based on the experiences transmitted by other colleagues, adding the own experience and criteria of a multidisciplinary team. We elaborate and develop in this work concepts that support the actions carried out. Finally, we want to share a series of recommendations that, while, we know that they will have to be adapted based on the evidence, we hope that they will serve other colleagues when making decisions in the near future.

Keywords: COVID-19 – SARS-CoV2 – immunosuppressive therapies – steroids – TNF – IL17 – IL23 – inflammatory dermatoses.

Conflicto de intereses:

Dra. Miriam Saposnik,
Dr. Daniel Stecher,
Lic. Eugenia Melamed
no presentan conflictos de interés para esta publicación.
Dr. G. Magariños recibe honorarios como investigador, actividades de asesoramiento eventual y/o conferencias de: AbbVie, Biogen, Boehringer, Eli Lilly, Janssen Cilag, Novartis, Pfizer y Sanofi.
Dra. María Laura García Pazos recibe honorarios como investigadora en estudios de Pfizer, Abbvie, Eli Lilly y Novartis.
Dra. Etel Saturansky recibe honorarios como investigador o actividades de asesoramiento eventual de AbbVie y Janssen Cilag.
Dr. Javier Ubogui recibe honorarios como investigador o actividades de asesoramiento eventual de Abbvie, Eli Lilly, Janssen Cilag, Novartis, Pfizer y Sanofi.
Dra. Carla Castro recibe honorarios como investigadora, actividades de asesoramiento eventual y/o conferencias de: AbbVie, Biogen, Eli Lilly, Novartis, Pfizer y Sanofi

CORRESPONDENCIA:

Dr. Javier Ubogui
Bulnes 1937 - 2.º A
C1425DKG Buenos Aires, Argentina
Correo: javierubogui@gmail.com

PUNTOS DESTACADOS

La pandemia por COVID-19 presenta un escenario desconocido frente al manejo de los pacientes con psoriasis y terapias inmunosupresoras.

El análisis de los diferentes registros de los afectados nos mostrará, en definitiva, la real dimensión de los acontecimientos y será una referencia tanto para lo que resta de la actual situación, como para eventuales futuras recaídas o nuevos desafíos epidemiológicos.

Identificar a los enfermos de riesgo elevado es crucial para trazar estrategias racionales en el manejo de su inmunosupresión.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 las autoridades sanitarias de China comunicaron un brote de neumonía en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei producido por un nuevo tipo de coronavirus denominado SARS CoV-2 (1), con alta capacidad de transmisión interhumana y una letalidad de entre el 2 y 3%. El virus se expandió rápidamente a varios países por lo que la Organización Mundial de la Salud decretó la pandemia el 11 de marzo de 2020 (2)

El espectro clínico se caracteriza por un 81% de formas leves, 14% severas y 5% críticas, siendo algunas de las comorbilidades que aumentan el riesgo de mortalidad: la edad mayor de 60 años, hipertensión arterial, diabetes, enfermedades pulmonares, cardiovasculares, insuficiencia renal, patologías neoplásicas e inmunosupresión. (3)

El Ministerio de Salud de Argentina en función de la aparición de casos en nuestro país instauró una serie de medidas preventivas incluyendo el aislamiento social preventivo y obligatorio a partir del 20 de marzo de 2020 (4) Teniendo en cuenta el estado de emergencia sanitaria COVID-19, situación imprevista y extraordinaria que abarca y afecta a todos los niveles de la salud de alguna u otra forma, nuestro grupo de trabajo se ha reunido para intercambiar conceptos respecto del manejo de los pacientes con psoriasis en tratamiento con drogas inmunosupresoras y biológicas.

Evaluamos tanto las conductas asumidas durante la primera etapa de la pandemia como así también, proyectamos recomendaciones tanto para la próxima etapa activa y para la post pandemia, basadas en los conocimientos y experiencia profesional de cada uno de los participantes como así también en las evidencias científicas y en las recomendaciones de sociedades científicas y grupos de trabajo existentes a la fecha.

Objetivos planteados

- 1.- Revisión del impacto de la pandemia COVID -19 sobre los pacientes, su medio familiar y sobre los médicos.
- 2.- Repaso de las conductas asumidas hasta el momento y sus fundamentos.
- 3.- Redacción de una guía de recomendaciones por nuestro grupo de expertos.

IMPACTO DEL COVID-19 EN LOS PACIENTES CON PSORIASIS

Diversas publicaciones han evaluado el impacto de la infección por Covid -19 en la población con psoriasis sometida a tratamientos inmunosupresores y agentes biológicos (anti -TNF alfa, anti IL-17, anti IL- 23, anti IL-12/23,), no observándose hasta la fecha mayores niveles de internación o mortalidad comparados con la población general (5,6).

Uno de los registros internacionales e interdisciplinarios de pacientes con psoriasis e infección por SARS-CoV- 2 actualmente en curso, el PsoProtect, tampoco viene mostrando diferencias en la severidad de la infección en aquellos pacientes tratados, hayan o no interrumpido su medicación (7).

Por otra parte, independientemente de la infección por SARS-CoV-2, los estudios pivotaes de diferentes fármacos biológicos no mostraron, a pesar del aumento de la frecuencia de reactivaciones de tuberculosis, hepatitis B o herpes, mayor severidad de los cuadros de infecciones respiratorias de origen viral (8)

La toma de conductas respecto al uso de biológicos en psoriasis frente a la expansión de la pandemia por COVID -19 seguramente se ha implementado de forma dispar en el mundo; las decisiones debieron ser tomadas en los países primeramente afectados, con absoluta falta de experiencia en el manejo de uso de drogas biológicas en tal contexto, en muchos casos con el sistema sanitario ya colapsado y con dificultades para el seguimiento habitual de sus pacientes.

Los países aún libres de casos debieron observar tales conductas a distancia, durante el avance de la pandemia, con igualmente poca información y evidencia insuficiente para elaborar recomendaciones o protocolos con una anticipación prudencial.

Se fueron recibiendo recomendaciones de distintas sociedades y grupos de estudios, que se encontraron con la necesidad de brindar orientación basada en la posible influencia de los agentes biológicos y/u otros agentes sistémicos en la evolución y en la gravedad del COVID-19; por ejemplo, interrupción o no de tratamientos frente a la infección, frente a sospecha de infección o por contacto estrecho

con casos sospechosos, evaluación de relación riesgo-beneficio de cada decisión habiéndose determinado los grupos de riesgo, cuidados adicionales como vacunación antigripal y antineumocócica, necesidad de aislamiento domiciliario, etc.

En un contexto de abundantes estudios y publicaciones sobre el comportamiento de la infección causada por SARS-Cov-2, se fueron conociendo mecanismos inmunológicos y autoinflamatorios que se desencadenan durante ciertas etapas de la enfermedad COVID-19 que permitieron inclusive, pensar en posibles beneficios de tales drogas a través de bloqueos de algunos mediadores del proceso patogénico. Tales consideraciones, sumadas a la falta de reportes de evoluciones catastróficas en pacientes que mantuvieron el tratamiento hasta la confirmación de infección e incluso en los que no lo interrumpieron, de alguna manera fue relativizando el temor, más allá de que la comunidad médica se haya inclinado por la toma de decisiones personalizadas, según los aspectos individuales médicos y epidemiológicos de cada paciente.

Se empezaron a publicar reportes aislados sobre la evolución de los pacientes infectados que hubiesen estado en tratamiento con drogas biológicas, así como estudios observacionales, hasta ahora con escaso valor de evidencia estadística. Se pusieron en marcha registros sobre pacientes en tratamiento para psoriasis durante la pandemia que se hayan infectado, o con alta sospecha de infección por Sars-Cov-2 (PsoProtect, The COVID-19 Global Rheumatology Alliance), todavía con un número limitado de pacientes e informes preliminares. Tales registros de datos aún no brindaron información diferenciada sobre el impacto en el comportamiento clínico y laboratorial de la infección, según el mecanismo de acción o dosis del fármaco utilizado para la psoriasis al momento de la infección, ya sea en los casos de continuidad o interrupción de los mismos.

IMPACTO SOBRE LOS PACIENTES ADULTOS EN TRATAMIENTO Y SOBRE SU MEDIO FAMILIAR. CONDUCTAS MÉDICAS ASUMIDAS EN NUESTROS CENTROS.

En la primera semana de marzo se implementaron recomendaciones respecto a los viajes y se hizo hincapié en el cumplimiento de los calendarios de vacunación dirigidas a pacientes con terapia inmunosupresora o inmunomoduladora (IS-IM).

Desde el 16/3 se comenzó con una tarea activa de recomendaciones para la prevención de infecciones respiratorias en general, promoviendo la consulta precoz ante síntomas. Se utilizó cartelería y material de difusión audiovisual en las diferentes áreas de la institución, se comenzó a confeccionar un listado de pacientes en tratamiento con terapia inmunosupresora, inmunomoduladora o fototerapia ante la posibilidad inminente de medidas restrictivas para la

tarea en consultorio por parte de las autoridades nacionales. Preventivamente, se estableció una guardia telefónica para no interrumpir el contacto con los pacientes y se facilitó el acceso remoto a las historias clínicas a todos los directores médicos.

El 20/3 se estableció el Aislamiento Social Obligatorio (ASO) y se sumaron a las medidas anteriores, la propuesta de apoyo psicológico remoto a pacientes y a médicos, el contacto con los pacientes para evaluar las diferentes situaciones de riesgo y determinar la continuidad o no de los tratamientos, suministrar las recetas y certificados y monitorear la evolución ante la inédita situación. Desde ese momento se comenzó el afianzamiento con diferentes modalidades de consulta remota.

Creemos que ,más allá de haberse establecido luego una reapertura limitada para la asistencia médica, las medidas anteriores nos brindaron tanto a médicos como a pacientes, cierta tranquilidad para el manejo a futuro en caso de una recaída en la curva epidemiológica que vuelva a requerir medidas más estrictas de aislamiento.

IMPACTO SOBRE EL PACIENTE PEDIÁTRICO Y SU MEDIO

La evidencia manifiesta un curso benigno y una evolución favorable con muy bajo riesgo de complicaciones en los menores infectados por COVID-19.

Vinculado a esta evolución favorable, existiría un rol de los esquemas de vacunación activa contra diversas virosis a partir del año de vida, de la presencia simultánea de otros virus en la mucosa pulmonar y de la vía aérea (interacción competitiva virus vs virus) y de la baja expresión de enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE-2)

Por otra parte, los niños en general no presentan la fase hiperinflamatoria que desencadena el síndrome de distress respiratorio y el daño en la función cardíaca.

La recomendación actual basada en registros de pacientes con enfermedades reumatológicas infectados con SARS-Cov-2 sería, mantener la enfermedad inflamatoria bajo tratamiento adecuado durante la pandemia, ya que la actividad de la enfermedad crónica, parecería ser un factor de riesgo más importante frente a la infección.

IMPACTO EN PACIENTES REUMATOLÓGICOS EN TRATAMIENTO Y EN SU MEDIO FAMILIAR. CONDUCTAS MÉDICAS ASUMIDAS EN NUESTROS CENTROS.

El virus tomó también de sorpresa a los reumatólogos y se debió actuar con rapidez, siguiendo las estrictas medidas

sanitarias de protección, guiándonos por listas de recomendaciones del Ministerio de Salud de la Nación (9), de la Sociedad Argentina de Reumatología (10) y de guías de sociedades científicas de otros países (11,12,13,14) que de hecho no estaban transitando la misma situación epidemiológica y todas tomaban conceptos de experiencias virales previas. Mientras tanto se comenzó a profundizar en el estudio de COVID 19 y enfermedades autoinmunes (15,16).

Les recomendamos a nuestros pacientes que no suspendieran sus tratamientos y que nos consultaran en caso de duda o de aparición de síntomas o contactos estrechos. Se actualizó el plan de vacunación y se determinó el aislamiento obligatorio.

No tenemos hasta el momento datos sobre si los pacientes con tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador para psoriasis, presentan formas más graves de la enfermedad COVID-19 o si tienen mayor riesgo que la población general de contraerla (17,18). La enfermedad de base así como la medicación inmunosupresora, podrían hacer pensar que sí, pero sin embargo hay reportes de buena evolución sin mayor mortalidad (19,20,21,22).

Mucho más trascendente en el pronóstico parecerían ser todos los demás factores de riesgo que presenta el total de la población y que muchas veces están presentes en los pacientes con psoriasis. La Sociedad Británica de Reumatología, postuló al inicio de la pandemia, un score para identificar pacientes con mayor riesgo (23,24,25). Ese *score* tiene en cuenta las comorbilidades y el tratamiento que reciben, sugiriendo blindaje, aislamiento o distancia social según el puntaje obtenido.

Sería la inmunomodulación finalmente beneficiosa? No lo sabemos aún con certeza. Lo que sí está claro es que no deben abandonar la medicación para poder mantener la enfermedad controlada, no olvidándonos que la suspensión de la medicación generaría un aumento del daño estructural, la disfuncionalidad del paciente y el retroceso hacia un estado inflamatorio con un potencial mayor riesgo de su inmunovigilancia (26).

Los registros de casos mediante plataformas como el COVID-19 Global Rheumatology Alliance nos va a permitir sacar conclusiones válidas para la vida real. Empezaremos a transitar e incorporar nuestra propia experiencia con los pacientes reumatológicos durante esta pandemia y podremos reafirmar o realizar recomendaciones con bases más sólidas (27).

Efectivamente a los pacientes sin COVID-19 o sospecha del mismo, que consultaron por temor a seguir con los diferentes tratamientos instituidos (drogas de acción mediata, agentes biológicos o pequeñas moléculas) se los informó adecuadamente, se los contuvo en su preocupación y no se les suspendió la medicación, no habiéndose detectado complicaciones.

En otros casos, algunos pacientes de manera inconsulta tomaron la decisión de discontinuar la medicación o espaciar las dosis, resultando en un brote de la enfermedad, situación nada favorable para su salud y calidad de vida, por lo cual aconsejamos firmemente la comunicación fluida con su médico tratante para consensuar conductas terapéuticas.

Tendremos que profundizar en la inmunología y la patogenia de esta virosis y entender que muchas de las drogas que utilizamos podrían tener un doble mecanismo, a veces contradictorio (28,29,30).

Tendremos que interiorizarnos más en el aspecto laboral, familiar, social y económico de cada paciente para poder darle una recomendación más sólida sobre sus riesgos, sobre sus condiciones de trabajo, sobre su forma de vida, siempre en un marco legal.

Evaluaremos con miras a la práctica médica futura el impacto de la experiencia obtenida con la telemedicina en la adherencia a las conductas terapéuticas.

REPERCUSIÓN EMOCIONAL EN PACIENTES Y MÉDICOS

Consideramos que, desde el punto de vista psicoemocional, la palabra cumple un requisito importante a la hora de dar un sentido al transcurrir de cualquier crisis, y en particular frente a una pandemia, como la que nos ocupa.

Parece importante comenzar planteando la definición de crisis como cambios de distinta intensidad y cualidad que implica la capacidad de resolver, resignificar, modificar o acomodarse a ellas.

Esta capacidad de adaptación tendrá que ver con la mayor o menor susceptibilidad del individuo ante determinadas situaciones estresoras y estará determinada por características generales, psicológicas individuales, estilo de vida, características del medio ambiente social, familiar y del ciclo vital.

Una de las consecuencias más directas de la pandemia fue la utilización de palabras que generaron inicialmente pánico y confusión:

- ☞ La cuarentena es la separación y restricción del movimiento de personas que potencialmente han estado expuestas a una enfermedad contagiosa para reducir el riesgo de que infecten a otros.
- ☞ El aislamiento, es la separación de las personas que han sido diagnosticadas con una enfermedad contagiosa de aquellas personas que no lo están.

Con lo cual, lo que generó es que todas las personas se sintieran, no solo expuestas al contagio, sino la sensación de ser potencialmente peligrosas para otros.

En el mismo sentido el 11 de marzo de 2020 la OMS declaró la pandemia por COVID-19, los medios de comunicación y redes sociales generaron un fenómeno de hostigamiento comunicacional tan invasivo y violento que mereció por parte de dicha organización la utilización del neologismo de "infodemia", dando como consecuencia, altos componentes de ansiedad, miedo e intolerancia a la espera.

Hubo que construir una nueva organización, incorporando los recursos tecnológicos que tiempo atrás eran considerado casi adictivos, por lo que se convirtieron, para aquellos que estaban en condiciones de hacerlo, en una importante herramienta para enfrentar el aislamiento y conectarse con el afuera.

Es importante además desde el lugar que nos ocupa, la respuesta que de acuerdo al ámbito (sea público o privado), se generó desde el sistema de salud, dejando a muchos pacientes sin red de contención, en especial en relación a enfermedades crónicas que no permiten una interrupción de controles y tratamiento.

Nuevamente la respuesta es subjetiva: para algunos es un obstáculo, para otros un desafío nuevo a afrontar, y esto incluye no solo a los pacientes sino también a los médicos cuya tarea esencial implica el contacto físico con el paciente.

IMPACTO QUE DEJARÁ LA EXPERIENCIA VIVIDA EN LA TOMA DE DECISIONES MÉDICAS A FUTURO (EN LO QUE RESTA DE LA PANDEMIA Y EN LA POSTPANDEMIA)

El impacto de la experiencia vivida va a depender en primer término de la observación, documentación y difusión de como evolucionaron los pacientes en distintas situaciones de tratamiento; por ejemplo, durante dosis de mantenimiento de los diferentes fármacos, con dosis de carga por período de inducción, con o sin interrupción de su tratamiento durante períodos de mayor circulación viral comunitaria o durante el proceso infeccioso propiamente dicho.

Se deberá seguir revisando permanente los datos arrojados por las publicaciones elaboradas por las diferentes sociedades y servicios de dermatología, reumatología, gastroenterología e infectología, entre otras especialidades que hayan manejado pacientes en tratamiento y expuestos al COVID-19, priorizando aquellos con mejores métodos de documentación y mayor significado estadístico (por ejemplo, los datos de registros creados específicamente con tal finalidad) y a partir de ahí se deberán actualizar periódicamente las recomendaciones.

Deberemos sostener un control cercano y frecuente de nuestros pacientes tratados para considerar su situación epidemiológica y adaptar tales recomendaciones en forma permanente y personalizada.

A mediano plazo deberá considerarse, en base a la evidencia científica, el impacto de las diferentes moléculas utilizadas en la actualidad así como las que se vayan aprobando en el mundo para el tratamiento de la psoriasis, respecto del riesgo de mayor severidad o efecto favorecedor durante la circulación e infección por SARS-Cov-2.

Será importante definir con más precisión, en el caso de que se extienda la pandemia o en olas futuras, si están dadas las condiciones de seguridad para el inicio de tratamientos con drogas biológicas u otros inmunomoduladoras en los pacientes con psoriasis moderada o severa, si habrá necesidad de adaptación de los esquemas vigentes de inducción u optimización de dosis, y qué drogas podrían ser las más seguras; cobrará importancia la elaboración de algoritmos multidisciplinarios y decisiones conjuntas.

Será importante determinar la necesidad real de aislamiento estricto del paciente, teniendo en cuenta no solamente las comorbilidades y la edad, sino también los distintos agentes terapéuticos que reciba o necesite recibir, así como las dosis adecuadas durante etapas de circulación comunitaria del virus, hasta el acceso a una vacuna o cambio de situación epidemiológica. Tales aspectos deberán definirse junto a las autoridades del sistema de salud correspondientes para contar con una instancia de amparo a la decisión médica. Eso, hará que podamos considerar el mejor equilibrio entre seguridad, calidad de vida y costo laboral/psicosocial de la psoriasis.

Deberemos determinar si habrá necesidad o si será de utilidad realizar el testeo regular (para COVID-19) de los pacientes en tratamiento para psoriasis, aunque eso dependerá de la accesibilidad a esas pruebas.

Será importante basarse en los recursos disponibles y en qué medida podrá colaborar la industria en el aporte de esos insumos en los escenarios de menor accesibilidad.

POSTPANDEMIA

En caso de lograrse el desarrollo de una vacuna efectiva, habrá que determinar si la misma será una condición sine qua non para medicar con biológicos e inmunosupresores, si se encontrará disponible para todos los pacientes en tal situación y si sus características (dependiendo de diferentes mecanismos posibles de acción) implicarán recomendaciones especiales durante el tratamiento con las drogas empleadas en psoriasis para una inmunización segura y eficaz.

Hasta lograrse la producción de ese ansiado objetivo, habrá que establecer los protocolos a seguir en caso de nuevas olas epidémicas de COVID-19

Podríamos llegar a conocer a futuro, si alguna de las moléculas utilizadas para el tratamiento de la psoriasis (así

como de otras enfermedades autoinmunes), podrán tener un papel en el tratamiento de la etapa inflamatoria de la infección por COVID-19 (tormenta de citoquinas).

CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL USO DE MEDICACIONES BIOLÓGICAS EN PSORIASIS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19

Ante la decisión de continuar o no un tratamiento biológico en pacientes con psoriasis deben valorarse las siguientes situaciones (31). Esta decisión siempre deberá ser considerada paciente a paciente, teniendo en cuenta además, factores de riesgo epidemiológico en el medio familiar y social, consensuando finalmente con el paciente, la conducta final.

La tabla 1 muestra los aspectos a tomar en consideración para la discontinuidad o prosecución del tratamiento biológico.

Tabla 1. Continuidad o discontinuidad del tratamiento biológico

A favor de discontinuación y/o modificación de esquema	Factores que favorecen la continuación
Factores de riesgo para Covid-19 (>60 años, enfermedad cardíaca o respiratoria, hipertensión, arterial, diabetes, cáncer)	Edad < 60 años
Inmunosupresión (ej.: VIH)	Ausencia de comorbilidades
Infección previa durante uso de biológicos	Monoterapia biológica
Psoriasis leve a moderada	Ausencia de otras inmunosupresiones
Alto riesgo de exposición a Covid-19 (área endémica, personal de salud, geriátricos, etc.)	Psoriasis severa o artritis con historia de reactivaciones o tipos inestables
Duración corta de pandemia	Bajo riesgo de exposición a Covid-19
Infección activa, incluyendo Covid-19	Larga duración de la pandemia

GUÍA DE RECOMENDACIONES

1. Recomendaciones para los médicos durante los períodos de aislamiento social preventivo

- ✍ El primer aspecto es aceptar que estamos frente a una situación inédita, los recursos que contamos tienen que ser acomodados a una realidad inmediata que cambia o puede cambiar día a día y en cada país o región. Obviamente lo abrupto de la situación que transitamos no ha permitido la implementación de medidas de modo adecuado, con lo cual, desde nuestra óptica, es importante animarnos a desarrollar conductas creativas que dependan de nuestras posibilidades personales.
- ✍ Construir una rutina, un ritmo en el día a día, planeamos proyectos cortos y posibles.
- ✍ Ordenar nuestro ámbito de vida, lo cual favorece un orden mental necesario para poder pensar y actuar reflexivamente.
- ✍ Instrumentar medidas para preservar la contención y acompañamiento de nuestros pacientes generando un espacio de confianza con determinados límites

para no sentirse abusados en el uso de ese espacio creado.

- ✍ Incluir en el interrogatorio hacia los pacientes preguntas que apunten por ejemplo, a discriminar hábitos alimenticios en exceso o en defecto, mayor ingesta de alcohol u otras sustancias, trastornos del sueño, insomnio o pesadillas y criterios de depresión, a los fines de discriminar lo que puede convertirse en un trastorno depresivo mayor o melancolía, así como trastornos graves de ansiedad.
- ✍ Aceptar que habrá algunos pacientes que no podrán dejarse acompañar o aceptar nuestras indicaciones desde un inicio y será necesario desarrollar cierta capacidad de tolerancia.
- ✍ Recordar que cada persona puede vivirlo como un desafío a resolver o un obstáculo difícil de enfrentar, situación que en el caso de las dermatopatías crónicas adquiere una sobrecarga particular
- ✍ El trabajo interdisciplinario resulta fundamental para esta tarea, mientras que el acompañamiento y la contención de los pacientes son las bases para llegar al mejor resultado posible en tiempos de incertidumbre.
- ✍ El aprendizaje hoy es: reconvertir nuestros servicios y repensar cómo y para qué hacemos lo que hacemos.

2. Recomendaciones actuales para el manejo de los agentes biológicos u otros inmunosupresores/inmunomoduladores, durante la pandemia de COVID-19

Pacientes en tratamiento

- ✍ En pacientes con sospecha clínica de infección o confirmación virológica suspender los tratamientos biológicos
- ✍ Reiniciarlos luego del alta clínica y epidemiológica.
- ✍ Controles frecuentes, en lo posible no presenciales para evaluación entre otras cosas, del riesgo epidemiológico dinámico. Contacto estrecho permanente.
- ✍ Asegurar el cumplimiento del aislamiento domiciliario evaluando el riesgo epidemiológico familiar o social. En caso de contacto sospechoso estrecho, (más de 15 minutos a menos de 1,5 mts de distancia de una persona con confirmación de la enfermedad sin el uso de barbijo o tapabocas), se recomienda que se mantengan aislados en su domicilio hasta contactar con los centros de atención especializados y no aplicar la siguiente dosis hasta que se aclare la situación epidemiológica.

Pacientes en plan de inicio de tratamiento:

- ✍ Considerar la necesidad inminente de iniciar un tratamiento en base a la severidad de la psoriasis.
- ✍ Identificar a los pacientes con riesgo mayor de infección o mortalidad por COVID-19: >60 años, enfermedad cardíaca o respiratoria, hipertensión arterial, diabetes, cáncer, medio familiar o social de riesgo.
- ✍ Evaluar el riesgo beneficio en los casos individuales (riesgo epidemiológico).
- ✍ Considerar la posibilidad del paciente para sostener un aislamiento domiciliario sin tiempo definido.

3. Recomendaciones generales de prevención

Se recomiendan las siguientes medidas para la prevención de la transmisión de las infecciones por SARS-CoV-2 y otros virus respiratorios (32).

- ✍ Cubrir la boca al toser o estornudar, con un pañuelo descartable o con la cara interna del codo.
- ✍ Lavar frecuentemente las manos con agua y jabón (en su defecto utilizar soluciones en base a alcohol).
- ✍ Evitar tocar los ojos, la nariz o la boca.
- ✍ Limpiar y desinfectar los objetos y las superficies de las instalaciones mediante agentes químicos o físicos (luz ultravioleta C)
- ✍ Eliminar objetos innecesarios en todas las áreas institucionales que puedan ser potenciales focos de contaminación y transmisión (adornos, libros, revistas, juguetes, etc.).
- ✍ Evitar el contacto cercano con personas enfermas
- ✍ Mantener distanciamiento social, evitando las aglomeraciones, uso de barreras transparentes en escritorios y zonas administrativas de estrecho vínculo con pacientes.
- ✍ Utilizar barbijo o tapaboca según las recomendaciones oficiales. Agregar máscaras para el personal médico y administrativo.
- ✍ Instruir para consultar rápidamente ante la presencia de fiebre, síntomas respiratorios (tos, odinofagia, disnea) o alteraciones del olfato.
- ✍ Mantener controles más frecuentes que los habituales, preferentemente por métodos de consulta no presencial.
- ✍ Tener un conocimiento del riesgo familiar, social y laboral, incluido el uso habitual de medios de transportes masivos.
- ✍ Identificación precoz de los casos sospechosos: independientemente del uso o no de tratamientos biológicos, es recomendable que el médico dermatólogo detecte en sus pacientes los posibles casos con sospecha de COVID-19 para su oportuno diagnóstico y aislamiento (33). Se define como caso sospechoso a la presencia de dos o más de los siguientes síntomas: fiebre (37.5 o más) tos, odinofagia, dificultad respiratoria, anosmia o disgeusia de reciente aparición sin otra etiología que justifique el cuadro(*).
- ✍ Completar esquema de vacunación antineumocócica. La vacunación contra influenza: está recomendada en esquema de dosis anual para pacientes y para el personal la salud tanto para la prevención de las complicaciones en los mismos como para evitar la transmisión a los pacientes
- ✍ El aislamiento absoluto domiciliario de los pacientes con medicamentos de bajo nivel de inmunosupresión (en sí mismos o por dosis bajas) o con agentes biológicos, estarán vinculados a la etapa de circulación comunitaria del virus. Actualmente en el hemisferio norte, se están revisando las conductas en éste sentido y es probable

que en base a esas experiencias, podamos manejar en nuestro medio, ciertos permisos de salidas sociales, recreativas o laborales con mayor tranquilidad.

- ✍ En Argentina, dada la situación de circulación comunitaria del virus SARS CoV 2, sugerimos mantener el aislamiento domiciliario como condición primaria. Tanto para la continuidad como para el inicio de una terapia inmunomoduladora (33).

4. Recomendaciones y estrategias ante una recaída en la curva epidemiológica

- ✍ Implementación rápida de la difusión de las recomendaciones sobre medidas preventivas que incluyen: instrucciones para el personal y pacientes a través de material escrito y audiovisual (cartelería y videos en el ámbito de sala de espera que refuercen las recomendaciones sanitarias en la prevención de la transmisión del COVID-19) y reuniones presenciales y virtuales
- ✍ Estrategias operativas implementadas para la admisión y atención de los pacientes en el consultorio orientadas primero a detectar síntomas durante el proceso de solicitud de los turnos y antes de ingresar a las instalaciones de los consultorios (con preguntas recomendadas para screening de COVID-19):
- ✍ No concurrir a la consulta en caso de haber tenido algunos de los síntomas o signos de sospecha.
- ✍ Se informará en el momento de solicitar el turno que se debe acudir solo a la consulta, salvo que necesite imperiosamente un acompañante.
- ✍ Se evitarán las permanencias prolongadas de los pacientes, solicitando puntualidad y priorizando la consulta puntual del problema
- ✍ Proporcionar alcohol en gel al ingresar, junto con la indicación del correcto lavado de manos, control de temperatura corporal e implementar protocolos según criterios de cada institución.
- ✍ Reforzar las medidas de distanciamiento social
- ✍ Utilizar barreras físicas que mejoren las condiciones de distanciamiento: acrílicos protectores en escritorios y mostradores
- ✍ Mantener la distancia interpersonal durante la consulta
- ✍ Fomentar las consultas virtuales con metodologías que permitan el registro del acto médico.

Frente a retrocesos en las fases de aislamiento absoluto deberíamos

- ✍ Disponer de un listado con datos de contacto de todos los pacientes con algún riesgo potencial, especialmente aquellos que se encuentren en tratamiento con agentes biológicos u otras terapias sistémicas inmunomoduladoras, para transmisión rápida de recomendaciones generales y ,en caso de complicaciones o intercurrentias ,implementar las medidas adecuadas.
- ✍ Posibilitar el acceso remoto a las Historias Clínicas en caso de estar restringida nuestra presencia en los consultorios

(*) Esta definición es dinámica y se adecua a la evolución de la pandemia. Se sugiere consultar la misma periódicamente.

- ✍ Difundir tempranamente la asistencia a través de una guardia telefónica orientativa
- ✍ Apoyo domiciliario del personal administrativo, optimizando la capacidad de la fuerza laboral en equipo
- ✍ Mantener el contacto periódico y cercano con los pacientes en tratamiento con agentes biológicos, terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras, reevaluando ante esta situación de emergencia epidemiológica, situación personal, laboral y del contexto familiar, que se irán adaptando a los procesos de flexibilización de medidas.
- ✍ Sustener de manera remota el contacto del equipo médico multidisciplinario para facilitar la toma de decisiones

CONCLUSIÓN

Estamos transitando un camino de aprendizaje constante en relación con la actual pandemia. La observación y el intercambio permanente con colegas de diferentes partes del mundo y que han vivido situaciones similares de incertidumbre por el desconocimiento y lo vertiginoso de los hechos, nos permitirán acercarnos a una mejor condición ante la necesidad de tomar decisiones.

El análisis de los diferentes registros de pacientes nos mostrará, en definitiva, la real dimensión de los acontecimientos y será una referencia, tanto para lo que resta de la actual situación, como para eventuales futuras recaídas o nuevos desafíos epidemiológicos. Pretendemos con esta publicación, compartir con otros colegas nuestro camino recorrido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Na Zh, Dingyu Zhang., Wenling Wang et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*; 2020 Feb 20, 382:727-733, doi:10.1056/NEJMoa2001017. Epub 2020 Jan 24
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020, World Health Organization.
3. Zunyou Wu, Jennifer M. McGoogan, Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From The Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Feb 24. doi:10.1001/jama.2020.2648.
4. Boletín Oficial de la República Argentina. Decreto 297/2020. Aislamiento social preventivo y obligatorio. 20 de marzo de 2020 <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/227042/20200320> Acceso mayo 2020.
5. Rebecca Haberman, Jordan Axelrad, Alan Chen, Rochelle Castillo, Di Yan, Peter Izmirly, Andrea Neimann, Samrachana Adhikari, David Hudesman, Jose U Scher. Covid-19 in Immune-Mediated Inflammatory Diseases — Case Series from New York. *N Engl J Med* .2020 Jul 2; 383(1) 85-88. doi:10.1056/NEJMc2009567. Epub 2020 Apr 29 2020.
6. Paolo Gisondi, Gianluigi Zaza, Micol Del Giglio, Mattia Rossi, Valentina Iacono, Giampiero Girolomoni. Risk of hospitalization and death from COVID-19 infection in patients with chronic plaque psoriasis receiving a biological treatment and renal transplanted recipients in maintenance immunosuppressive treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020 Jul ;83(1):285-287. Epub 2020 Apr 21, doi:10.1016/j.jaad.2020.04.085.
7. PsoProtect.org <https://psoprotect.org/> Acceso mayo-junio 2020
8. Nicholas D, Brownstone, Quinn G, Thibodeaux, Vidhata D. Reddy et al. Novel Coronavirus Disease (COVID-19) and Biologic Therapy in Psoriasis: Infection Risk and Patient Counseling in Uncertain Times. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020 Jun, 10(3): 339-349. Epub 2020 Apr 16. Doi: 10.1007/s13555-020-00377-9.
9. Nuevo coronavirus COVID-19. Información, recomendaciones del Ministerio de Salud de la Nación y medidas de prevención. <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus>
10. Sociedad Argentina de Reumatología https://reumatologia.org.ar/covid_19.php
11. British Society for Rheumatology: COVID-19 Guidance <https://www.rheumatology.org.uk/>
12. American College of Rheumatology. Update: COVID-19 <https://www.rheumatology.org/>
13. Management of rheumatology patients during the coronavirus pandemic COVID-19 Clinical Guidance for Adult Patients with Rheumatic Diseases. ACR COVID-19 Clinical Guidance Task Force. Publications approval reference: 001559.NHS.16 March 2020 Version 1
14. Perricone and Gerli. Being a rheumatologist and a patient with a rheumatic disease today: a perspective at the time of COVID-19. *Eur J Rheumatol* 2020; DOI:10.5152/eurjrheum.2020.2057
15. Daniela Marotto et al. What is the role of rheumatologists in the era of COVID-19? *Autoimmunity Reviews* .2020 Jun; 19(6):102539. doi:10.1016/autrev.2020.102539. Epub 2020 Apr 3
16. Gabriel Figueroa-Parra et al .Are my patients with rheumatic diseases at higher risk of COVID19? *Ann Rheum Dis* .2020 Jun; 79 (6):839-840, doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217322. Epub 2020 Mar 22
17. Ennio Giulio Favalli What is the true incidence of COVID-19 in patients with rheumatic diseases? *Ann Rheum Dis* .2020 Jun; 79 (6):839-840, doi :10.1136/annrheumdis-2020-217322. Epub 2020 Mar 22
18. Alexis Mathian et al. Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun; 79(6):837-839. doi:10.1136/annrhemdis-2020-217566. Epub 2020 Apr 24.
19. Sara Montiel et al. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020 May; 79(5):667-668. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217424. Epub 2020 Apr 2.

20. Lorenzo D'Antiga, M.D. Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: The Facts During the Third Epidemic. *Liver Transpl.* 2020 Jun; 26(6):832-834. doi: 10.1002/lt.25756. Epub 2020. Apr 24.
21. A. Ceribelli, et al. Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy. *J Autoimmun.* 2020 May; 109:102442. Epub 2020 Apr 2. doi:10.1016/j.aut.2020.102442
22. Elizabeth Price et al. Identifying rheumatic disease patients at high risk and requiring shielding during the COVID-19 pandemic. *Clinical Med (Lond)* .2020 May 1, clinmed.2020-0160. doi:10.7861/clinmed.2020-0160
23. British Society of Rheumatology. COVID-19 – Identifying patients for shielding in England. BSR, 2020.
24. British Society of Rheumatology. Risk stratification of patients with autoimmune rheumatic diseases. BSR, 2020.
25. Askanase AD et al. Thoughts on COVID-19 and autoimmune diseases. *Lupus Sci Med.* 2020; 7(1): e 000396. Epub 2020 Apr 3. doi: 10.1136/lupus-2020-000396
26. Andrew I Ritchie et al. Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword?. *Lancet* 2020 Apr 4; 395(10230):1111. doi:10.1016/S0140-6736(20)30691-7. Epub 2020 Mar 24
27. Ferro F. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2020 Mar-Apr; 38(2):175-180
28. Durga Prasanna Misra et al. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clin Rheumatol.* 2020 Apr 10:1-8, doi: 10.1007/s10067-020-05073-9.
29. Favalli E, Ingegnoli F et al. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev.* 2020 May; 19 (5):102523. Epub 2020 Mar 20. doi:10.1016/j.autrev.2020.102523
30. Charlie Wang, Marius Rademaker, Christopher Baker et al. COVID-19 and the use of immunomodulatory and biologic agents for severe cutaneous disease: An Australian/New Zealand consensus statement. *Australas J Dermatol* 2020 Apr 7; 10.1111/ajd.13313. doi: 10.1111/ajd.13313
31. Medidas de prevención para el coronavirus y otras enfermedades respiratorias. Ministerio de Salud de la Nación. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus/poblacion/prevencion> Acceso mayo 2020.
32. Definición de caso sospechoso Covid-19. Ministerio de Salud de la Nación. 20 de mayo de 2020. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/definicion-de-caso>. Acceso mayo 2020.
33. Vacunación antigripal 2020 Guía operativa. Ministerio de Salud http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001842cnt-guia-operativa-gripe_2020.pdf. Acceso mayo 2020.

Naturaleza: Revisión.

Área: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Artritis reumatoidea.

Recibido 28/02/2020

Aceptado 15/04/2020

Microbiota y artritis reumatoidea: donde estamos y hacia dónde vamos

Microbiota and Rheumatoid Arthritis: Where we are and where we are going

Edson J. Velozo.

Jefe de Reumatología.
Sanatorio Adventista del Plata.
Profesor Adjunto Cátedra de
Clínica Médica II.
Universidad Adventista del Plata.
Libertador San Martín.
Prov. de Entre Ríos.

Resumen

En los últimos años el estudio de la microbiota ha sido motivo de interés en enfermedades autoinmunes, particularmente en la artritis reumatoidea. Diversos estudios han demostrado que los pacientes con dicha enfermedad presentan una alteración de la microbiota normal inmune y se ha postulado que algunas bacterias específicas podrían tener un rol predominante en la etiopatogenia de la enfermedad. En esta revisión se presentan los hallazgos de mayor relevancia sobre las bacterias más estudiadas, tanto en la cavidad oral como en el pulmón y en el intestino, como así también que relación tienen estos microorganismos con la activación de las vías de inflamación y su capacidad para desencadenar autoinmunidad.

Palabras claves: microbiota, artritis reumatoidea, disbiosis, autoinmunidad.

Abstract

In recent years the study of the microbiota has been a source of interest in autoimmune diseases, particularly in rheumatoid arthritis (RA). Several studies have shown that patients with RA have an alteration of the normal immune microbiota, and it has been postulated that some specific bacteria may have a predominant role in the pathogenesis of the disease. In this review, the most relevant findings on the most studied bacteria in the oral cavity, in the lung and in the gut are presented, as well as the relationship between these microorganisms and the activation of the inflammation pathways, and their ability to trigger autoimmunity.

Keywords: microbiota, rheumatoid arthritis, dysbiosis, autoimmunity, citrullination.

El autor manifiesta no poseer
conflicto de intereses

CORRESPONDENCIA:

Dr. Edson J. Velozo
25 de mayo 255.
Libertador San Martín
Prov. de Entre Ríos. Argentina
Correo: ejvelozo@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por inflamación sinovial crónica de predominio en pequeñas articulaciones y la presencia en la mayoría de los casos de anticuerpos característicos (factor reumatoideo y/o anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinado-ACPA), que sin un tratamiento adecuado progresa a la destrucción articular con deformidad y discapacidad permanente (1). En la génesis de la enfermedad se han involucrado determinantes genéticos (ej. epítipo compartido HLA-DRB1), factores ambientales (tabaquismo, enfermedad periodontal, etc.) y la citrulinización de proteínas postraslacionales (1,2).

Sin embargo, todavía no se conoce con certeza si existe un momento y lugar determinantes para el inicio de la enfermedad. Se ha postulado que la misma podría comenzar en diversas superficies mucosas como el tejido periodontal, los pulmones, el intestino y el aparato genitourinario (3) y en ese contexto en los últimos años ha cobrado relevancia el estudio de la microbiota humana, la cual se define como una simbiosis de alrededor de 100 trillones de células de distintos microorganismos que conviven dentro nuestro y que incluyen bacterias, virus, hongos y parásitos que se encuentran en constante interacción con el ser humano (4). Desde que el ser humano existe, estos microorganismos han convivido con él, por lo que no es inapropiado pensar en que esta interacción entre ellos y nosotros tiene un rol primordial tanto en la salud como en la enfermedad (5). Hoy sabemos que el establecimiento y desarrollo de una microbiota normal inmune beneficiosa ocurre durante la primera infancia, y la misma influye en la salud y la homeostasis inmune en la edad adulta. Distintos eventos que puedan perturbar el establecimiento de esta microbiota normal durante la vida temprana pueden tener efectos negativos a corto y largo plazo (6).

El estudio de la microbiota ha presentado varios desafíos en el pasado, principalmente por las limitaciones de las técnicas tradicionales de cultivo. Sin embargo, las técnicas modernas de estudio del material genético han revolucionado nuestro conocimiento del microbiota, al punto de tener hoy en día diversas maneras de estudiarla dependiendo de donde pongamos el foco de nuestra investigación. Los conceptos y avances en la llamada "meta-ómica" aportan una ventana para comprender a la microbiota intestinal, pudiendo conocerla desde distintos niveles: la metagenómica (análisis del material genético de las bacterias, directamente de una muestra del medio en estudio, con lo que se puede identificar a las bacterias) la metatranscriptómica (estudio del ARN total transcrito), la metaproteómica (estudio de proteínas bacterianas), la metabolómica (estudios de los perfiles metabólicos) y el metagenoma (estudio del complejo formado por los genes del huésped y el microbioma) (4).

La microbiota ha sido estudiada en distintas enfermedades autoinmunes, y la evidencia sugiere que distintas alteraciones en la composición de la misma terminan afectando la función de distintos componentes del sistema inmune, generando tanto respuestas adaptativas como autoinmunidad (7). Una de las enfermedades autoinmunes más estudiadas en este aspecto ha sido la AR, por lo que en este artículo se resumirán las principales observaciones hasta el momento, que abarcan el estudio de la microbiota oral, pulmonar e intestinal.

LA MICROBIOTA ORAL EN ARTRITIS REUMATOIDEA

La composición de la microbiota oral en pacientes con AR ha sido evaluada en varios estudios, como así también si existen posibles relaciones entre la misma y distintos aspectos de la enfermedad. Varios estudios realizados en la última década identificaron la estrecha relación entre la presencia de AR y cantidades aumentadas de colonias de *Porphyromona gingivalis* (8).

La presencia de esta bacteria en la placa dental subgingival, así como en el líquido sinovial, ha generado interés en conocer el papel de la misma ya sea en el inicio o el mantenimiento de la inflamación crónica. Varios estudios han encontrado correlaciones directas entre los niveles de actividad de la AR y los títulos de anticuerpos séricos contra este microorganismo (9). La inoculación oral con *P. gingivalis* y *Prevotella nigrescens* agravó la severidad de la artritis en un modelo experimental con ratones al modificar la respuesta inmune, aumentando la producción de IL-17 y la inducción de respuesta de tipo Th17 (10).

Los efectos de estas bacterias también incluyeron supresión de interleuquinas antiinflamatorias y expresión de una enzima con actividad aminodeaminasa que convierte la arginina C-terminal en una proteína citrulinada muy similar a la implicada en la etiología de la artritis reumatoidea.

Sin embargo, ningún estudio pudo encontrar una fuerte asociación entre los niveles de *P. gingivalis* y los títulos de ACPA, sino solamente con la presencia de periodontitis, una característica común en muchos pacientes con AR tanto de reciente comienzo como establecida (11). Incluso en un extenso estudio chino que evaluó no solo la microbiota oral sino también la intestinal, no se observó un aumento significativo de *P. gingivalis* comparando sujetos con AR de reciente comienzo sin tratamiento con controles sanos (12). En una reciente revisión acerca del rol de esta bacteria en la AR, se concluye que si bien hay varios trabajos que demuestran el aumento de esta bacteria en pacientes con AR, la misma está fuertemente ligada a la presencia concomitante de periodontitis (11). Si bien existe una hipótesis a partir de un estudio en ratas que postula que la *P. Gingivalis* podría expresar una proteína

capaz de citrulinizar diferentes péptidos, la misma todavía no ha podido ser reproducida *in vivo* (13).

Otra bacteria propuesta en la patogénesis de la AR es *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Diversos estudios han mostrado un aumento en los niveles de este microorganismo en la mucosa subgingival de pacientes con AR. Pero similarmente a lo mencionado en el caso de *P. gingivalis*, este aumento también se ha relacionado principalmente a la presencia de periodontitis en los pacientes con AR, no logrando reproducir estos hallazgos al considerar pacientes con AR sin enfermedad periodontal (7). Sin embargo, a diferencia de *P. gingivalis*, este microorganismo mostró en estudios *in vivo* inducir la citrulinización celular mediante la activación de enzimas como la arginindeaminasa en neutrófilos humanos. Esta activación esta mediada por la Leucotoxina A, una toxina específica de la bacteria que se liga a la superficie de los neutrófilos desencadenando la citrulinización (14,15), por lo que, al menos en un grupo de pacientes, podría jugar un rol patogénico asociado.

Probablemente los hallazgos más relevantes en la microbiota oral sean los encontrados al comparar pacientes con AR y controles, en ambos grupos sin periodontitis. En estos estudios no se observó una diferencia significativa en los niveles de *P.gingivalis*, y en contraste los pacientes con AR mostraron significativamente mayor número de colonias de *Cryptobacterium curtus* (16). Debido a que ha sido demostrada la capacidad de esta bacteria de degradar la arginina mediante la arginina deaminasa, aumentando la producción de citrulina y la inducción de ACPA, los autores sugieren un posible rol de este microorganismo en la génesis de la AR.

Un grupo brasileño publicó el año pasado los datos de un interesante estudio donde compararon pacientes con AR de reciente comienzo con enfermedad periodontal versus pacientes con AR sin periodontitis. En este caso, los pacientes con periodontitis mostraron aumento de colonias de parvimonas micra y de las ya mencionadas *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans*. En contraste, los pacientes con AR sin periodontitis mostraron aumentos significativos de distintas especies de *Prevotella* (17).

Si bien existe una gran heterogeneidad en los estudios que han evaluado la microbiota subgingival en pacientes con AR, hoy sabemos que existen diferentes patrones de composición que no solo dependen de la presencia de la enfermedad, sino fundamentalmente del estatus de salud periodontal de los pacientes, lo que lleva a que exista predominancia de determinadas especies sobre otras.

LA MICROBIOTA PULMONAR EN ARTRITIS REUMATOIDEA

Dentro de las manifestaciones extraarticulares de la AR, el compromiso pulmonar se describe cada vez con más frecuencia y está cada vez más estudiado. Hoy sabemos que la AR puede afectar este órgano en forma de enfermedad intersticial, con la presencia de nódulos, bronquiectasias y hasta con derrame pleural (2). A partir de la demostración de la presencia de ACPA en el esputo de pacientes con AR y en familiares de primer grado (18), algunos investigadores han comenzado a examinar la composición de la microbiota mediante la obtención de material por lavado bronquioalveolar. Scher y colaboradores compararon 3 grupos de pacientes: sujetos sanos, pacientes con AR temprana sin tratamiento y pacientes con sarcoidosis (19). En este trabajo, la microbiota pulmonar de pacientes con AR fue significativamente menos diversa y abundante en comparación con los controles sanos, pero similar a los pacientes con sarcoidosis. Esta disbiosis de la vía aérea distal se atribuyó a la presencia reducida de varios géneros (*Actinomyces*, *Burkholderia*, *Treponema*, *Prevotella* y *Porphyromonas*). El único microorganismo con presencia aumentada en los pacientes con AR fue del género *Pseudonocardia*, y este aumento se correlacionó en forma significativa con una mayor actividad de la enfermedad y con mayor presencia de erosiones. Sin embargo, todavía no hay evidencia que demuestre que esta disbiosis sea el gatillo para desencadenar autoinmunidad, y tampoco sabemos cómo se relacionan estos hallazgos con otros determinantes ya conocidos como el tabaquismo.

LA MICROBIOTA INTESTINAL EN ARTRITIS REUMATOIDEA

El papel potencial de la microbiota intestinal en la etiopatogenia de la artritis reumatoide está respaldado por estudios en modelos animales, investigaciones sobre microbioma intestinal e, indirectamente, por el efecto de la dieta y los probióticos en el grado de actividad inflamatoria. Los mecanismos fisiopatológicos por los cuales la microbiota intestinal se asocia con artritis son probablemente multifactoriales. Estos mecanismos propuestos incluyen la activación de células presentadoras de antígeno a través de la estimulación de los TLR (*Toll-like receptors*), la capacidad de algunas bacterias de citrulinizar péptidos por acción enzimática, la mimetización antigénica, alteraciones en la permeabilidad de la mucosa intestinal, control del sistema inmunitario del huésped (desencadenando la diferenciación de células T) y aumento de la inflamación de la mucosa mediada por células T helper de tipo Th17 (9).

Los primeros estudios experimentales realizados en ratones la década pasada pusieron en evidencia que algunas especies microbianas específicas afectan el balance de las diferentes poblaciones de células T helpers y regu-

ladoras (20). Por ejemplo, la colonización con bacterias filamentosas segmentarias (SFB) en ratones es suficiente para inducir respuestas de tipo Th17, con activación de la cascada inflamatoria (21), mientras que especies de *Clostridia* inducen a las células T reguladoras, disminuyendo la respuesta de tipo autoinmune (22).

Sobre la base de estos estudios experimentales, a partir de entonces se han hecho varias investigaciones en pacientes artríticos. Un estudio que evaluó pacientes con AR de reciente comienzo (menos de 6 meses), ACPA positivos y sin tratamiento, mostró aumento significativo del número de colonias de *Prevotella copri*, una bacteria que había demostrado en un modelo murino tener capacidad para inducir citoquinas proinflamatorias (8). Este aumento inclusive fue mayor en aquellos pacientes que no presentaban alelos HLA DRB1. Llamativamente, en los pacientes con AR establecida (mayor a 6 meses) bajo tratamiento no se encontró un aumento significativo de colonias de esta bacteria, lo que al igual que otros estudios sugiere la idea de que el tratamiento con drogas modificadoras de la enfermedad mejora esta disbiosis, al menos parcialmente (12).

Un estudio más reciente evaluó pacientes con AR en estadio preclínico (definido por la presencia de anticuerpos positivos y artralgias mayores a 8 semanas), utilizando como controles a un grupo de sujetos sin AR pero con algún familiar de primer grado con la enfermedad (23). Se incluyeron un total de 133 participantes, de los cuales 50 se clasificaron como controles y 83 en etapa preclínica de AR. En este trabajo, la microbiota de los individuos en etapa preclínica de AR se encontró alterada en comparación con los controles, con un aumento significativo de colonias de la familia bacteriana *Prevotellaceae*, particularmente de *Prevotella* spp.

Distintos estudios experimentales han estudiado el rol de las especies de *Prevotella* en la AR. Un interesante estudio de un grupo japonés tomó muestras de materia fecal con altas cantidades de *P. copri* de pacientes con AR y las inoculó en ratones genéticamente modificados susceptibles para desarrollar artritis. Al cabo de 2 semanas observaron empeoramiento de la artritis y aumento en la cantidad de células de tipo Th17 en el intestino, demostrando que *P. copri* per se tenía una alta capacidad para inducir citoquinas relacionadas con las células Th17, como IL-6 e IL-23 (24). Un estudio de Pianta y colaboradores mostró que un péptido antigénico específico de la *P. copri*, el Pcp27, estimuló las respuestas Th1 en cerca del 50% de los pacientes con AR de reciente comienzo. Además, este péptido indujo la producción de anticuerpos de tipo IgA e IgG tanto en AR de reciente comienzo como en AR establecida, relacionándose con mayor nivel de respuesta de tipo Th17 y de títulos de ACPA, lo que no se observó en otras enfermedades reumáticas ni en controles sanos (25).

Otro grupo de bacterias que han tomado relevancia son las especies de *Lactobacillus*. Varios estudios han demostrado que la microbiota de pacientes con AR de reciente comienzo contiene significativamente más colonias de *Lactobacillus* (*L. salivarius*, *L. iners* y *L. ruminis*) comparado con los controles sanos, convirtiéndose en la bacteria predominante (26). Esta predominancia ha sido estudiada en modelos de laboratorio animal. Un reciente estudio experimental reveló que la microbiota intestinal puede influir en la susceptibilidad a la artritis. Zhong y colaboradores tomaron 2 grupos de ratones genéticamente modificados, siendo un grupo de ellos susceptible a desarrollar artritis inducida por colágeno y el otro grupo resistente al desarrollo de artritis inducida por colágeno. Previo al inicio de la artritis, los ratones susceptibles mostraron enriquecimiento de *Lactobacillus* como el género dominante. A medida que se desarrolló la artritis, la abundancia de las familias *Bacteroidaceae* y *Lachnospiraceae* aumentó significativamente en este grupo. Cuando la microbiota de ambos grupos de ratones fue trasplantada en ratones sanos, se observó una mayor frecuencia de inducción de artritis en los animales que recibieron la microbiota de los ratones susceptibles en comparación con aquellos que recibieron la microbiota de los ratones resistentes (27). Otros estudios realizados en ratones *knockout* para el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1Ra), que en condiciones normales desarrollan espontáneamente artritis autoinmune mediada por células T, mostraron que estos animales no desarrollan enfermedad cuando se crían en un ambiente libre de gérmenes. Sin embargo, la colonización con *Lactobacillus bifidus* produce un inicio rápido de la enfermedad, con gravedad e incidencia comparables a la artritis observada en los ratones que crecen en condiciones normales. Se ha demostrado que *L. bifidus* desencadena la artritis en este modelo al promover un desequilibrio en la homeostasis de las células Treg-Th17, por medio de un aumento en la señalización del TLR (28).

Un estudio de investigadores de la Clínica Mayo, en Estados Unidos, analizó la microbiota intestinal de pacientes con AR y los comparó con controles sanos, focalizándose en los géneros de bacterias poco conocidas y estudiadas, con el objetivo de determinar si existían alteraciones significativas. Dentro de los hallazgos más importantes encontraron que existía una reducción en los niveles de Actinobacteria en los pacientes con AR en comparación con los controles, y en contraste, observaron niveles elevados de *Collinsella*, *Eggerthella* y *Faecalibacterium*. La abundancia de *Collinsella* se asoció con niveles crecientes de producción de IL-17A. Estudios previos habían demostrado que este microorganismo tiene la capacidad de alterar la permeabilidad intestinal, permitiendo la penetración de bacterias y/o sus componentes hacia la lámina propia, siendo este uno de los mecanismos propuestos que vinculan la disbiosis con la patogénesis de la artritis. Tomando en cuenta estos hallazgos, el estudio a futuro de *Collinsella* cobra mayor relevancia aún (29).

CONCLUSIÓN

A la luz de la evidencia que tenemos hasta el momento, queda claro que la pérdida de la microbiota normal inmune con el consiguiente desarrollo de disbiosis intestinal juega un rol importante en los pacientes con AR. El conocimiento de que determinadas bacterias como *P. copri*, *Lactobacillus* y *Collinsella* se encuentran aumentadas en los pacientes con AR lo que hace de las mucosas un sitio atractivo para dilucidar las vías de autoinmunidad, particularmente los mecanismos que inducen la pérdida de la tolerancia inmune y mecanismos específicos por los cuales una persona evoluciona de una enfermedad preclínica a una clínica.

Si bien se ha demostrado que la microbiota intestinal se encuentra alterada en la artritis reumatoide, el mecanismo de esta asociación está lejos de ser comprendido del todo. Por ejemplo, todavía no hay ningún estudio que haya podido detectar una re-

lación directa entre estos cambios y la aparición de los antígenos específicos que desencadenan el proceso autoinmune. Existe una heterogeneidad significativa en la composición microbiana observada en los estudios, que pueden reflejar diferencias en la población de pacientes, el fenotipo y la actividad de la enfermedad, el tratamiento o el diseño del estudio. Se necesitan esfuerzos en la estandarización de la metodología para maximizar la comparabilidad y validez de la investigación de la microbiota en el estudio de las enfermedades autoinmunes como la AR.

Entender estos mecanismos es crucial no solo para comprender la fisiopatogenia de la enfermedad sino para realizar un manejo personalizado del paciente y de esta forma lograr tratamientos más eficaces. La plasticidad de la microbiota puede permitir la manipulación específica o sistemática de la misma, por lo que, a futuro, esta manipulación podría cambiar las estrategias terapéuticas en sujetos con artritis reumatoide.

BIBLIOGRAFÍA

- Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* enero de 2020;102400.
- Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity.* febrero de 2017;46 (2):183-96.
- Holers VM, Demoruelle MK, Kuhn KA, Buckner JH, Robinson WH, Okamoto Y, et al. Rheumatoid arthritis and the mucosal origins hypothesis: protection turns to destruction. *Nat Rev Rheumatol.* septiembre de 2018;14 (9):542-57.
- Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev.* agosto de 2012;70:S38-44.
- Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *Phimister EG, editor. N Engl J Med.* 15 de diciembre de 2016;375 (24):2369-79.
- Xu H, Liu M, Cao J, Li X, Fan D, Xia Y, et al. The Dynamic Interplay between the Gut Microbiota and Autoimmune Diseases. *J Immunol Res.* 27 de octubre de 2019;2019:1-14.
- König MF. The microbiome in autoimmune rheumatic disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* febrero de 2020;101473.
- Scherer JU, Sczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *eLife.* 5 de noviembre de 2013;2:e01202.
- Horta-Baas G, Romero-Figueroa M del S, Montiel-Jarquín AJ, Pizano-Zárate ML, García-Mena J, Ramírez-Durán N. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res.* 2017;2017:1-13.
- de Aquino SG, Abdollahi-Roodsaz S, Koenders MI, van de Loo FAJ, Pruijn GJM, Marijnissen RJ, et al. Periodontal Pathogens Directly Promote Autoimmune Experimental Arthritis by Inducing a TLR2- and IL-1-Driven Th17 Response. *J Immunol.* 1 de mayo de 2014;192 (9):4103-11.
- Gómez-Bañuelos E, Mukherjee A, Darrah E, Andrade F. Rheumatoid Arthritis-Associated Mechanisms of *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *J Clin Med.* 26 de agosto de 2019;8 (9):1309.
- Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med.* agosto de 2015;21 (8):895-905.
- Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen K-A, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and -enolase: Implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* septiembre de 2010;62 (9):2662-72.
- Åberg CH, Kelk P, Johansson A. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: Virulence of its leukotoxin and association with aggressive periodontitis. *Virulence.* 3 de abril de 2015;6 (3):188-95.
- König MF, Abusleme L, Reinholdt J, Palmer RJ, Teles RP, Sampson K, et al. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med.* 14 de diciembre de 2016;8 (369):369ra176-369ra176.
- Lopez-Oliva I, Paropkari AD, Saraswat S, Serban S, Yonel Z, Sharma P, et al. Dysbiotic Subgingival Microbial Communities in Periodontally Healthy Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* julio de 2018;70 (7):1008-13.
- Corrêa JD, Fernandes GR, Calderaro DC, Mendonça SMS, Silva JM, Albiero ML, et al. Oral microbial dysbiosis linked to worsened periodontal condition in rheumatoid arthritis patients. *Sci Rep.* diciembre de 2019;9 (1):8379.
- Demoruelle MK, Harrall KK, Ho L, Purmalek MM, Seto NL, Rothfuss HM, et al. Anti-Citrullinated Protein Antibodies Are Associated With Neutrophil Extracellular Traps in the Sputum in Relatives of Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Rheumatol.* junio de 2017;69 (6):1165-75.
- Scherer JU, Joshua V, Artacho A, Abdollahi-Roodsaz S, Öckinger J, Kullberg S, et al. The lung microbiota in early rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Microbiome.* diciembre de 2016;4 (1):60.
- Lee N, Kim W-U. Microbiota in T-cell homeostasis and inflammatory diseases. *Exp Mol Med.* mayo de 2017;49 (5):e340-e340.
- Wu H-J, Ivanov II, Darce J, Hattori K, Shima T, Umesaki Y, et al. Gut-Residing Segmented Filamentous Bacteria Drive Autoimmune Arthritis via T Helper 17 Cells. *Immunity.* junio de 2010;32 (6):815-27.
- Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of *Clostridia* strains from the human microbiota. *Nature.* agosto de 2013;500 (7461):232-6.
- Alpizar-Rodríguez D, Lesker TR, Gronow A, Gilbert B, Raemy E, Lamacchia C, et al. *Prevotella copri* in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* mayo de 2019;78 (5):590-3.
- Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, Motooka D, Ito Y, Gotoh K, et al. Dysbiosis Contributes to Arthritis Development via Activation of Autoreactive T Cells in the Intestine: DYSBIOSIS CONTRIBUTES TO ARTHRITIS DEVELOPMENT. *Arthritis Rheumatol.* noviembre de 2016;68 (11):2646-61.
- Pianta A, Arvikar S, Strle K, Drouin EE, Wang Q, Costello CE, et al. Evidence of the Immune Relevance of *Prevotella copri*, a Gut Microbe, in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* mayo de 2017;69 (5):964-75.
- Maeda Y, Takeda K. Role of Gut Microbiota in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med.* 9 de junio de 2017;6 (6):60.
- Zhong D, Wu C, Zeng X, Wang Q. The role of gut microbiota in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Clin Rheumatol.* enero de 2018;37 (1):25-34.
- Scherer JU, Abramson SB. The microbiome and rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* octubre de 2011;7 (10):569-78.
- Chen J, Wright K, Davis JM, Jeraldo P, Marietta EV, Murray J, et al. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. *Genome Med.* diciembre de 2016;8 (1):43.

Naturaleza: Informe de caso.

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Polimiositis juvenil.

Recibido 03/04/2020

Aceptado 10/04/2020

Polimiositis juvenil una enfermedad poco frecuente en pediatría: caso clínico

Juvenile Polymyositis a rare disease in pediatrics: case report

Gabriela R. Yesurón, Alejandra V. Lampugnani.

Departamento de
Reumatología e Inmunología.
Hospital Dr. Guillermo Rawson.
San Juan. Prov. de San Juan.

Resumen

La polimiositis juvenil es una miopatía inflamatoria autoinmune de etiología desconocida. Presenta una prevalencia del 4 al 8 % entre las miopatías inflamatorias idiopáticas de la infancia. Los pacientes desarrollan debilidad muscular proximal y simétrica progresiva, predominantemente en músculos flexores de cuello y abdominales. Se instala de forma subaguda o insidiosa y al no presentar compromiso cutáneo, suelen presentar mayor retraso al diagnóstico. Es importante realizar biopsia muscular para efectuar diagnóstico diferencial con otras miopatías inflamatorias y no inflamatorias. Consideramos importante comunicar este caso debido a la baja frecuencia de presentación en pediatría.

Palabras claves: polimiositis, pediatría, debilidad muscular, biopsia muscular.

Abstract

Juvenile polymyositis is an autoimmune inflammatory myopathy of unknown etiology. It has a prevalence of 4 to 8% among idiopathic inflammatory myopathies of childhood. Patients develop progressive symmetrical and proximal muscle weakness, predominantly in the neck and abdominal flexor muscles. It is installed subacute or insidiously and, as it does not present a cutaneous compromise, it tends to present a greater delay in diagnosis. It is important to perform muscle biopsy to make a differential diagnosis with other inflammatory and non-inflammatory myopathies. We consider it important to report this case due to the low frequency of presentation in pediatrics.

Keywords: polymyositis, pediatrics, muscle weakness, muscle biopsy.

La autora manifiesta no poseer
conflicto de intereses

CORRESPONDENCIA:

Dra. Gabriela R. Yesurón
Catamarca 670 Sur. 5400 San Juan.
Prov. de San Juan. Argentina
TE: 54.92645486110
Correo: gabriela.yesuron@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La polimiositis juvenil (PMJ) es una miopatía inflamatoria autoinmune, caracterizada por debilidad muscular crónica de etiología desconocida.

Se encuentra comprendida dentro del grupo de las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) junto con dermatomiositis, miositis por cuerpos de inclusión y miositis autoinmune necrotizante (1).

La edad de inicio del primer síntoma (<18 años) distingue las formas juveniles de las del adulto. Presenta una prevalencia del 4 % al 8 % entre las MII de la infancia y es más frecuente en mujeres preadolescentes o adolescentes (relación 2:1) (2-3).

En 1975 se establecieron los criterios diagnósticos de Bohan y Peter para clasificar pacientes con PMJ que incluyen: debilidad muscular proximal y simétrica, ausencia de rash típico de dermatomiositis juvenil (pápulas de Gottron y eritema en heliotropo), elevación del nivel sérico de enzimas musculares (GOT, GPT, CPK, LDH, aldolasa), cambios en el electromiograma característicos de miositis y biopsia muscular con miositis inflamatoria que consiste en necrosis, fibras de distintos tamaños, atrofia perifascicular, degeneración y regeneración e infiltrado inflamatorio mononuclear de distribución perivascular.

Se estableció como polimiositis definida cuando se cumplen 4 criterios, probable cuando se cumplen 3 criterios, y posible cuando se cumplen 2 criterios, siempre en ausencia de rash típico de dermatomiositis juvenil (4).

Los pacientes con polimiositis desarrollan debilidad muscular proximal y simétrica progresiva, predominantemente en músculos flexores de cuello y abdominales. Se instala de forma subaguda o insidiosa durante semanas o meses, y al no presentar un rash patognomónico, suelen presentar mayor retraso al diagnóstico (5).

Un tercio de los casos presenta disfagia, y los más severos debilidad de músculos respiratorios. Ocasionalmente hay debilidad en músculos faciales, con músculos extraoculares y sensibilidad conservada. Los reflejos tendinosos son normales excepto en casos de debilidad muscular severa donde pueden estar reducidos.

El compromiso visceral incluye neumonitis intersticial, hipomotilidad de esófago distal y de intestino delgado, y arritmias con bloqueo cardíaco. También presentan mayor frecuencia de fenómeno de Raynaud, enfermedad intersticial pulmonar y anomalías cardíacas, con menor frecuencia de calcinosis (6).

El tratamiento de PMJ se basa en medicamentos inmunosupresores de primera línea que consisten en pulsos de metilprednisolona 30 mg/kg/dosis

(máximo 1 gramo), continuando luego prednisona 1 a 2 mg/kg/día, y metotrexate 15 mg/m²/semanal. Existen medicamentos de segunda línea como gammaglobulina y ciclosporina indicados frente a resistencia o intolerancia a los de primera línea, y de medicamentos de tercera línea frente a miositis refractaria que consiste en medicación biológica (7).

CASO CLÍNICO

Paciente sexo femenino, 17 años de edad, peso 53.200 kg (PC 50), talla 1.62 cm (PC 50-75) consulta por cuadro de astenia y debilidad muscular progresiva de 10 meses de evolución.

Refiere dificultad para realizar actividades de la vida diaria (aseo personal, levantarse de la cama, subir y bajar escaleras), pérdida de peso de 7 kilos en los últimos 5 meses y disfagia a sólidos y líquidos en el último mes. Niega caída de cabello, lesiones en piel, úlceras orales o nasales, disnea y fenómeno de Raynaud.

En reiterados hemogramas, se constata anemia leve (Hb 11,6 g/dL, Hto 35 %).

Al examen físico se valora regular estado general, con debilidad muscular proximal y simétrica severa, predominante en músculos flexores de cuello y abdominales, (KENDALL 26/80, CMAS 11/52) y dolor a la palpación de masas musculares en miembros superiores e inferiores con disfonía, sin compromiso cutáneo ni cardiopulmonar.

Laboratorio con leucopenia y neutropenia leve (GB 3500 K/uL, RAN 1330 K /uL), CPK elevada (346 U/L), resto de enzimas musculares dentro de límites normales, no anemia ni plaquetopenia, serologías virales y PPD negativas. FAN, FR, anti-DNA negativos, complemento normal.

Se sospecha cuadro de miopatía inflamatoria idiopática a clasificar y se interna para estudio.

Se realiza screening para búsqueda de síndrome paraneoplásico asociado, efectuando PAMO, RX tórax, ecografía ginecológica y ecografía abdominal dentro de límites normales.

Videodeglución alterada con fase oral que informa dificultad en formación del bolo, debilidad en cierre de la válvula glosopalatina con discurrimiento y fase faríngea con retardo en el disparo deglutorio y disminución en adelantamiento hioideo. Seriado esofagogastroduodenal normal.

Ecocardiograma y espirometría dentro de límites normales.

Electromiograma: signos de miopatía en los 4 miembros, observando en músculos proximales signos inflamatorios

leves a moderados y en vastos de cuádriceps y deltoides derecho denervación por miositis.

Se coloca sonda nasogástrica para alimentación y protección de vía aérea. Se descarta cuadro infeccioso asociado.

Al presentar debilidad muscular severa con compromiso deglutorio se inicia tratamiento con única dosis de gammaglobulina 2g/Kg/ y 3 pulsos de metilprednisolona 1g/día EV en 3 días consecutivos, continuando con mantenimiento de metilprednisolona EV, metotrexate subcutáneo y ácido fólico.

Se recibe biopsia muscular de músculo deltoides que muestra cambios morfológicos compatibles con polimiositis (escasos linfocitos dispersos entre fibras musculares con núcleos internalizados, variación de tamaño y pérdida de eosinofilia citoplasmática, con atrofia perifascicular, sin presencia de vacuolas citoplasmáticas).

La respuesta al tratamiento inmunosupresor es favorable con franca mejoría de la fuerza muscular (KENDALL 60/80, CMAS 37/52) y función deglutoria que permiten retirar sonda nasogástrica. Normaliza CPK y resto de analítica. Continúa corticoterapia oral.

Actualmente se encuentra en remisión desde hace 4 meses en descenso de esteroides continuando metotrexate subcutáneo y terapia kinesiológica.

DISCUSIÓN

La polimiositis juvenil es una patología poco común en la infancia por lo cual la mayoría de los estudios comprenden grupos pequeños de pacientes. En general, suelen presentar compromiso más severo y niveles más elevados de CPK en relación con el resto de las miopatías inflamatorias idiopáticas (8).

En nuestra paciente, el diagnóstico logró definirse por evidenciar debilidad muscular severa proximal y simétrica, elevación del nivel sérico de enzimas musculares (CPK), electromiograma con signos de miopatía y biopsia muscular compatible con polimiositis, sin compromiso cutáneo. No obstante, interpretamos que los niveles de CPK no mostraron una elevación significativa, probablemente por la cronicidad de la evolución.

El diagnóstico de esta entidad es fundamentalmente de exclusión, para lo cual es de vital importancia la realización de biopsia muscular, que permite diferenciar de otras miopatías inflamatorias idiopáticas, y no inflamatorias (9-10).

La distrofia muscular en la infancia puede presentarse de manera similar a la PMJ. Las características más importantes para distinguirlas son la presencia de anti-

cuerpos específicos para miositis, menor frecuencia de atrofia muscular clínica como así también de hipertrofia y fibrosis de miofibras en biopsia muscular, y respuesta completa al tratamiento con esteroides en PMJ (11).

Si bien es importante predecir el curso clínico, tratamiento y pronóstico de las MII juveniles, mediante el testeado de anticuerpos específicos para miopatías, en esta oportunidad no fue factible dicho screening, por falta de reactivo en laboratorio de referencia (12).

El inicio insidioso de la enfermedad, sumado a la ausencia del rash típico de dermatomiositis juvenil, genera retrasos en el diagnóstico de semanas o meses, lo cual pudo evidenciarse en nuestro caso.

La asociación con síndromes paraneoplásicos y citopenias son poco frecuentes en la infancia. Las malignidades más frecuentes reportadas en niños son leucemias (30%), tumores SNC (21,7 %) y linfomas 10,9 % (13-14).

El sexo masculino, la raza no caucásica, el cáncer, el compromiso esofágico, respiratorio y la disfunción cardíaca son predictores de mal pronóstico.

La tasa de mortalidad en pediatría es de aproximadamente el 9,1 % (15).

Nuestra paciente tuvo excelente respuesta al tratamiento con corticoides, presentando trastorno deglutorio sin atrofia muscular clínica, lo cual apoya el diagnóstico de PMJ y no presentó predictores de mal pronóstico, encontrándose actualmente en remisión con tratamiento de primera línea (Tabla 1).

Tabla 1: Analítica al diagnóstico y posterior al tratamiento

Analítica	Previo al dx	Diagnóstico	Pospulsos metilprednisolona
Leucocitos	6400 K/uL 64/32	3500 K/uL 38/52	10680 K/uL 39/54
Hb	11,6 g/dL	13,6 g/dL	14,8 g/dL
Eritro	14 mm	20 mm	10 mm
CPK	-	346 U/L	61 U/L
LDH	-	363 U/L	292 U/L
GOT	-	31 U/L	18 U/L
GPT	-	29 U/L	30 U/L
Aldolasa	-	3,5 U/L	3 U/L

CONCLUSIÓN

Ante un paciente que se presenta con debilidad muscular y astenia sin compromiso cutáneo, es importante sospechar una probable PMJ y solicitar de enzimas musculares (CPK, LDH, GOT, GPT, aldolasa) para la detección de miositis.

El diagnóstico de PMJ es de exclusión, siendo de vital importancia la realización de la biopsia muscular para poder efectuar el diagnóstico diferencial con otras miopatías inflamatorias y no inflamatorias.

Consideramos importante comunicar este caso debido a la baja frecuencia de presentación en pediatría.

BIBLIOGRAFÍA

1. A.J. Van Der Kooi and M. De Visser. Idiopathic inflammatory myopathies Department of Neurology, Academic Medical Centre, Amsterdam. The Netherlands Handbook of Clinical Neurology, Vol. 119 (3rd series) Neurologic Aspects of Systemic Disease Part I. 2014. p. 495-512.
2. Lisa G. Rider et al. Developments in the Classification and Treatment of the Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Rheum Dis Clin N Am* 2013;39:877-904.
3. Ingrid E. Lundberg et al. 2017 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. *Arthritis & Rheumatology* 2017;69(12):2271-2282.
4. Anthony Bohan, M.D., and James B. Peter, M.D. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *The New England Journal of Medicine* 1975;344-347.
5. Mazen M. Dimachkie, et al. Idiopathic inflammatory myopathies *Neurol Clin* 2014; 32:595-628.
6. Mona Shah, et al. The Clinical Phenotypes of the Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Medicine* 2013;92(1):25-40.
7. Enders FB, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:329-340.
8. Petty et al. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Seventh edition (2016).
9. Alan N. Baer et al. Noninflammatory Myopathies. *Rheum Dis Clin N Am* 2013;457-47.
10. Marinos C. Dalakas. Inflammatory Muscle Diseases *NEJM* 2015; 372;1734-1746.
11. Gulnara Mamyrova et al. Clinical and Laboratory Features Distinguishing Juvenile Polymyositis and Muscular Dystrophy *Arthritis Care & Research* 2013;1969-1975.
12. Lisa G. Rider et al. The Myositis Autoantibody Phenotypes of the Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Medicine* 2013;92: 223-243.
13. Paula Morris, MD and Jason Dare, MD Juvenile Dermatomyositis as a Paraneoplastic Phenomenon: An Update *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:189-191.
14. Lama Azar and Atul Khasnis. Paraneoplastic rheumatologic syndromes *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:44-49.
15. Andrew R. Findlay, et al. An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve*, 2015;51:638-656.

Naturaleza: Revisión.

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Enfermedades reumáticas.

Recibido 03/04/2020

Aceptado 10/04/2020

Transición de pediatría a la atención de la medicina del adulto: ¿cuándo y cómo?

Transition from pediatrics to adult medicine: ¿when and how?

Carmen L. De Cunto.

Sección Reumatología Pediátrica.
Departamento de Pediatría del Hospital
Italiano de Buenos Aires (HIBA).
Coordinación del Programa de
Transición de pediatría a la medicina
del adulto del HIBA.

Resumen

El pasaje de pacientes con enfermedades crónicas, de la atención pediátrica a la del adulto, es un proceso complejo. Este proceso de transición requiere que los adolescentes adquieran habilidades para incrementar su autonomía y que resulten en individuos responsables y capacitados para afrontar el auto-cuidado y, a su vez, que sus familias y el equipo de salud estén preparados para su acompañamiento en este proceso, teniendo en cuenta la condición de salud propia de cada paciente. Conocer los obstáculos a los que nos podemos enfrentar durante este proceso posibilita el desarrollo de estrategias para superarlos. La transición es definida como "el pasaje planificado de los adolescentes o adultos jóvenes con enfermedades crónicas, de un sistema de atención pediátrico a uno de adultos". Las metas durante la transición son: asegurar el cuidado médico de alta calidad y su continuación, de forma ininterrumpida, mientras el individuo va transitando de la adolescencia hacia la adultez.

Palabras claves: transición a la medicina del adulto, adolescentes, programas de transición, enfermedades reumáticas

Abstract

The transition of patients with chronic diseases, from pediatric to adult care, is a complex process. This transition process requires that adolescents acquire skills to increase their autonomy and that they become responsible and trained individuals to face self-care and, that their families and the health team are prepared to accompany them in this process considering each patient's own health condition. Knowing the obstacles that we may face during this process enables the development of strategies to overcome them. The transition is defined as "the planned passage of adolescents or young adults with chronic diseases, from a pediatric care system to one of adults". The goals during the transition are: to ensure high-quality medical care and its continuation, uninterrupted, as the individual transitions from adolescence to adulthood.

Keywords: Transition to adult care, adolescents, transition programs, rheumatic diseases.

La autora manifiesta no poseer
conflicto de intereses

CORRESPONDENCIA:

Dra. Carmen L. De Cunto
Hospital Italiano de Buenos Aires.
Potosí 4060.
C1199ACAH CABA. Argentina
TE: 54.911 50011941
Correo:
carmen.decunto@hospitalitaliano.org.ar

INTRODUCCIÓN

El pasaje de la adolescencia a la vida adulta es un tiempo de confusión interna. El adolescente tiene que ser capaz de ir dejando atrás la dependencia y protección de su familia para comenzar a fomentar su autonomía y poder de decisión. No siempre la edad cronológica, el desarrollo puberal y desarrollo cognitivo van de la mano.

Es sabido que muchos pacientes con enfermedades crónicas presentan retraso en la adquisición de pautas psicosociales (vocacionales, emocionales, etc.), como también en el desarrollo sexual. Las limitaciones físicas, el uso de medicación, el retardo de crecimiento y el retraso puberal, que pueden aparecer en muchos casos, suelen entorpecer la posibilidad de establecer nuevas relaciones.

Se sabe que más del 90 % de los niños con enfermedades crónicas llegará a la adultez (1) y que entre el 37 al 50 % de los adultos jóvenes con artritis idiopática juvenil persistirán con enfermedad activa. Además, muchos pacientes padecerán múltiples comorbilidades: algunas relacionadas con la salud física (retraso del crecimiento y en el inicio de la pubertad, osteoporosis, desnutrición, etc.), efectos adversos por los tratamientos recibidos y retraso en la adquisición de habilidades psicosociales (vocacionales, sexuales, etc.), dificultad para relacionarse con sus pares, mayores niveles de ansiedad y depresión, etc.

La transición del cuidado médico del adolescente hacia el del adulto es un período de vulnerabilidad, ya que existe riesgo de pérdida de continuidad en el cuidado y empeoramiento de las condiciones médicas. Varios estudios de reumatología pediátrica han estimado que casi la mitad de los pacientes pierden el seguimiento al momento de ser transferidos al cuidado de la medicina del adulto (2, 3).

DOS HISTORIAS

Lucía tiene 18 años, a los 4 años le diagnosticaron artritis idiopática juvenil oligoarticular. El compromiso articular ha sido leve pero presentó uveítis anterior bilateral en diferentes oportunidades. Es de La Pampa, pero desde hace 1 año estudia y vive sola en Buenos Aires. La semana pasada hablamos de modificar el plan de tratamiento y, ya desde el año pasado, venimos conversando acerca de pasar al servicio de adultos. En la última consulta le pidió a su mamá que la acompañara. Ella se siente cómoda asistiendo al centro pediátrico, por ahora no quiere cambiar.

María tiene 19 años, a los 13 años se le diagnosticó lupus eritematoso sistémico con compromiso renal. Siempre la acompaña su madre, abandonó el secundario, su aspiración es formar una familia. Si bien hace 2 años venimos conversando acerca de pasar al cuidado de médicos de adultos, el grado de actividad de la enfermedad y el rechazo de la paciente a pasar a adultos han demorado el proceso.

La situación de cada paciente es particular y exige la planificación de un proceso de transición acorde a cada uno.

DIFERENCIA ENTRE TRANSICIÓN Y TRANSFERENCIA

El pasaje de pacientes con enfermedades crónicas, de la atención pediátrica a otra que asiste adultos, es un proceso complejo que conlleva dificultades para todos los actores intervinientes. La transferencia es entendida como el evento puntual del pasaje de una institución a otra. Por otra parte, la transición es conceptualizada como un proceso dinámico, complejo y planificado, que incluye el acto de transferencia propiamente dicho. Dada la complejidad de diversas condiciones crónicas, el proceso de transición requiere que los adolescentes adquieran habilidades que apunten a incrementar su autonomía en el cuidado de su salud, y que resulten en individuos responsables y capacitados para afrontar el autocuidado y, a su vez, que sus familias y el equipo de salud estén preparados para su acompañamiento en este proceso, teniendo en cuenta la condición de salud propia de cada paciente.

La transición es definida como “el pasaje planificado de los adolescentes o adultos jóvenes con enfermedades crónicas, de un sistema de atención pediátrico a uno de adultos” (4).

Si nos referimos al área de la atención médica, las metas durante la transición son las de asegurar el cuidado médico de alta calidad, apropiado para cada etapa del desarrollo y su continuación, de forma ininterrumpida, mientras el individuo va transitando de la adolescencia hacia la adultez.

La realidad muestra que, en muchos casos, la calidad de la atención médica de los pacientes con enfermedades crónicas declina una vez que pasan a los servicios de adultos.

Los relatos de los pacientes y de sus familias nos muestran la situación que viven a lo largo de este proceso de transición: la ambivalencia entre autonomía y dependencia, el rechazo al cambio de ámbito -donde se encuentran a gusto-, las variabilidades en el control de la enfermedad, la falta de adherencia al tratamiento, la disponibilidad que ofrece el ámbito hospitalario para el control ambulatorio y de internación, etc.

¿CUÁLES SON LOS OBSTÁCULOS A LA TRANSICIÓN?

Existen ciertos obstáculos que hacen dificultosa la transición. Una encuesta realizada por el grupo CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance) (5, 6), logró identificar algunas de las barreras al proceso de transición, que observan los profesionales.

1. El paciente

- ✍ Conducta dependiente.
- ✍ Inmadurez.
- ✍ Enfermedad grave o discapacidad marcada.
- ✍ Falta de confianza en el nuevo grupo tratante.
- ✍ Pobre adherencia al tratamiento.

2. La familia

- ✍ Excesiva necesidad de control.
- ✍ Dependencia emocional.
- ✍ Sobreprotección.
- ✍ Sobredimensión de la gravedad de la enfermedad.
- ✍ Falta de confianza en el grupo médico.

3. El pediatra

- ✍ Lazos emocionales con el paciente y su familia.
- ✍ Sentirse capaz de atender adultos.
- ✍ Preocupación económica.
- ✍ Falta de confianza en el plantel de médicos de adultos.
- ✍ Ambivalencia frente a la transición.

4. El médico de adultos

- ✍ Falta de conocimiento sobre las enfermedades que se inician en la infancia.
- ✍ Sobredimensión de las demandas en el cuidado de estos pacientes.
- ✍ Falta de compromiso institucional.
- ✍ Preocupación económica (consultas más largas, comunicaciones telefónicas o por correo electrónico).

Conocer los obstáculos a los que nos podemos enfrentar durante el proceso de transición posibilita el desarrollo de estrategias para superarlos. En un estudio de adolescentes con lupus eritematoso sistémico se destaca la vulnerabilidad de esta población por ser pacientes con mayor severidad de la enfermedad, con más comorbilidades y más riesgo de falta de adherencia al tratamiento (7). Sadun y Schanberg proponen, distintas situaciones. Por ejemplo, si el paciente no solicita el turno con el equipo de adultos o si lo pierde, la estrategia desde pediatría sería volver a contactarlo para hacer una transición a adultos más gradual, y expresar la confianza que el profesional de pediatría tiene hacia el de adultos. Frente a esta situación, desde adultos, la acción esperada sería comunicarse con el pediatra para informarle lo ocurrido.

NECESIDADES DE LOS ADOLESCENTES CON ENFERMEDADES CRÓNICAS

Muchos estudios se han abocado a investigar las necesidades, preocupaciones y aspiraciones que tienen los adolescentes con enfermedades crónicas. Patience White (4), pionera en el estudio de la problemática de la transición a la vida adulta, cita varios trabajos que demuestran que, por ejemplo, los niños con artritis crónica son tratados en forma diferen-

te por sus compañeros, tienen menos autonomía y menos participación grupal.

En un estudio de adolescentes con enfermedades reumáticas (8) se reconocieron las siguientes necesidades:

- ✍ En el área física: aprender a manejar el dolor, cómo proteger sus articulaciones, aprender a manejar una recaída de la enfermedad, sentir menos cansancio.
- ✍ En el área de información sobre la enfermedad: estar al tanto de los adelantos científicos acerca de la enfermedad, conocer los efectos adversos de la medicación, tener más información sobre la enfermedad, conocer las razones por las que deben recibir medicación.
- ✍ En el área psicosocial: involucrarse en la toma de decisiones acerca de su enfermedad, tener oportunidad de discutir sobre su futuro, saber si podrán tener hijos, saber cómo el alcohol y las drogas pueden afectarlos, aprender a manejar el estrés, tener alguien con quien hablar sobre su enfermedad.

En la figura 1 se describe cómo los pacientes reseñan los centros de atención pediátrica comparados con los de adultos (9).

Figura 1. Comparación entre los centros pediátricos y de adultos

Centro pediátrico	Centro de adultos
agradable	muy clínico
divertido	funcional
colorido	básico
más personal	impersonal
"me conocen todos"	"soy un paciente más"
"me siento cuidado"	"siento desapego"

Adaptado de McDonagh JE. Arch Dis Child 2007(9)

En un estudio argentino realizado en un hospital pediátrico, cuando se les preguntó a los pacientes qué consideraban importante para atravesar el proceso de transición, el 59,9 % eligió tener un resumen médico y el 54,4 % conocer el nuevo lugar de atención de antemano, en cambio, el 70,7 % de los padres optaron por la necesidad de tener médicos de adultos preparados para manejar la enfermedad de sus hijos y, además, contar con un resumen médico completo (10).

PRINCIPIOS DE LOS SERVICIOS O CLÍNICAS DE TRANSICIÓN

La transición es un proceso, no un evento

La transición debe ser gradual, un proceso planeado en el tiempo para la detección de recursos educacionales, médicos y de atención de los servicios de adultos. Debe estar centrado en el paciente, no en la enfermedad.

El adolescente y su familia deben estar involucrados en la decisión de la transición

Esta planificación debe adaptarse de manera flexible a los tiempos que requiera cada paciente para ir logrando su capacidad de autonomía en distintas áreas de su vida.

Los médicos y la familia deben prepararse para “dejar ir al adolescente”

Saber reconocer cuándo el paciente–niño ya es capaz de su auto-cuidado, favorecer su crecimiento y facilitar la transición.

Es esencial la coordinación entre los servicios y los profesionales de la salud

La coordinación de los servicios tratantes (pediátricos y de adultos) son esenciales para que el paciente aprenda a funcionar de una manera independiente como adulto en la sociedad.

Pasos en el proceso de transición

1. Preparación

Los adolescentes se preparan para la transición a partir de diferentes edades, según los estudios de distintos países y según diferentes culturas. En algunos casos el inicio es temprano, a partir de los 12 años y, en otros, a los 16 años. No todos los países o inclusive diferentes regiones en un mismo país tienen las mismas políticas con respecto a la edad de transferencia al sistema de adultos. Es por ello, que en algunos casos los adolescentes se ven forzados, por medidas arbitrarias que no tienen relación con el grado de madurez de los individuos, a dejar la atención pediátrica a edades más tempranas.

El inicio de la preparación supone abordar el tema durante la consulta, explorar las expectativas de los pacientes y sus familias y adelantar cómo serán las características de atención en el ámbito de la medicina del adulto. Para evaluar de manera objetiva el grado de preparación de los pacientes se cuenta con diferentes cuestionarios. Uno de ellos, un cuestionario genérico denominado Cuestionario de Evaluación de la Preparación para la Transición (TRAQ, por sus siglas en inglés) (11). Este cuestionario fue adaptado, traducido y luego validado para la población de Argentina (12), al igual que en Brasil (13). El cuestionario TRAQ incluye 20 preguntas, cuyo puntaje máximo es 5. Este instrumento permite la reevaluación por períodos de 6 a 12 meses, según lo determine el médico tratante y posibilita trabajar con el paciente y la familia sobre áreas que muestren mayores dificultades. No existe un puntaje óptimo para tomar la decisión del pasaje a adultos, el resultado es un dato que suma a la evaluación global de la enfermedad del paciente, la visión del propio paciente, del médico y de su familia. En un estudio preliminar con pacientes con enfermedades reumáticas en el Hospital Italiano de Buenos Aires, se observó que el puntaje promedio de los pacientes que ya habían pasado a la atención del adulto fue de 3,8.

La etapa de preparación compete fundamentalmente al área de Pediatría y a los servicios de Adolescencia.

2. Planificación

En esta etapa se deberán asegurar los requerimientos de salud de cada paciente en particular y a los que correspondan según su enfermedad, delinear las responsabilidades y acciones que correspondan al paciente, a su familia y a los profesionales de salud involucrados en la atención presente y futura.

Se deberá actualizar un resumen del paciente en la historia clínica con el plan de atención médica, nivel de preparación para la transición y plan de emergencias, si fuera necesario, y entregar una copia al paciente.

3. Implementación

Se deberá elegir la mejor manera de atención durante la transición para lograr un pasaje lo más "suave" posible. Algunas de las estrategias contemplan la atención a través de clínicas conjuntas (subespecialista pediátrico más subespecialista de adultos, o subespecialista pediátrico más clínico de adultos, en el caso de no existir un subespecialista de adultos de contrarreferencia).

En el caso de los pacientes con enfermedades reumáticas es mucho más factible encontrar un referente en reumatología de adultos que pueda hacerse cargo del seguimiento de los pacientes.

La atención ambulatoria conjunta de subespecialista pediátrico y de adultos se podrá implementar de manera diferente, si se trata de un hospital general y el paciente continuará su atención en el mismo ámbito físico, o si deberá pasar de un hospital pediátrico a uno de adultos. En el primer caso se podrán planificar en los consultorios de adolescencia, en el de la especialidad correspondiente o en el de adultos, para conocimiento mutuo del paciente, familia y médicos. Los números de consultas conjuntas dependerán de la situación de cada paciente y la estabilidad de su enfermedad.

En el segundo caso, en el que el paciente deberá cambiar de lugar de atención es fundamental la coordinación entre los equipos tratantes (pediátricos y de adultos) para realizar un nexo fuerte y poder seguir en contacto una vez que el paciente ya sea transferido.

4. Seguimiento y evaluación del proceso

Una vez que los pacientes ya estén dentro del sistema de transición y de la atención en la medicina de adulto se deberá evaluar el grado de satisfacción o éxito del programa establecido para poder modificar o replantear las estrategias implementadas.

En un estudio de los Países Bajos, publicado en 2018 (14) se demostró que implementar una atención conjunta logró bajar de 35% a 5% la pérdida de seguimiento y significó mayor satisfacción de los pacientes. Asimismo, McDonagh

(15), ya había demostrado que la implementación de un programa coordinado de transición mejora la calidad de vida de los pacientes con artritis idiopática juvenil. Los factores predictivos de una mejor calidad de vida estaban directamente relacionados con pautas de autonomía y autosuficiencia (manejo de la medicación, consultas médicos sin acompañantes, etc.) y no con la edad cronológica ni el grado de actividad de la enfermedad.

Otros aspectos a considerar:

- ✎ Coordinación de la atención (lugar de atención, turnos disponibles sin demasiada demora, profesionales intervinientes, reuniones entre los profesionales involucrados para consensuar el manejo de los pacientes, etc.).
- ✎ Temas relacionados con la seguridad social (cobertura médica, obra social, seguros de salud, etc.).
- ✎ Temas legales (capacidad de los pacientes para otorgar o no consentimiento, en particular en pacientes con déficit cognitivos).
- ✎ Temas psicosociales (adaptaciones a los distintos cambios: en el ámbito de estudio, inicio laboral, nuevos vínculos, atención médica, etc.).

HACIA UNA TRANSICIÓN EXITOSA

Como pediatra, pensar en un paciente que ha realizado una transición exitosa es saber que ese niño que seguimos a lo largo de gran parte de su vida, puede desarrollarse en el mundo adulto como una persona responsable, capaz de decidir por sí mismo y que recibe la mejor atención acorde con sus necesidades.

El informe de EULAR/PReS de 2016 (2) menciona doce recomendaciones para la transición, que incluyen la necesidad de que cada servicio de Reumatología tenga una política de transición escrita y que las conversaciones con los pacientes se inicien en la adolescencia temprana. También se recomienda que el cuidado durante esta etapa sea centrado en el paciente y no en la patología, basado en las necesidades y habilidades particulares del paciente y su familia, y que abarque aspectos médicos, psicosociales, educacionales y vocacionales. Además, se estipula que debe elaborarse un documento de transferencia, que incluya un resumen de la historia clínica y enfatiza la importancia de la comu-

nicación y coordinación entre el equipo pediátrico y el de adultos, tanto antes como después de la transferencia, y el rol del coordinador del proceso, que según los países es un profesional de enfermería, trabajador social, psicólogo, médico de adolescencia o el mismo subespecialista pediátrico.

¿CUÁLES SON LOS INDICADORES DE UNA TRANSICIÓN EXITOSA?

Aun no hay acuerdo acerca de cómo medir el éxito de un programa de transición. En un estudio del Consorcio internacional e interdisciplinario de investigación del cuidado de la salud en la transición, 37 expertos valoraron cuáles eran los elementos fundamentales para una transición exitosa (16). Se valoraron de acuerdo a importancia los siguientes resultados:

- ✎ Adquirir una calidad de vida óptima
- ✎ Poder manejar la propia enfermedad
- ✎ Comprender las características y complicaciones de la enfermedad
- ✎ Conocer los nombres y el propósito de cada medicamento
- ✎ Mantener la adherencia a la medicación y/o tratamientos
- ✎ Acudir a las consultas médicas
- ✎ Tener un lugar de atención determinado al pasar al cuidado de la medicina del adulto
- ✎ Evitar hospitalizaciones innecesarias
- ✎ Conocer y comprender los beneficios de la obra social o seguro médico
- ✎ Tener un grupo social de contención

En los países donde ya se han implementado diferentes programas de transición existe una imperiosa necesidad de evaluación de los resultados. Uno de los objetivos es evaluar la satisfacción de los jóvenes con la atención recibida durante el período de transición. Los avances que se vayan logrando dependerán de la infraestructura que propicie el cuidado coordinado y de la adopción de métodos eficientes para evaluar y seguir la evolución de los pacientes que ya pasaron al ámbito de la medicina del adulto. Para poder llevar a la práctica programas de transición al mundo real, estos deben ser eficientes, costo-efectivos y flexibles para poder adaptarlos a pacientes individuales y a diferentes ámbitos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. White PH, Ardoin S. Transitioning Wisely. *Arthritis Rheum.* 2016; 68 (4): 789-794.
2. Foster HE, Minden K, Clemente D, et al. EULAR/PReS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:639-646.
3. Hersh A, von Scheven E, Yelin E. Adult outcomes of childhood-onset rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:290-295.
4. White P. Transition: a future promise for children and adolescents with special health care needs and disabilities. *Rheum Dis Clin N Am* 2002; 28: 687-703.
5. Chira P, Ronis T, Ardoin S, and White P. Transitioning Youth with Rheumatic Conditions: Perspectives of Pediatric Rheumatology Providers in the United States and Canada. *J Rheumatol.* 2014;41:768-779.
6. Schidlow D, Fiel S. Life beyond Pediatrics. *Med Clin North Am.* 1990;74(5):1113-1120.
7. Sadun R E, Schanberg LE. Transition and transfer of the patient with paediatric-onset lupus: a practical approach for paediatric and adult rheumatology practices. *Lupus Science & Medicine.* 2018; 5:e000282.
8. Howland S, Fisher K. Looking through the patient lens-Improving best practice for young people with juvenile idiopathic arthritis transitioning into adult care. *Springer Plus.* 2015;4:111.
9. McDonagh J. Transition of care from paediatric to adult rheumatology. *Arch Dis Child.* 2007;92:802-807.
10. González F, Rodríguez Celin M, Roizen M, et al. Status of the transition/transfer process for adolescents with chronic diseases at a national paediatric referral hospital in Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115 (6):562-569.
11. Sawicki GS, Lukens-Bull K, Yin X, et al. Measuring the transition readiness of youth with special healthcare needs: validation of the TRAQ-Transition Readiness Assessment Questionnaire. *J Pediatr Psychol.* 2011;36:160-171.
12. De Cunto CL, Eymann A, Britos M, et al. Cross-cultural adaptation of the Transition Readiness Assessment Questionnaire to Argentinian Spanish. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115:181-187.
13. Anelli CG, Len CA, Terreri MT, et al. Translation and validation of the Transition Readiness Assessment Questionnaire (TRAQ). *J Pediatr (Rio J).* 2019;95(2):180-187.
14. Walter, M, Kamphuis S, van Pelt P, et al. Successful implementation of a clinical transition pathway for adolescents with juvenile-onset rheumatic and musculoskeletal diseases. *Pediatric Rheumatology.* 2018; 16:50.
15. McDonagh JE, Southwood TR, Shaw KL. The impact of a coordinated transitional care programme on adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology.* 2007; 46:161-168.
16. Fair C, Cuttance J, Sharma N, et al. International and Interdisciplinary Identification of Health Care Transition Outcomes. *JAMA Pediatr.* 2016;170 (3):205-211.

12.º CONGRESO INTERNACIONAL DE AUTOINMUNIDAD



Ingreso al portal
del Congreso



autoimmunity.kenes.com

EL CONGRESO CUYA FECHA DE
REALIZACIÓN ESTABA PREVISTA
PARA NOVIEMBRE DE 2020
SE LLEVARÁ A CABO EN 2021,
ENTRE EL 28 MAYO Y EL 1º DE JUNIO

Moving to 2021

The 12th International Congress on Autoimmunity

Athens, Greece, 28 May - 1 June, 2021

LEARN MORE



AUTOINMUNIDAD