

AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

Buenos Aires – Volumen 6 – Número 18 – Julio 2021

DIRECTORES

Alfredo Arturi
Juan José Scali

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Javier E. Rosa

EDITORES DE ÁREA

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

COMITÉ ASESOR EDITORIAL

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

DIRECTOR DE EDICIÓN

Guillermo Prado



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

- 33.** Hacia un enfoque integrado sobre los mecanismos responsables del desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con enfermedades reumáticas
Francisco Paulin, Ivette Buendía-Roldan, Jorge Geffner, Emilio Buschiazzo.

DERMATITIS ATÓPICA

- 40.** Dermatitis atópica
Carla Castro.

COMPROMISO RENAL EN VASCULITIS ANCA

- 50.** Compromiso renal en vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo
Marina Scolnik.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

- 56.** Esclerosis múltiple. Hallazgos en resonancia magnética: nuevos conceptos
María P. Sarnagiotto, María C. Acuña.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y VACUNAS COVID-19

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



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

Comité de Redacción

Directores

Alfredo S. Arturi

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

Juan J. Scali

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

Secretario de Redacción

Javier E. Rosa

Médico de Planta y Jefe de la Sección Reumatología,
Servicio de Clínica Médica. Médico Sección 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

Arkhetyp, Arte en Comunicación.

Secretario de Edición

Tiago G. Prado

Arkhetyp, Arte en Comunicación.

Editores de Área y Secretarías de Redacción

Alergia e Inmunopatología

Estrella Asayag

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

Secretaría de Redacción

Ilse Behrends

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

Lilian Psathakis

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

Cardiología

Daniel 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

Dermatología

Gabriel Magariños – Editor

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

Secretaría de Redacción

María Laura Galimberti

Hospital Italiano de Buenos Aires.

Geraldina Rodríguez Rivello

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

Diagnóstico por Imágenes

Gabriel Aguilar – Editor

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

Secretaría de Redacción

Fernanda Caillava

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

Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Paula Alba – Editora

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

Secretaría de Redacción

Carla Maldini

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

Cristina Battagliotti – Editora

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

Secretaría de Redacción

Rosana Quintana

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

Ana Laura Tolín

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

Verónica Inés Bellomio – Editora

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

Secretaría de Redacción

Ana Lucía Barbaglia

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

Alejandro Nitsche – Editor

Jefe de Reumatología.
Hospital Alemán de Buenos Aires.

Secretaría de Redacción

Cristina Amitrano

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

María Josefina Molina

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

Carlos E. Perandones – Editor

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

Secretaría de Redacción

Sabrina Valeria Porta

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

Neuroinmunología

Jorge Correale – Editor

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

Neumonología

Carlos M. Boccia – Editor

Especialista Universitario en Neumonología.
Ex-subdirector de la Carrera de Médicos Especialis-
tas 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 Tisio-
neumonología Prof. Dr. Raúl Vaccarezza. Hospital de
Infecciosas Francisco J. Muñiz. Docente Adscripta
Neumonología. Facultad de Medicina. UBA.

Rubén Darío Paz

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

Oftalmología

Ariel Schlaen – Editor

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

Secretaría de Redacción

María de las Mercedes Frick

Médica Oftalmóloga.
Hospital de Clínicas José de San Martín.

María M. López

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

Soledad Ormaechea

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

Oncología

Enrique Díaz Canton – Editor

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

Comité Asesor Editorial

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Profesor Titular Neumología UBA y USAL

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

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

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

Comité Asesor Científico Local

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

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

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

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

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

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

Santiago Catalán Pellet. Reumatólogo. Hospital Municipal Rubén 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.

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.

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Enfermedades que comprometen el pulmón, especialmente artritis reumatoidea y esclerosis sistémica.

Recibido 17/06/2021

Aceptado 25/06/2021

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

Towards an integrated approach regarding the mechanisms behind the development of interstitial lung disease in patients with rheumatic diseases

Francisco Paulin¹, Ivette Buendía-Roldan², Jorge Geffner³, Emilio Buschiazzo⁴.

Resumen

El desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial es una complicación frecuente de las enfermedades reumáticas. La célula central en este proceso es el miofibroblasto, por su gran capacidad para sintetizar matriz extracelular. Existen tres fuentes de miofibroblastos: la activación de fibroblastos residentes, la transición epitelio mesenquimática y la llegada de fibrocitos circulantes. Estos procesos son desencadenados por mecanismos que pueden resumirse en tres vías: una vía epitelial (con la célula epitelial alveolar como encargada de comandar la fibrosis intersticial), una vía inflamatoria (con un desbalance a favor del perfil linfocitario Th2 que lleva a una reparación aberrante) y una vía vascular (con la endotelina-1 como principal responsable). Estas tres vías se encuentran superpuestas en las diversas enfermedades reumáticas. En esta revisión se describen los mecanismos que llevan al desarrollo de EPI en estos pacientes, y se propone un enfoque integrado para facilitar el abordaje de una fisiopatología compleja y no completamente conocida.

Palabras claves: enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, enfermedades reumáticas, enfermedades del tejido conectivo, artritis reumatoidea, esclerosis sistémica.

Abstract

The development of interstitial lung disease (ILD) represents a frequent complication of rheumatic diseases. The myofibroblast plays a key role in that process, because of its capacity to produce high amounts of extracellular matrix. There are three possible sources of myofibroblasts: the activation of fibroblasts that reside normally in the lungs, the epithelial-mesenchymal transition, and the arrival of circulating fibrocytes. These processes are triggered by mechanisms that can be grouped in three pathways: an epithelial pathway (in which the alveolar epithelial cell drives the interstitial fibrosis) an inflammatory pathway (in which a predominance of the Th2 lymphocyte profile leads to an aberrant repair process) and a vascular pathway (in which the endothelin-1 has a central role). The above-mentioned pathways are mixed and overlapped in the different rheumatic diseases. This review aims to facilitate the approach to a complex and not completely understood pathophysiology.

Keywords: interstitial lung disease, lung fibrosis, rheumatic diseases, connective tissue diseases, rheumatoid arthritis, systemic sclerosis.

¹ Consultorio de Compromiso Pulmonar en Enfermedades Reumáticas. HGA Juan A. Fernández. Ciudad de Buenos Aires, Argentina. francisco_paulin@yahoo.com.ar

² Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER). Ciudad de México. México. ivettebu@yahoo.mx.com

³ Instituto de Investigaciones en Retrovirus y SIDA (INBIRS), UBA-CONICET. jorgegeffner@gmail.com

⁴ Hospital del Milagro. Salta. Argentina. Emilio.buschiazzo@gmail.com

Conflicto de intereses:
Los autores no poseen conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Francisco Paulin
Mansilla 2838 2do 11.
1425 CABA. Argentina.
Correo:
francisco_paulin@yahoo.com.ar



INTRODUCCIÓN

Las enfermedades intersticiales del pulmón (EPI) son un conjunto de más de 200 trastornos que se caracterizan por comprometer el intersticio pulmonar, a través de la fibrosis, con el consiguiente desarrollo de un trastorno ventilatorio restrictivo, la aparición de disnea, la alteración de la calidad de vida y en muchos casos la muerte (1).

Los mecanismos que conducen a la fibrosis del intersticio pulmonar son variados y no del todo conocidos. Las enfermedades del tejido conectivo son un grupo de trastornos en los que mecanismos autoinmunes de diversa índole conducen a la lesión tisular y la disfunción de órganos. El desarrollo de enfermedad intersticial es relativamente común en esas enfermedades, lo cual implica un importante impacto en la sobrevida de estos pacientes.

El objetivo de esta revisión es describir los mecanismos que llevan al desarrollo de EPI en enfermedades autoinmunes, específicamente en dos de las más relevantes, para proponer un esquema integrado que facilite la comprensión de los diferentes caminos que llevan al desarrollo de esta patología

MIOFIBROBLASTO: ACTOR PRINCIPAL EN FIBROSIS DEL INTERSTICIO PULMONAR

El miofibroblasto es una célula que se encuentra en el intersticio pulmonar y tiene dos características principales que contribuyen a su función reparadora. En primer lugar, expresa la proteína alfa actina del músculo liso (alfa-SMA), la cual le aporta capacidad contráctil. En segundo lugar, posee una importante capacidad para sintetizar matriz extracelular (MEC), y de esta forma reparar un defecto en el tejido (2-4). Su rol central en el desarrollo de la fibrosis intersticial pulmonar queda de manifiesto por ser la célula que forma los focos fibroblásticos, hallazgo anatomopatológico característico y motor fundamental de la fibrosis intersticial, en especial en la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) (5).

Existen tres orígenes de miofibroblastos. El más importante cuantitativamente es la activación de fibroblastos que residen normalmente en pulmón. Estos últimos se encargan de regular la homeostasis del intersticio pulmonar, sintetizando colágenos tipo 1 y 3, junto a enzimas con capacidad para degradar la matriz extracelular (MEC) conocidas como metaloproteinasas de la matriz (MPM) y sus inhibidores (IMPM) (3). La activación del fibroblasto y su diferenciación a miofibroblasto puede ser estimulada por muchos mediadores, entre los que se destacan factores de crecimiento como el factor de crecimiento transformante-B (TGF-B) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), citoquinas del perfil Th2 (principalmente IL4 e IL13), factores de la coagulación (trombina, factor Xa), y reguladores del tono vascular

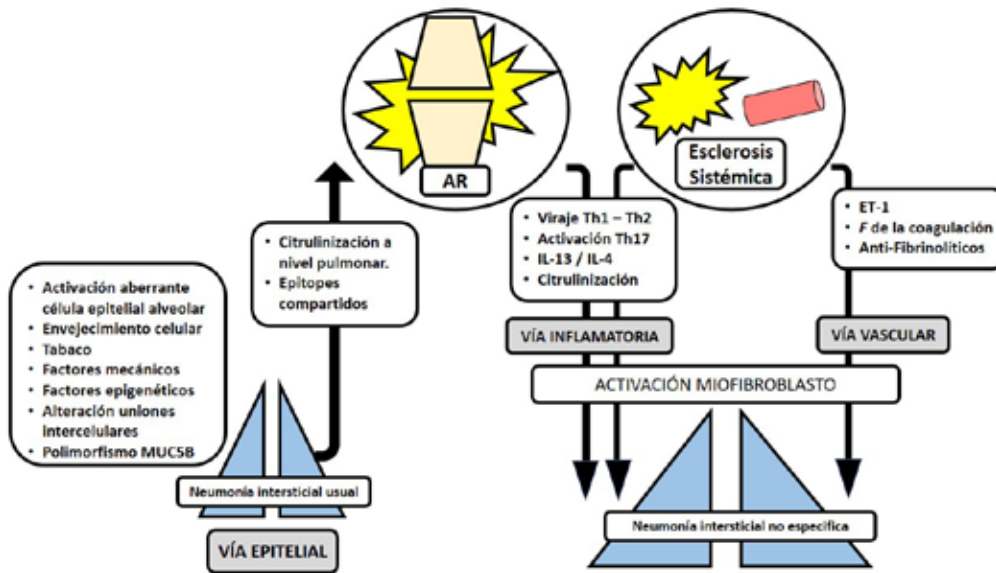
como la endotelina (ET), entre muchos otros (3). Otro origen conocido de estas células es la transición epitelio mesénquima. Durante este proceso, la célula epitelial deja de expresar marcadores típicos (E-cadherina, ZO-1, desmoplaquina, laminina-1, etc.) pierde la polaridad y unión al epitelio, y empieza a expresar marcadores de miofibroblasto (SMA, colágeno, etc.) con lo que incorpora la función contráctil y también la capacidad para sintetizar importantes cantidades de MEC (6). El tercer origen posible para los miofibroblastos es la llegada por vía sanguínea de un tipo celular llamado fibrocito (7). Esta célula derivada del monocito se caracteriza por expresar marcadores tanto de célula inflamatoria (CD45, CD34, moléculas CMH clase I y II, CD80 y CD86, CD163) como de célula reparadora (colágeno), lo cual evidencia la capacidad de este tipo celular para ejercer ambas funciones, dependiendo del contexto de citoquinas en el que se encuentre. Su diferenciación a miofibroblasto es estimulada por mediadores profibróticos (IL13, IL4, TGF-b) e inhibida por otros de perfil proinflamatorios: factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), interferón gamma (IFN gamma), IL12(7). Llegan al pulmón convocadas por gradientes de quimioquinas para las cuales expresan receptores (CXCL12-CXCR4) y contribuyen a la fibrosis del intersticio luego de diferenciarse a miofibroblastos.

TRES VÍAS PARA EL DESARROLLO DE FIBROSIS DEL INTERSTICIO PULMONAR EN LAS ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO: EPITELIAL, INFLAMATORIO Y VASCULAR.

Al revisar tanto los estudios básicos que describen el desarrollo de fibrosis intersticial pulmonar, como los fenotipos clínicos de las enfermedades del tejido conectivo (ETC) en las que la enfermedad intersticial aparece como una manifestación frecuente, sugieren que los mecanismos subyacentes podrían agruparse en tres subtipos o vías (Figura 1).

Vía epitelial a la fibrosis pulmonar

La enfermedad paradigmática de esta vía para el desarrollo de EPI, en la que el mecanismo fibrótico es gatillado o dirigido por la célula epitelio alveolar (CEA), es la FPI. Según la hipótesis más aceptada, en esta enfermedad la CEA estaría condicionada por una serie de defectos intrínsecos, como ciertos polimorfismos genéticos y reordenamientos epigenéticos, que junto al envejecimiento afectarían de manera decisiva la integridad del epitelio como barrera (3). Esta situación comprometería su capacidad para defenderse de las agresiones habituales (las infecciones virales, el tabaco, el reflujo gastroesofágico, entre otros) y reparar eficientemente el daño sufrido. Sometida a un stress mecánico constante relacionado a los movimientos respiratorios fisiológicos, la CEA se activaría de forma aberrante, incorporando la capacidad de sintetizar una enorme cantidad de mediadores pro fibróticos.



tos, entre los que destacan TGF-B, ciertas quimioquinas, citoquinas del perfil Th2, factores de la coagulación, etc. Estos factores contribuirían a activar fibroblastos locales y a atraer fibrocitos. Además, la CEA se haría proclive a la TEM, aumentando el pool local de miofibroblastos por diversos mecanismos. La senescencia celular y el estrés del retículo endoplásmico contribuirían la activación aberrante del epitelio (3).

Entre las condiciones genéticas que predisponen a este fenómeno, se destaca el acortamiento de los telómeros. El mismo se explica por el defecto en ciertos genes que codifican para proteínas que integran el complejo telomerasa o están relacionadas con este, cuya función consiste en mantener la longitud del telómero (TERT, TERC, RTEL) (8). El polimorfismo más frecuente en la FPI es el del promotor de un gen llamado MUC5B, que codifica para una mucina habitualmente ubicada en el epitelio bronquiolar, pero que es expresada aberrantemente por células alveolares en esta enfermedad (9). Su expresión contribuiría a la disfunción de la célula epitelial. Polimorfismos en genes que codifican proteínas directamente relacionadas a la estabilidad epitelial (como la desmoplaquina, DPP9, CD151, etc.) también fueron hallados en estos pacientes (3,10).

Pareciera ser decisiva para el desarrollo de esta patología una reprogramación epigenética, que implicaría la alteración de la expresión de ciertos microRNAs, un cambio en la metilación del DNA, y en la acetilación de histonas. Como ejemplo, en los pacientes con FPI existe una sobreexpresión de Mir21, que regula la expresión de MPMs y sus inhibidores, y también media la diferenciación a miofibroblasto inducida por TGF- β (11).

En todo este proceso sería clave el rol del stress mecánico, lo cual queda en evidencia al analizar la disposición que tiene el daño pulmonar inicial en la FPI. El mismo se aloja preferentemente en sectores periféricos basales y posteriores, en los que las unidades alveolares presentan

un mayor cambio de volumen durante la mecánica ventilatoria normal (12).

En conclusión, todos estos cambios llevarían a un fenotipo activo de la CEA, tendiente a aumentar la cantidad de miofibroblastos en el intersticio pulmonar, e incrementar el depósito de MEC.

Vía inflamatoria a la fibrosis pulmonar

Los infiltrados inflamatorios hallados en las piezas de anatomía patológica de pulmones de pacientes con

EPI asociada a enfermedades autoinmunes dejan en claro que la participación del sistema inmune en estos casos es central (13). En general las muestras de tejido dejan en evidencia que es la inmunidad adaptativa, y no la innata, la que contribuye al desarrollo de esta complicación. La presencia de infiltrados linfocitarios y plasmocitarios, en muchos casos acompañados de folículos linfoides con o sin centros germinales, dan cuenta de este fenómeno (13). Es en la artritis reumatoidea y el síndrome de Sjögren en las que este proceso se hace más evidente (14). Sin embargo, la inflamación pareciera ser solo la etapa inicial de un proceso que, de no ser detenido, lleva al desarrollo de fibrosis del intersticio pulmonar, en ocasiones con una evolución clínica similar a la de la FPI.

Como en todo fenómeno inflamatorio, en los pulmones de pacientes con EPI y ETC tiene lugar un fino balance entre el daño infligido por la inflamación en sí, y como contrapartida, el freno a este proceso y la reparación del tejido dañado. En términos más específicos, existe un equilibrio entre la activación del perfil de linfocitos Th1, que con sus citoquinas (como el IFN gamma) y las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MPMs) tiende a la inflamación y la degradación de la MEC, y el perfil Th2, que a través de la IL 4 y la IL 13, y los inhibidores de las MPMs (IMPMs), tiende a frenar la respuesta inflamatoria y a reparar la MEC (15). Este equilibrio depende en gran parte de la intervención de las células T reguladoras, y la acción de su principal citoquina, la IL 10 (16).

Las citoquinas del perfil Th2 parecieran jugar un rol central en la fibrosis vinculada a la inflamación. El receptor de IL 4 se encuentra en fibroblastos. A través de este receptor estimula la síntesis de colágenos tipo 1 y 3, fibronectina, y otros componentes de la MEC (17). La IL13 comparte con IL 4 la subunidad alfa de su receptor, por lo cual comparte su capacidad para activar al fibroblasto. Sin embargo, la IL13 pareciera tener un importante efecto pro fibrótico aun ante el bloqueo del receptor de IL 4

mediante la interacción con algunas MPMs (en particular MPM 9) que tienen la capacidad de activar el TGF- β al liberarlo de la proteína LAP (18-20). El rol de la IL 13 como mediador de la fibrosis en el contexto de enfermedades inflamatorias ha sido descrito en diversas enfermedades, como la esquistosomiasis, el asma bronquial, y la esclerodermia (18,21-23).

El perfil Th2 no sería el único con capacidad de activar al fibroblasto y gatillar este proceso. Existe evidencia de que ciertas citoquinas del perfil Th17 comparten esta característica, en particular la IL 17 (17). Por otro lado, la activación de la inmunidad humoral también podría estar conectada al fenómeno fibrótico, como lo indica el hecho de que los niveles de BlyS correlacionan inversamente con los valores de función pulmonar en pacientes con ETC y EPI (24).

Vía vascular a la fibrosis pulmonar

Existen algunos mediadores humorales que cumplen su función fisiológica dentro del torrente sanguíneo, ya sea regulando el tono vascular, formando parte de la cascada de la coagulación, o regulando la fibrinólisis, que se ha visto que pueden contribuir a la reparación de tejidos, pero también a la fibrosis excesiva en ciertas condiciones.

La endotelina 1 (ET-1) es una molécula sintetizada por el endotelio, que participa en la regulación del tono vascular a través de los receptores tipo A y tipo B, los cuales se encuentran tanto en las células endoteliales como en las células musculares lisas y fibroblastos (25). Se conoce que, a través de la activación del fibroblasto, la ET-1 es capaz de promover su diferenciación a miofibroblasto, y contribuir a la fibrosis tanto pulmonar como cutánea (3,26). Asimismo, la ET-1 contribuye a la fibrosis intersticial y vascular en el modelo de fibrosis pulmonar por bleomicina, mientras que el bloqueo del receptor A de la endotelina disminuye la fibrosis del intersticio pulmonar en ese mismo modelo (9,27,28). La transición epitelio mesénquima también podría ser estimulada por la endotelina. Macitentan, un antagonista dual de los receptores de endotelina 1, es capaz de inhibir la transición epitelio mesénquima y por lo tanto disminuir la cantidad de fibroblastos en tejidos (29).

El fibroblasto posee en su membrana receptores activados por proteasas, los cuales pueden estimularse por la acción de algunos factores de la coagulación, entre los que destacan el factor la trombina y el factor Xa (17).

El PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1) presenta actividad anti fibrinolítica, contribuyendo a frenar el sangrado al lesionarse el endotelio, aunque también pareciera estar involucrado en la reparación y fibrosis de tejidos. Su inactivación permite disminuir considerable-

mente el daño pulmonar en el modelo experimental de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina, al frenar la transición epitelio mesénquima (17).

INTEGRACIÓN DE LAS VÍAS QUE CONDUCEN A LA FIBROSIS DEL INTERSTICIO PULMONAR EN DOS ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO.

Artritis reumatoidea

La artritis reumatoidea (AR), es una enfermedad que afecta aproximadamente al 1 % de la población general y se asocia con la presencia de factor reumatoideo y anticuerpos antipéptidos citrulinados (anti-CCP) (30,31). El compromiso extraarticular, incluyendo la EPI, afecta la morbimortalidad de los pacientes (30). La EPI clínica afecta a aproximadamente el 10 % de los pacientes, pudiendo ser detectada en hasta el 50 % mediante estudios de tomografía computada de alta resolución (TACAR) (32). Según su patrón imagenológico y anatomopatológico se divide en dos grandes grupos: neumonía intersticial usual (NIU) (similar al patrón reportado en la FPI) y enfermedad intersticial no NIU, que incluye principalmente al patrón de neumonía intersticial no específica (NINE) (33). A diferencia de lo que sucede en otras ETC, la NIU es el patrón más frecuente en AR (33).

Los anticuerpos anti-CCP forman parte de un grupo de anticuerpos descritos recientemente (que incluyen también a los anticarbamilados o anti-CarP) denominados anticuerpos antiproteínas modificadas postranscripcionalmente (AMPA) (34). En el caso de los anti-CCP, las proteínas antigénicas sufren el reemplazo de residuos de arginina por citrulina, mediante la acción de la enzima peptidil-arginin deaminasa (PAD). Esta modificación podría estar estimulada por factores externos como el tabaquismo, mediante el aumento de la expresión de PAD2 en el pulmón (35). En pacientes con AR, el isotipo anti-CCP-IgA, que predomina en estadios tempranos o preclínicos de la enfermedad podría estar íntimamente relacionado con la alteración de la microbiota y la interacción del tabaco con la mucosa pulmonar (34).

A pesar de la fuerte asociación de los anti-CCP con la AR, la citrulinación en solitario no sería suficiente para generar la enfermedad. Para que esto suceda, pareciera hacer falta que el individuo posea algún grado de predisposición genética, como la presencia de ciertos alelos del complejo mayor de histocompatibilidad. En particular, se conoce que algunos alelos del HLA DRB1 se encuentran aumentados en pacientes con AR, sobre todo en aquellos que son anti-CCP positivos. Esta interacción podría estar dada por una modificación aminoacídica de los bolsillos de unión a antígenos de la célula presentadora, que la haría propensa a presentar péptidos citrulinados. Esta particularidad en cuanto a la estructura del bolsillo de unión al péptido se ha denominado epitope compartido (EC) (36).

La respuesta inmune frente a péptidos citrulinados es una pieza clave en el desarrollo de EPI en pacientes con AR. La expresión de PAD en el parénquima pulmonar, el efecto del tabaco sobre la expresión de esta enzima, la presencia de péptidos citrulinados en los sitios donde se localizan los folículos linfoides intersticiales, y la correlación entre estos folículos y los títulos de anti-CCP dan prueba de esta asociación (13). Asimismo, tanto el título de anti-CCP como la proteína citrulinada que tengan como objetivo podría tener relevancia. Un ejemplo a favor de esa hipótesis es el hallazgo de anticuerpos anti-CCP dirigidos contra la *Heat shock protein 90* (HSP90) que presentan una alta especificidad para predecir la presencia de EPI en pacientes con AR (37).

Los autoanticuerpos estructuralmente son glicoproteínas con residuos de carbohidratos unidos a la fracción Fc y Fab, los cuales son esenciales para efectivizar la reacción inmune. Los anti-CCP presentan diferencias con respecto a otros anticuerpos, tanto en el grado de glicosilación como de sialización en las porciones Fc y Fab, que le confieren propiedades diferentes. Este fenómeno podría aumentarles la vida media y su afinidad para unirse a antígenos, lo cual podría influir en el desarrollo de EPI, al madurar la afinidad de los anticuerpos frente a antígenos citrulinados que se expresan en pulmón (34).

Luego del fenómeno inflamatorio inicial, habría un viraje del perfil linfocitario Th1 a Th2, con liberación de mediadores profibróticos (IL4, IL13), acompañado de la activación de linfocitos Th17 (altamente implicados en la fisiopatología de la AR), los cuales amplificarían el proceso de fibrosis intersticial pulmonar (17,38). La activación inflamatoria arribaría al pulmón mediante la circulación sistémica, lo cual es compatible con la distribución homogénea hallada en los patrones no-UIP. Esta vía inflamatoria parece ser responsable de la mayoría de las EPI con patrón NINE (39).

Los pacientes con AR y EPI con un patrón tipo NIU, presentan un comportamiento clínico muy similar a la FPI (forma idiopática de la NIU). Al igual que esta, predomina en varones, tabaquistas, con edad avanzada, y tiene una sobrevida de aproximadamente 3 años. Todas estas similitudes alertan sobre la posibilidad de que estas dos patologías compartan mecanismos en cuanto al desarrollo de fibrosis intersticial pulmonar. En concreto, la NIU asociada a AR pareciera seguir la vía epitelial, en la que una CEA activada de forma aberrante comanda el fenómeno fibrótico a través la activación del fibroblasto, como se detalló anteriormente (39). La demostración de que ciertos factores genéticos asociados a FPI, como una variante funcional del promotor de MUC5B, o polimorfismos del gen RTEL que codifica para una helicasa que interviene en la reparación de los telómeros, se encuentran también asociados a la EPI en AR da sustento a esta hipótesis (40). Asimismo, la presencia de IgA anti-CCP en un alto porcentaje de pacientes con FPI, pareciera apuntar en el mismo sentido (41).

En esta segunda situación, la inflamación no tendría un rol preponderante, y la citrulinación ocurriría primariamente en las mucosas pulmonares (lo cual explicaría la mayor prevalencia de anti-CCP-IgA en FPI), por lo que la inflamación articular podría constituir un fenómeno secundario.

Esclerosis sistémica

La EPI es una manifestación frecuente en pacientes con esclerosis sistémica (ES). Hasta un 40% de los pacientes con ES presentan EPI con restricción moderada a severa, siendo la principal causa de mortalidad y hospitalización (42,43).

En cuanto a su fisiopatología, se sabe que la ES presenta tres componentes: un componente inflamatorio, otro vascular, y otro fibrótico (44). Según la hipótesis más aceptada, en un primer momento habría una desregulación del sistema inmune, principalmente a nivel de las células B (con disminución de la expresión de CD22 e incremento de CD19), que llevaría al daño del endotelio vascular a través de la acción de anticuerpos (anticélulas endoteliales, anti-receptor tipo A de la endotelina 1, antireceptor tipo 1 de angiotensina II, entre otros). Estos anticuerpos además de lesionar la célula endotelial tendrían la capacidad de activar los receptores que tienen como blanco, provocando activación anormal de la célula endotelial. La lesión del endotelio tendría como consecuencia la disfunción de este, lo cual resultaría en la aparición de ciertas manifestaciones clínicas típicamente vasculares de esta enfermedad, como el fenómeno de Raynaud o la hipertensión pulmonar. Asimismo, el comportamiento anormal de la célula endotelial llevaría liberación de mediadores con capacidad de activar al fibroblasto (TGF- β , factor de crecimiento del tejido conectivo, PDGF, etc.) llevando a la fibrosis de diferentes parénquimas (principalmente piel y pulmón) (17, 44). Entre los mediadores liberados por la célula endotelial se destaca la endotelina 1, que como se mencionó previamente es capaz de activar al fibroblasto, promover la transición epitelio mesénquima, y contribuir a la fibrosis pulmonar en el modelo murino mediado por bleomicina (26,27,29). Por otro lado, el endotelio disfuncional convocaría una respuesta inflamatoria, especialmente a través IL6 y del perfil linfocitario Th2 (y sus principales citocinas IL4 e IL13). Estas citoquinas poseen también la capacidad de activar al fibroblasto, con similares consecuencias (44).

Es sabido que el componente vascular de la enfermedad es precoz, dado que los pacientes pueden presentar el fenómeno de Raynaud años antes del comienzo de la esclerodactilia (45). Esta relación cronológica permite respaldar desde la observación clínica la probable relación causal entre lo vascular y la fibrosis. Existen datos que orientan a un mecanismo similar a nivel pulmonar. La presencia de daño vascular en pacientes con ES y EPI es mayor al que se observa en pacientes con EPI asociada a otras enfermedades autoinmunes.

Alrededor de dos terceras partes de los pacientes con neumonía intersticial no específica y ES presentan cambios compatibles con hipertensión arterial pulmonar en las biopsias (46). Por otro lado, los pacientes con ES suelen presentar una disminución precoz de la DLCO, desproporcionada al nivel de disminución de la capacidad vital forzada, que se manifiesta en una relación FVC/DLCO aumentada (mayor a 1.6). Esta alteración podría estar señalando un daño a nivel vascular pulmonar previo al desarrollo de fibrosis y restricción en las pruebas funcionales (47).

Finalmente, cabe mencionar que estudios recientes han demostrado una prevalencia de anti-CCP del 10 % en ES, y su detección se ha asociado con presencia de EPID (48). Si bien este hallazgo es difícil de interpretar, la presencia de anti-CCP podría ser tanto la consecuencia de la citrulinación en un pulmón afectado previamente por una EPI asociada a ES, como un factor que podría estar contribuyendo al daño pulmonar a través de un mecanismo inflamatorio.

En resumen, parece lógico plantear que en el compromiso intersticial que tiene lugar en el pulmón de pacientes con ES, el camino vascular juega un rol central, mientras que la vía inflamatoria estaría contribuyendo al mismo aunque en menor medida

CONCLUSIÓN

Hemos propuesto en esta revisión una forma de agrupar los mecanismos que conducen al desarrollo de EPI en pacientes con enfermedades reumáticas que los resume en tres vías o caminos. Este enfoque se sustenta tanto en la observación clínica como en la interpretación de los fenómenos básicos. Si bien, como en todo fenómeno biológico multicausal, los mismos pueden superponerse, consideramos que este abordaje podría aportar a ordenar una fisiopatología de por sí compleja, e incluso contribuir a agrupar los factores participantes para un eventual enfoque terapéutico dirigido

BIBLIOGRAFÍA

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):733–48.
2. Margaritopoulos GA, Romagnoli M, Poletti V, Siafakas NM, Wells AU, Antoniou KM. Recent advances in the pathogenesis and clinical evaluation of pulmonary fibrosis. *European Respiratory Review.* 2012; 12:48–56.
3. Selman M, Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis. an integral model. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(10):1161–72.
4. Bagnato G, Harari S. Cellular interactions in the pathogenesis of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev.* 2015;24(135):102–14.
5. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5).
6. Samy Lamouille, Jian Xu and RD. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;15(3):1–23.
7. Peng H, Herzog EL. Fibrocytes: Emerging effector cells in chronic inflammation. *Current Opinion in Pharmacology.* 2012;12: 491–6.
8. Armanios M. Telomerase and idiopathic pulmonary fibrosis. *Mutat Res.* 2012; 730:52–8.
9. Renzoni E, Srihari V, Sestini P. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis: review of recent findings. *Prime Rep.* 2014;6:1–10.
10. Tsujino K, Takeda Y, Arai T, Shintani Y, Inagaki R. Tetraspanin CD151 Protects against Pulmonary Fibrosis by Maintaining Epithelial Integrity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Jul 15; 186(2): 170–180.
11. Lino Cardenas CL. Micromanaging microRNAs: using murine models to study microRNAs in lung fibrosis. *Drug Discov Today Dis Model.* 2013;18(9):1199–216.
12. Leslie KO. Idiopathic Pulmonary Fibrosis May Be a Disease of Recurrent, Tractional Injury to the Periphery of the Aging Lung A Unifying Hypothesis Regarding Etiology and Pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(6):591–600.
13. Rangel-Moreno J, Hartson L, Navarro C, Gaxiola M, Selman M, Randall TD. Inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) in patients with pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 2006;116(12):3183–94.
14. Antin-Ozerkis D, Rubinowitz A, Evans J, Homer RJ, Matthay RA. Interstitial Lung Disease in the Connective Tissue Diseases. *Clin Chest Med.* 2012;33(1):123–49.
15. Wynn TA. Fibrotic disease and the TH1/TH2 paradigm. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(8):583–94.
16. Cooles FAH, Isaacs JD, Anderson AE. Treg cells in rheumatoid arthritis: An update. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(9).
17. Sivakumar P, Ntoliou P, Jenkins G, Laurent G. Into the matrix: Targeting fibroblasts in pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18(5):462–9.
18. Seyfizadeh N, Seyfizadeh N, Gharibi T, Babaloo Z. Interleukin-13 as an important cytokine: A review on its roles in some human diseases. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2015;62(4):341–78.
19. Pardo A, Selman M. Role of matrix metalloproteinases in idiopathic pulmonary fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2012;5(1):S9.
20. Kaviratne M, Hesse M, Leusink M, Cheever AW, Davies SJ, McKerrow JH, et al. IL-13 Activates a Mechanism of Tissue Fibrosis That Is Completely TGF-β Independent. *J Immunol.* 2004;173(6):4020–9.
21. Nakamura Y, Suzuki R, Mizuno T, Abe K, Chiba S, Horii Y, et al. Therapeutic implication of genetic variants of IL13 and STAT4 in airway remodeling with bronchial asthma. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(9):1152–61.
22. Ferreira R de CDS, Montenegro SML, Domingues ALC, Bandeira AP, Silveira CADM, Leite LAC, et al. TGF beta and IL13 in schistosomiasis mansoni associated pulmonary arterial hypertension; a descriptive study with comparative groups. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1):1–7.
23. Huang XL, Wang YJ, Yan JW, Wan YN, Chen B, Li BZ, et al. Role of anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-13 in systemic sclerosis. *Inflamm Res.* 2015;64(3–4):151–9.

24. Hamada T, Samukawa T, Kumamoto T, Hatanaka K, Tsukuya G, Yamamoto M, et al. Serum B cell-activating factor (BAFF) level in connective tissue disease associated interstitial lung disease. *BMC Pulm Med*. 2015;15(1):110.
25. Houde M, Desbiens L, D'Orléans-Juste P. Endothelin-1: Biosynthesis, Signaling and Vasoreactivity. *Adv Pharmacol*. 2016;77:143-75
26. Jing J, Dou TT, Yang JQ, Chen XB, Cao HL, Min M, et al. Role of endothelin-1 in the skin fibrosis of systemic sclerosis. 2015;26:10-4.
27. Hartopo AB, Arfian N, Nakayama K, Suzuki Y, Yagi K, Emoto N. Endothelial-Derived Endothelin-1 Promotes Pulmonary Vascular Remodeling in Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis. *Physiol Res*. 2018;67:185-97.
28. Manitsopoulos N, Nikitopoulou I, Maniatis NA, Magkou C, Kotanidou A, Orfanos SE. Highly selective endothelin-1 receptor a inhibition prevents bleomycin-induced pulmonary inflammation and fibrosis in mice. *Respiration*. 2018;95(2):122-36.
29. Cipriani P, Di Benedetto P, Ruscitti P, Capece D, Zazzeroni F, Liakouli V, et al. The endothelial-mesenchymal transition in systemic sclerosis is induced by endothelin-1 and transforming growth factor- β and may be blocked by Macitentan, a dual endothelin-1 receptor antagonist. *J Rheumatol*. 2015;42(10):1808-16.
30. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, Gabriel SE, Matteson EL. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: a population-based study. *J Rheumatol*. 2011;38(6):983-9.
31. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising? Results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1576-82.
32. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: Associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics-a large multicentre UK study. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;53(9):1676-82.
33. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Uden JH Van, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1322-8.
34. Bax M, Huizinga TWJ, Toes REM. The pathogenic potential of auto-reactive antibodies in rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2014;36(3):313-25.
35. Chatzidionisyou A, Catrina AI. The lung in rheumatoid arthritis, cause or consequence? *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(1):76-82.
36. Klareskog L, Padyukov L, Lorentzen J, Alfredsson L. Mechanisms of disease: Genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(8):425-33.
37. Harlow L, Rosas IO, Gochuico BR, Mikuls TR, Dellaripa PF, Oddis C V., et al. Identification of citrullinated Hsp90 isoforms as novel autoantigens in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2013;65(4):869-79.
38. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-19.
39. Paulin F, Doyle TJ, Fletcher EA, Ascherman DP, Rosas IO. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Shared Mechanistic and Phenotypic Traits Suggest Overlapping Disease Mechanisms. *Rev Investig clínica*. 2015;67(5):280-6.
40. Juge P-A, Lee JS, Ebstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2018 6;379(23):2209-2219
41. Solomon JJ, Matson S, Kelmenson LB, Chung JH, Hobbs SB, Rosas IO, et al. IgA Antibodies Directed Against Citrullinated Protein Antigens Are Elevated in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2020;157(6):1513-21.
42. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):940-4.
43. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1994;37(9):1283-9.
44. Furue M, Mitoma C, Mitoma H, Tsuji G, Chiba T, Nakahara T, et al. Pathogenesis of systemic sclerosis—current concept and emerging treatments. *Immunol Res*. 2017;65(4):790-797.
45. Steen VD. The Many Faces of Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34(1):1-15.
46. Young RH, Mark GJ. Pulmonary vascular changes in scleroderma. *Am J Med*. 1978;64(6):998-1004.
47. Castellví I, Simeón-Aznar CP, Sarmiento M, Fortuna A, Mayos M, Geli C, et al. Association between nailfold capillaroscopy findings and pulmonary function tests in patients with with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2015;42(2):222-7.
48. Barnetche T, Adoue D, Cantagrel A, Degboé Y. Anti-citrullinated peptides antibodies in systemic sclerosis: Meta-analysis of frequency and meaning. *Joint Bone Spine*. 2017, 85(2):147-153.

Naturaleza: Revisión.

Área: Dermatología.

Enfermedad autoinmune: Dermatitis atópica.

Recibido 17/06/2021

Aceptado 28/06/2021

Dermatitis atópica

Atopic dermatitis

Carla Castro

Psoriasis Medicina Interdisciplinaria.

Resumen

La dermatitis atópica es un trastorno cutáneo inflamatorio común que se caracteriza por la presencia de lesiones eczematosas recurrentes y prurito intenso. Aunque más frecuente en la infancia, puede afectar a personas de todas las edades y etnias. Es una enfermedad con un gran impacto psicosocial en los pacientes y sus familiares. Se asocia con un mayor riesgo de múltiples comorbilidades, que incluyen alergias alimentarias, asma, rinitis alérgica, mayor riesgo cardiovascular y trastornos de salud mental. La fisiopatología es compleja e implica una fuerte predisposición genética, disfunción de la barrera epidérmica e inflamación tipo 2. Históricamente, el desarrollo de terapias dirigidas ha sido un desafío debido a la etiología compleja y multifacética de la dermatitis atópica. Los avances recientes en la comprensión de la inmunopatología de la enfermedad han permitido el desarrollo de nuevas terapias específicas. En el presente artículo, se resumen los avances en la comprensión de la enfermedad y sus implicancias en la prevención, el manejo y la investigación futura

Palabras claves: dermatitis atópica, inflamación de tipo 2, barrera cutánea, comorbilidades, IL-4, IL-13, IL-31, dupilumab, abrocitinib, baricitinib, upadacitinib, filagrina.

Abstract

Atopic dermatitis is a common inflammatory skin disorder characterized by recurrent eczematous lesions and intense itch. The disorder affects people of all ages and ethnicities and has a substantial psychosocial impact on patients and relatives. Atopic dermatitis is associated with increased risk of multiple comorbidities, including food allergy, asthma, allergic rhinitis, cardiovascular disorders, and mental health disorders. The pathophysiology is complex and involves a strong genetic predisposition, epidermal dysfunction, and Type 2 inflammation. Historically, the development of targeted therapies has been challenging due to the complex and multifaceted etiology of AD. Recent progress in understanding the immunopathology of AD reinforces the development of newly targeted therapeutics. Here we summarize advances in the understanding of the disease and their implications for prevention, management, and future research.

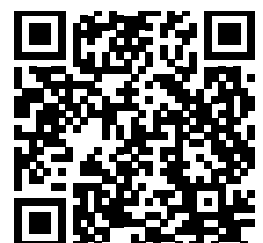
Keywords: atopic dermatitis, type 2 inflammation, skin barrier, comorbidities, L-4, IL-13, IL-31, dupilumab, abrocitinib, baricitinib, upadacitinib, filagrin.

Conflicto de intereses:

La Dra. Castro recibe honorarios como investigadora, actividades de asesoramiento eventual y/o conferencias de: Abbvie, Andrómaco, Boehringer, Eucerin, Galderma, ISDIN, Janssen, La Roche Posay, Lilly, Novartis, Pfizer y Sanofi – Genzyme.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Carla Castro
Bulnes 1937 2do A.
C1425DKG CABA, Argentina.
Correo:
drcarlacastro@gmail.com



PUNTOS DESTACADOS

- ✍ La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad crónica y recidivante de la piel, multifactorial e inmunomediada que puede producir un gran impacto en la vida del individuo que la padece, en su familia y en la sociedad en su conjunto.
- ✍ Aunque la DA de inicio temprano suele resolver antes de la adultez, esta situación no es tan frecuente como se creía. El 60% de los pacientes con DA infantil continúan con síntomas en la edad adulta y en algunos de ellos la DA no sólo persiste, sino que es un grave problema durante toda la vida del paciente.
- ✍ La patogénesis de la DA es multifactorial, e involucra una compleja interacción entre factores genéticos, medioambientales y psicosociales.
- ✍ El diagnóstico de la DA continúa siendo clínico y se basa en la presencia de las lesiones cutáneas características, el prurito y el antecedente personal y/o familiar de la enfermedad atópica.
- ✍ La mayoría de los pacientes con DA presentan una enfermedad leve que puede ser controlada con medidas de cuidado de la piel, evitando el contacto con sustancias irritantes y con tratamientos tópicos.
- ✍ Los pacientes con enfermedad moderada a severa o que no responden a las terapias tópicas, requieren tratamientos sistémicos.
- ✍ Los avances en la comprensión de la fisiopatología de la DA han logrado un enfoque más preciso para la prevención y el tratamiento de esta patología. En la actualidad se encuentran en desarrollo o han sido aprobados muchos tratamientos prometedores para la DA.

INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad crónica y recidivante de la piel, multifactorial e inmunomediada que puede producir un gran impacto en la vida del individuo que la padece, en su familia y en la sociedad en su conjunto. Actualmente es considerada una patología sistémica. El prurito, su síntoma cardinal es muchas veces el que marca el curso y gravedad de la enfermedad.

Es una de las enfermedades no transmisibles más frecuentes del ser humano. Afecta aproximadamente a un 20 % de los niños y entre un 1-8 % de los adultos en distintos países del mundo occidental.

En la mayoría de los casos, la enfermedad comienza en la infancia y afecta a los pacientes sólo durante los primeros años de vida, pero en otros puede persistir. En un porcentaje menor de los pacientes la aparición de los primeros síntomas ocurre recién en la edad adulta (3-5 %). Esta forma de presentación en el adulto no está completamente caracterizada, por lo que muchas veces es difícil diagnosticarla, y esto lleva a un subdiagnóstico de esta.

La DA puede ser el primer paso para el desarrollo de otras enfermedades atópicas como el asma, las alergias alimentarias y la rinitis y conjuntivitis alérgicas (1).

Fisiopatogénicamente se caracteriza por una alteración en la respuesta inmunológica innata y adaptativa, acompañada de defectos en la función de barrera de la piel, aumento en la susceptibilidad a las infecciones cutáneas e intenso prurito (2).

Desde el punto de vista de su presentación clínica, tiene un amplio rango de severidad, que va desde una enfermedad leve, que sólo requiere cuidados diarios de la piel, humectación y tratamientos tópicos, a formas moderadas a severas, que pueden alcanzar hasta un 20 % de los casos.

En algunos pacientes el impacto de la DA va más allá de la piel; en ellos pueden presentarse dificultades en el aprendizaje, la escolaridad, el desempeño laboral y requieren, en muchos casos, de asistencia médica de otros especialistas, debido a las comorbilidades de la enfermedad.

Las opciones terapéuticas, hasta hace poco tiempo, eran muy limitadas para las formas moderadas y severas de la enfermedad y el control de la enfermedad era un objetivo pocas veces cumplido.

Los avances en el conocimiento de su patogenia, en la caracterización de sus formas de presentación, y de su evolución, así como las nuevas opciones terapéuticas que se han ido

desarrollando, generan la necesidad de un enfoque actualizado de este tema.

EPIDEMIOLOGÍA

En Argentina no tenemos datos completos sobre la incidencia y prevalencia de esta enfermedad, pero sabemos que la DA es muy frecuente, posiblemente con valores similares a otros países de occidente y con una prevalencia en aumento. En este aspecto es importante destacar, que muchos pacientes se encuentran actualmente fuera del circuito de atención médica, han abandonado los tratamientos y los controles médicos, y se automedican o recurren a terapias alternativas, por lo que los estudios epidemiológicos resultan aún más dificultosos.

En el 65 % de los casos el inicio es temprano, durante el primer año de vida. El 85 % de los pacientes presentan las primeras manifestaciones antes de los 5 años de edad, pero puede comenzar en cualquier momento de la vida, incluso en los adultos. Se presenta con menor frecuencia en los paciente mayores de 65 años (3).

Existe una leve predominancia en mujeres y aproximadamente el 70 % de los pacientes tienen historia familiar de enfermedad atópica, tanto de eczema, como asma, rinoconjuntivitis alérgica o alergias alimentarias (3).

Aunque la DA de inicio temprano suele resolver antes de la adultez, esta situación no es tan frecuente como se creía. El 60 % de los pacientes con DA infantil continúan con síntomas en la edad adulta y en algunos de ellos la DA no sólo persiste, sino que es un grave problema durante toda la vida del paciente. Esto parece ser más frecuente en pacientes con enfermedad severa desde el inicio, en aquellos que presentan comienzo tardío de la misma, en los que tienen historia familiar de enfermedad atópica y en los que se observa sensibilización temprana a antígenos (4).

FISIOPATOGENIA

La patogénesis de la DA es multifactorial, e involucra una compleja interacción entre factores genéticos, medioambientales y psicosociales (3).

Existe una interacción compleja entre una barrera cutánea disfuncional, que permiten una mayor pérdida trans-epidérmica de agua y favorece un incremento en la permeabilidad a irritantes y alérgenos ambientales, acompañada de anomalías del microbioma cutáneo, que predisponen a un aumento en la susceptibilidad a las infecciones cutáneas y una alteración en la respuesta inmunológica, tanto innata como adaptativa, esta última con un viraje predominante de tipo 2 (5).

Factores genéticos

La historia familiar de diátesis atópica es el factor de riesgo más importante para desarrollar la enfermedad.

La dermatitis atópica tiene una fuerte herencia, con una concordancia entre hermanos gemelos monocigotas que puede alcanzar el 77- 80 % vs. el 15 % en los dicigotas (1).

Diversos estudios genéticos, han identificado una amplia asociación entre 34 loci presentes en aproximadamente el 20 % de las poblaciones estudiadas y la presencia de DA. Estas regiones contienen genes con funciones claves en las respuestas inmunitarias, incluidos los responsables de la diferenciación tipo - 2, la activación de células T, de la inmunidad innata, y para el desarrollo de la barrera cutánea, como el complejo de diferenciación epidérmica (5).

Las alteraciones genéticas más caracterizadas en la actualidad son las mutaciones en el gen de la filagrina (FLG, por su sigla en inglés), situado en el brazo largo del cromosoma 1 (1q.21.3). Las mutaciones con pérdida de función en FLG provocan una disminución del 50 % en la expresión de proteínas en el estado heterocigoto y una pérdida total de la expresión de proteínas en los estados homocigotos o heterocigotos compuestos. Las mutaciones con pérdida de función de FLG confieren un riesgo de 3 a 5 veces mayor de padecer dermatitis atópica, y predisponen a estas personas al asma y la alergia al maní, pero solo el 20-40 % de los pacientes con dermatitis atópica tienen mutaciones con pérdida de función de FLG, lo que implica que otros genes son también importantes en el desarrollo de esta enfermedad (5).

Además del gen de la FLG, el locus mejor estudiado es el del grupo de citoquinas de tipo 2, localizado en el cromosoma 5q31.1. Este locus contiene genes para las citoquinas clásicas de inmunidad tipo 2 como la IL-4 e IL-13. Un tercer locus ampliamente replicado se encuentra en el cromosoma 11q13.5, entre dos genes candidatos, EMSY y LRRC32, que se asocian con múltiples fenotipos atópicos.

Disfunción de la barrera epidérmica

La disfunción de la barrera epidérmica se observa de forma constante en la piel lesionada y no lesionada de los pacientes con DA. Es multifactorial e incluye factores genéticos, como mutaciones en los genes que codifican sus componentes, como la filagrina, y la cantidad y proporción inadecuada de los lípidos que forman parte de ella, en especial las ceramidas, lo que favorece una alteración en su permeabilidad selectiva (6). También favorecen esta disfunción el daño físico por rascado, y la presencia de disbiosis microbiana, incluida la colonización por el *Estafilococo aureus* (*S. aureus*) y *Malassezia*. La actividad inmunitaria de tipo 2 en la piel provoca una regulación negativa secundaria de los genes de los componentes proteicos de la barrera cutánea y de la producción de los lípidos del estrato córneo, lo que exacerba el defecto de la barrera subyacente.

Los queratinocitos en la barrera epidérmica dañada envían señales proinflamatorias y pruritogénicas, a través de moléculas denominadas alarminas, como la IL-33 y linfopoyetina tímica estromal (TSLP, por su sigla en inglés), que causan más daño tisular e impulsan el reclutamiento de células inflamatorias tipo 2 y activación de las células linfoides innatas tipo 2 residentes en la piel. Estas células linfoides producen IL-5 e IL-13, que activan eosinófilos y otras células inflamatorias (5).

Rol del microbioma

Con la ayuda de registros por secuenciación, se ha observado una disminución de la diversidad de la microbiota en los pacientes con DA, a favor de *S. aureus*, especialmente en las localizaciones más frecuentes de los eccemas y más aún durante los brotes (7).

El *S. aureus* contribuye a la patogénesis de la dermatitis atópica de muchas formas, incluido su impacto en la alteración de la función de la barrera cutánea y los efectos proinflamatorios directos que llevan a una activación inmunitaria de tipo 2. Las levaduras cutáneas como la especie *Malassezia* también pueden desencadenar o exacerbar la inflamación cutánea en la dermatitis atópica, especialmente en pacientes adolescentes y adultos (5).

Inflamación y desregulación inmunológica

La inflamación cutánea es fundamental en la patogenia de la dermatitis atópica.

La piel lesionada de pacientes con dermatitis atópica muestra un infiltrado de células T caracterizado predominantemente por la expresión de CD4. El perfil inflamatorio es complejo y diverso con activación de células dendríticas inflamatorias residentes de la piel, células linfoides innatas y células de Langerhans. La liberación de alarminas iniciada por la disrupción de la barrera epidérmica activa las células dendríticas epidérmicas inflamatorias y las respuestas mediadas por la inflamación tipo 2. Las células Th2 activadas liberan IL-4 e IL-13, lo que promueve el cambio de clase de IgE en las células B y la producción de IgE específica de antígeno a través de la vía del transductor de señal y el activador de la transcripción (STAT, por su sigla en inglés) (5).

En estudios de secuenciación, la piel con lesiones muestra una expresión alterada de una amplia gama de genes, principalmente relacionados con la actividad de los queratinocitos y la infiltración de las células T, especialmente Th2 que producen IL-4, IL-10, IL-13 y asociadas a Th22 como la IL-22. En las lesiones crónicas, se observa una activación de respuestas mediadas por Th1 y por Th17. La mayor expresión de Th17 y sus citoquinas también es mayor en la piel afectada de los niños y las personas de ascendencia asiática (5).

Factores neuroinmunes

El síntoma dominante de la dermatitis atópica es el prurito.

El prurito es inducido por una variedad compleja de moléculas como las citoquinas de tipo 2 y la histamina. La histamina circulante y liberada por los tejidos estimula los receptores de histamina H1 y H4 y los canales TRPV1 (receptor vanilloide 1). Sin embargo, no hay pruebas sólidas de que los antihistamínicos sean eficaces para mejorar los signos y síntomas de la dermatitis atópica. Las IL-4, IL-13, TSLP e IL-31, contribuyen a la picazón y podrían ser más relevantes para el prurito crónico en los pacientes con dermatitis atópica.

Muchas de las células inmunes de tipo 2 liberan IL-31, que desencadenan el prurito a través de la estimulación directa de la subunidad α del receptor de IL-31 (IL-31R α) o neuronas que expresan TRPV1 o TRPA1 (5).

Los pacientes con DA también refieren ardor y dolor en su piel.

Factores ambientales

Cada vez hay más pruebas de que las exposiciones ambientales inducen cambios epigenéticos a través de la modificación en la expresión del ADN y la regulación postranscripcional mediada por microARN. Los mecanismos epigenéticos pueden regular la expresión génica sin cambiar la secuencia del ADN.

Además, la hipometilación de los promotores TSLP y Fc RI contribuye a la sobreexpresión génica en pacientes con DA.

ASPECTOS CLÍNICOS

El diagnóstico de la DA continúa siendo clínico y se basa en la presencia de las lesiones cutáneas características, el prurito y el antecedente personal y/o familiar de la enfermedad atópica. No existen aún estudios de laboratorio ni biomarcadores patognomónicos que la puedan confirmar.

Aunque durante los últimos años se han propuesto varias opciones, los criterios diagnósticos más ampliamente utilizados continúan siendo los de Hanifin y Rajka.

Otro enfoque de utilidad es el de Eichenfield y colaboradores quienes sugieren considerar para el diagnóstico de la enfermedad:

- ✎ hallazgos esenciales: como la presencia de prurito y eccemas, agudos, subagudos o crónicos, la morfología y localización típicas de la enfermedad, de acuerdo a la edad del paciente, y la evolución crónica y recidivante de la misma;

- ✎ como hallazgos importantes: la edad temprana de inicio, la historia personal y/o familiar de atopía, la reactividad por IgE y la xerosis; y finalmente,
- ✎ hallazgos asociados: que ayudan a sugerir el diagnóstico, pero no son tan específicos, como la queratosis pilar, la pitiriasis alba, la hiperlinelidad palmoplantar; el eccema, la hiperpigmentación y el doble pliegue palpebral, la queilitis, el intertrigo retroauricular, la acentuación perifolicular y las lesiones crónicas de prurigo y liquenificación.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la DA varían según la edad del paciente. Se han definido al menos 4 tipos de presentación clínicas de acuerdo con la edad del paciente: 1. del bebé y lactante, 2. de la infancia, 3. adolescentes y adultos y 4. de los ancianos (8).

En el niño suelen ser muy características y por ello, su diagnóstico es relativamente sencillo. Las lesiones agudas y el compromiso flexural caracterizan el espectro infantil, pero aparecen también en los brotes de los pacientes mayores. Las lesiones crónicas, incluida la liquenificación intensa, suelen aparecer más tarde, acrecentarse con el rascado crónico, y, en ocasiones, se combinan en lesiones más nodulares correspondientes al fenotipo prurigo.

En el paciente adulto existe una gran heterogeneidad en su presentación y con frecuencia no sigue el patrón clásico de la forma flexural pediátrica. Algunas manifestaciones más propias del adulto pueden ser el compromiso del cuero cabelludo, de la cara, del cuello, el eccema crónico de manos, la presencia de múltiples áreas de liquenificación y lesiones de prurigo crónico (10).

La localización de las lesiones varía con la edad, siendo frecuente el compromiso de las zonas extensoras y mejillas, en los niños muy pequeños, cambiando al compromiso flexural característico de los huecos poplíteos y antecubitales en los pacientes durante la infancia y extendiéndose a pliegues mayores como cuello y región sacra, así como a palmas y plantas en los pacientes adolescentes y adultos jóvenes.

El compromiso de la cara y el cuello, acompañados o no de lesiones flexurales, es probablemente la forma más característica de presentación en el adulto. La cara, los párpados y labios suelen ser las áreas más frecuentemente afectadas. La queilitis crónica, frecuente en mujeres, produce una gran morbilidad en quienes la padecen. En la mayoría de los casos crónicos, se observan liquenificación e hiperpigmentación en el cuello, lesiones que producen un gran impacto visual al dar un aspecto de "cuello sucio".

Otra manifestación frecuente en el adulto es el eccema de manos (60-70%), por lo que la presencia de estas lesiones debe hacer sospechar el diagnóstico de DA. En algunas ocasiones también se ven afectadas las uñas, especialmente si existe inflamación cutánea periungueal. El compromiso de

esta zona dificulta la realización de tareas cotidianas relacionadas con los quehaceres domésticos, el cuidado de los niños e influye en el aspecto ocupacional, ya que limitan las tareas que estos pacientes pueden realizar. Otras formas de presentación con gran impacto en la calidad de vida son los eccemas localizados en zona genital, pezones y areolas.

En algunos pacientes los eccemas son muy persistentes, dando lugar a lesiones crónicas como el prurigo nodular y placas liquenificadas.

Existen también formas generalizadas de la enfermedad, que pueden comprometer grandes extensiones de la piel e incluso evolucionar a una eritrodermia.

Muchas veces el diagnóstico diferencial con eccema de contacto y con psoriasis es dificultoso, no sólo clínicamente, sino también histológicamente.

De acuerdo a lo enunciado por el grupo de trabajo en Dermatitis Atópica de la Academia Europea de Dermatología y Venereología, el poder diagnóstico de un dermatólogo experimentado es superior a todos los criterios diagnósticos enunciados. Sin embargo, estos criterios son necesarios para tener como referencia para los estudios epidemiológicos y los ensayos clínicos (10).

También han sido descritas diferentes formas de presentación clínica de acuerdo con la etnia de los pacientes. Recientemente, un trabajo que aborda el perfil de transcripción en pacientes caucásicos y en pacientes de poblaciones asiáticas sugirió que podría haber diferencias sustanciales en el perfil de las citoquinas que provocan la inflamación crónica en estas últimas poblaciones. Además del perfil TH2 esperado, los pacientes de Japón y Corea también tienen una fuerte expresión de TH17 en lesiones cutáneas. Esta observación se correlaciona con cambios histológicos que muestran una hiperplasia epidérmica más pronunciada y clínicamente, una liquenificación más acentuada en las lesiones. Por otro lado, también se ha informado que el cuadro clínico de las lesiones de la DA en los pacientes afroamericanos es diferente del cuadro clásico descrito en la población caucásica (8).

A excepción de la etapa inicial de la enfermedad durante las primeras semanas de vida, el prurito sigue siendo un sello característico en todas las fenotipos y todas las etnias (8).

Evolución

Aunque la incidencia de la DA alcanza su punto máximo durante la infancia, y en muchos pacientes remite cerca de la adolescencia o edad adulta, en los últimos años diversos estudios demuestran que en más del 40-60% de los pacientes puede persistir durante toda la vida (9).

Comorbilidades

Desde hace tiempo se considera a la DA dentro del espectro de las enfermedades atópicas, y se sabe que los pacientes con DA tienen una mayor prevalencia y severidad de asma (25 % vs. 12.3 %), rinitis (34.4 % vs. 14.3 %) y alergias alimentarias (15.1 % vs. 3.6 %) (11).

También se conoce que los pacientes atópicos tienen mayor riesgo de padecer infecciones cutáneas, especialmente por *S. aureus* y *Herpes virus*. Pero actualmente se ha demostrado que en estos pacientes también son más frecuentes las infecciones en otros órganos, como la neumonía e infecciones urinarias, entre otras.

Actualmente la DA es considerada una enfermedad inflamatoria sistémica, como la psoriasis, lo que genera la necesidad de evaluar el verdadero impacto de la misma en el organismo y sus posibles comorbilidades (12).

Estudios recientes muestran que los pacientes con DA presentan con mayor frecuencia enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoidea, diabetes tipo 2, hipertensión arterial, accidentes cerebrovasculares y enfermedad cardiovascular. Así como mayor riesgo de accidentes y traumatismos que requieren atención médica, internación o son causa de muerte a edades tempranas (11).

La obesidad y los riesgos cardiovasculares son más frecuentes tanto en niños como en adultos con DA. El incremento de la circunferencia abdominal y de la relación circunferencia abdominal/altura, son más frecuentes en los niños con enfermedad moderada a severa. Lo mismo sucede con la presencia de hipertensión arterial (13).

En los adultos con DA, la obesidad, la hipertensión y la hipercolesterolemia son también más frecuentes. Se ha observado un aumento en depósito de calcio en las arterias coronarias en los pacientes con DA, cuando se los compara con la población general y los pacientes con psoriasis. Los riesgos cardiovasculares aumentan más en los casos en los que están presentes alteraciones severas del ritmo del sueño (13).

La relación entre las neoplasias y la DA es compleja y controversial. Un metaanálisis recientemente publicado muestra un aumento significativo en la presencia de linfomas. La severidad de la DA parecería ser un factor de riesgo en estos casos. Los mecanismos propuestos serían la inflamación crónica y el uso de inmunosupresores para su tratamiento. Es necesario realizar más estudios para evaluar el alcance de esta observación (14).

El uso de sustancias tóxicas, como el abuso de alcohol, el tabaquismo y el consumo de drogas ilegales, también es más frecuente en los pacientes atópicos cuando se los compara con la población general (12).

La actividad física y la participación en actividades deportivas son menos frecuentes en estos pacientes. Los niños con DA pasan mayor cantidad de horas frente al televisor y jugando video juegos (13).

Por otro lado, la DA se encuentra asociada de manera independiente con déficit de atención e hiperactividad (ADHD, su sigla en inglés), aumento en la prevalencia de depresión, ansiedad, alteraciones de la conducta, autismo y tendencias suicidas. Los mecanismos subyacentes aún no son completamente conocidos, posiblemente las alteraciones en el sueño y el descanso jueguen un rol importante. Se ha encontrado que existe el mismo aumento en citoquinas pro-inflamatorias en los pacientes que padecen DA, depresión, y ansiedad. La prevalencia de ideación suicida puede alcanzar al 21 % de los pacientes que padecen una forma grave de la enfermedad (15).

También se ha demostrado una fuerte relación en la prevalencia de DA y epilepsia en la infancia, lo mismo que entre asma y epilepsia en pacientes adultos, aunque los mecanismos subyacente no han sido completamente aclarados, se han detectado infiltrados de linfocitos B y T en el SNC luego de una convulsión y el viraje a la producción de IL-4 e IgE en estas células. Por esto se postula que las enfermedades alérgicas y la epilepsia compartirían algunas vías fisiopatogénicas (11).

Por otro lado, los niños con epilepsia tienen mayor prevalencia de enfermedades alérgicas, aproximadamente 46 % (11).

La pregunta en cuestión, por supuesto, es si el tratamiento temprano de la inflamación, con una visión sistémica, con agentes inmunomoduladores adecuados, es una ventana de oportunidad para el tratamiento o prevención de estas comorbilidades.

TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes con DA presentan una enfermedad leve y se benefician del uso correcto de emolientes, y medidas de cuidado de la piel, así como de evitar el contacto con sustancias irritantes. Frente a los brotes se considera el uso de corticoides tópicos (CT), de diferente potencia de acuerdo con la zona y severidad de las lesiones, y de inmunomoduladores, como los inhibidores de calcineurina (pimecrolimus y tacrolimus) o de inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (crisaborole).

Los pacientes con enfermedad moderada a severa, más extensa o que no responde a las terapias tópicas, requieren tratamientos más complejos.

La fototerapia es considerada como segunda línea terapéutica en la DA. Debido a su buen perfil de seguridad, eficacia y facilidad de uso, la UVB de banda angosta es la más am-

pliamente utilizada, pero muchas veces debido a la dificultad de acceso a la misma se limita su indicación.

El uso de medicamentos sistémicos en adultos con DA incluye corticosteroides, ciclosporina, azatioprina, micofenolato mofetil y metotrexate, los que deben su acción a su efecto inmunosupresor, reduciendo el número y actividad de las células inflamatorias y la expresión de citoquinas pro-inflamatorias.

Muchos de estos medicamentos no tienen aprobación de las entidades regulatorias para su uso en esta patología y son indicados fuera de prospecto.

Los corticosteroides sistémicos han sido aprobados por la FDA para pacientes con DA moderada a severa, pero por sus efectos adversos a mediano y largo plazo y su eficacia limitada los hacen no recomendables para uso crónico. La suspensión de los mismos suele ser seguida de una exacerbación de la enfermedad. La recomendación actual es utilizarlos sólo en cursos cortos, durante los brotes severos y agudos de la enfermedad, mientras se optimiza el tratamiento tópico o como puente hacia otro tratamiento sistémico.

La ciclosporina A es la primera línea en tratamiento sistémico para la DA severa a moderada. Se encuentra aprobada para tratamientos de corto plazo, no mayores a 1-2 años. Inhibe la función de los linfocitos T y la producción de IL-2. La dosis recomendada es de 5 mg/kg/día, iniciando con 2.5 mg/kg/día. Tiene como efectos adversos posibles la nefrotoxicidad y el riesgo de hipertensión arterial, entre otros.

La azatioprina, un inhibidor de la síntesis de purinas, reduce la proliferación de leucocitos. Se utiliza fuera de prospecto para el tratamiento de la DA. Puede producir alteraciones gastrointestinales, hepatopatía y leucopenia. Los datos sobre eficacia y seguridad en el tratamiento de la DA son escasos, se utiliza cuando la Ciclosporina no es efectiva o está contraindicada.

El metotrexate (MTX) es un antimetabolito que interfiere en el metabolismo del ácido fólico. Muchos estudios sugieren que MTX es un tratamiento bien tolerado y efectivo en el tratamiento de la DA moderada a severa. Puede presentar toxicidad hepática y hematológica. Los efectos adversos más frecuentes son intolerancia digestiva y fatiga. También puede producir toxicidad pulmonar. Se utiliza en forma conjunta con ácido fólico. Es recomendado cuando la ciclosporina es inefectiva o está contraindicada.

El micofenolato mofetil es un antimetabolito que inhibe la proliferación de células B y T. Tiene un inicio de acción lento. Los efectos adversos más frecuentemente reportados son náuseas, fatiga, síndrome gripal y movilización de enzimas hepáticas. Se considera una alternativa cuando otros tratamientos han fallado o están contraindicados (6).

El desarrollo de nuevas terapias para la DA ha progresado rápidamente durante los últimos años. Estos medicamentos son una clase particular de agentes desarrollados contra blancos específicos.

De acuerdo a su clase, estas nuevas terapias han sido clasificadas en terapias biológicas y pequeñas moléculas.

Biológicos

En DA, Dupilumab ha sido aprobado para el tratamiento de la DA moderada a severa del adulto, de los adolescentes hasta 12 años, y en algunos países incluso a partir de los 6 años.

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une específicamente a la subunidad de la cadena alfa compartida por los receptores de IL-4 e IL-13, inhibiendo así la señalización de las mismas. Estas citoquinas inflamatorias tipo 2 son importantes impulsores de enfermedades atópicas como la dermatitis atópica y el asma. Los ensayos de fase temprana de dupilumab mostraron eficacia en pacientes con dermatitis atópica, asma y aquellos con sinusitis crónica con poliposis nasal. Las mejoras clínicas no sólo se asociaron con la disminución de la actividad de las vías inflamatorias tipo 2, sino que también se encontró mejoría de las anomalías de la barrera cutánea, características de la DA.

En dos ensayos de fase III (SOLO1 y SOLO2), el 44-51 % de los pacientes adultos con DA de moderada a grave mostraron una reducción del 75 % en la puntuación del índice de gravedad y área del eccema desde el inicio (EASI-75) en comparación con el 12-15 % de los pacientes del grupo placebo en la semana 16 ($p < 0,001$ para todas las comparaciones). Los estudios SOLO se realizaron sin el uso concomitante de corticosteroides tópicos (TCS). También se encontró mejoras estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en el prurito, los síntomas depresivos, la ansiedad y la calidad de vida en general en comparación con el placebo. Un estudio de fase III de un año de duración (LIBERTY AD CHRONOS) encontró que dupilumab mantenía un buen perfil de seguridad con el uso concomitante de TCS y las respuestas mejoraron y se mantuvieron durante un período de tratamiento de 52 semanas. Los datos de un estudio de extensión de etiqueta abierta revelan los beneficios continuos de dupilumab con un tratamiento a más largo plazo sin la aparición de nuevas señales de seguridad.

En los siguientes estudios realizados, dupilumab ha demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de pacientes con DA moderada a severa, incluso en aquellos que no respondieron correctamente o tenían contraindicado el uso de ciclosporina A (16-19).

Las reacciones en el sitio de inyección y la conjuntivitis fueron los eventos adversos notificados con mayor frecuencia. La conjuntivitis leve a moderada parece ser un efecto se-

cundario común de dupilumab y la patogenia de este efecto secundario es poco conocida. La conjuntivitis no se observó como un efecto adverso en los estudios de asma o poliposis nasal, por lo que el efecto parece ser exclusivo de los pacientes con DA. El tratamiento con dupilumab no requiere monitoreo de laboratorio ya que no se han observado efectos adversos que los hagan necesarios. En la actualidad FDA ha clasificado a dupilumab como un fármaco inmunomodulador.

El éxito de dupilumab proporcionó una prueba de que esta enfermedad se puede controlar mediante el bloqueo dirigido de las vías inflamatorias. Actualmente se están desarrollando varias terapias biológicas nuevas que bloquean citoquinas o receptores específicos involucrados en la patogénesis de la EA y pero que aún no están aprobadas.

Entre ellas, tralokinumab es un anticuerpo monoclonal (IG G4) humano que neutraliza la IL-13 evitando que se una a los receptores IL-13R α 1 e IL-13R α 2. En un estudio de fase IIb, tralokinumab mostró una puntuación EASI-75 del 42,5% frente al 15,5% en el grupo de placebo ($p=0,003$) y una mejora en las puntuaciones de la evaluación global del investigador (IGA por sus siglas en inglés) frente a placebo (23,0% frente a 11,8%; $p=0,01$) en la semana 12, particularmente en pacientes con un aumento de los biomarcadores séricos de la actividad de IL-13.

Actualmente, hay tres ensayos de fase III de tralokinumab como monoterapia para adultos y adolescentes con DA de moderada a grave. También se está llevando a cabo un ensayo de fase III para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de tralokinumab en pacientes que participaron en ensayos clínicos previos.

Lebrikizumab es también otro anticuerpo monoclonal completamente humanizado contra IL-13. Se diferencia del tralokinumab en que previene la unión del receptor heterodimérico de IL-13R α 1 e IL-4R α . Sin embargo, no evita la unión de IL-13 al receptor de IL-13R α 2.

En un ensayo clínico reciente de fase IIb mostró mejoras significativas en las puntuaciones EASI en comparación con placebo en la semana 16 en un estudio de monoterapia. Lebrikizumab tiene una respuesta dependiente de la dosis con una notable mejoría utilizando la dosis más alta de 250 mg cada 2 semanas, llegando a una puntuación EASI-75 de 60,6% frente a 24,3% de placebo en la semana 16 ($p<0,001$). Los pacientes también informaron una mejoría del prurito y la medicación en general fue bien tolerada. Los eventos adversos significativos informados incluyen conjuntivitis, que parecería estar relacionada con la inhibición de la IL-13, ya que este evento se ha observado con diversas moléculas que interfieren con la actividad de esta interleuquina.

Otra opción de tratamiento sería nemolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra IL-31RA. En un estudio

aleatorizado de fase IIb, nemolizumab mostró una mejoría en la EASI, el prurito máximo (PP), la escala de calificación numérica (NRS) y las puntuaciones IGA para pacientes con DA de moderada a grave. Siendo la dosis de 30 mg la más eficaz. Nemolizumab redujo las puntuaciones de la EASI frente al placebo en la semana 24 (68,8% frente a 52,1%, $p=0,016$). Aunque nemolizumab fue bien tolerado, se notificaron como eventos adversos exacerbación de asma y aparición de edema periférico. Dirigirse a IL-31R parece proporcionar un alivio significativo del prurito en pacientes con DA de una manera dependiente de la dosis. Las puntuaciones del PP-NRS mejoraron para nemolizumab 30 mg frente a placebo en la semana 16 (- 68,6% frente a - 34,3%, $p<0,0001$).

Pequeñas moléculas

A diferencia de los biológicos, las pequeñas moléculas son similares a los agentes químicos farmacológicos convencionales y generalmente se preparan mediante síntesis química. Estos medicamentos a menudo se toman por vía oral o se formulan para uso tópico (21).

Varios de ellos se encuentran en diversas etapas de desarrollo clínico. El uso de pequeñas moléculas sigue un enfoque diferente, ya que generalmente bloquean la transducción de señales intracelulares que se producen tras la activación de los receptores de citoquinas.

Teniendo en cuenta su potencial para inhibir múltiples vías inmunitarias de la DA de forma selectiva, las pequeñas moléculas podrían ser útiles para reducir los efectos secundarios en comparación con otros agentes sistémicos tradicionales, pero ampliar el espectro terapéutico al bloqueo de más de una vía etiopatogénica involucrada en el desarrollo de la enfermedad.

Las opciones más estudiadas hasta el momento tienen como objetivo la inhibición de la transmisión de señales a través de la vía JAK- STAT-SYK y de la actividad de la fosfodiesterasa 4.

El transductor de señal de Janus quinasa (JAK, por su sigla en inglés) y el activador de transcripción (STAT, por su sigla en inglés) y las vías de la tirosina quinasa del bazo (SYK, por su sigla en inglés) están involucradas en la señalización de varias citoquinas proinflamatorias como la IL -4, IL-5, IL-13, IL-31, y linfopoyetina del estroma tímico.

La unión de los ligandos a sus receptores en la membrana celular conduce a la activación de JAK-STAT y su translocación al núcleo para el inicio de la transcripción génica. Por tanto, el bloqueo de las JAK puede reducir la señalización de citoquinas proinflamatorias (21).

En la DA, la señalización de JAK-STAT induce la activación de los Th2 y eosinófilos, la maduración de las células B, la regulación positiva de las quimioquinas epidérmicas y la regulación negativa de los péptidos antimicrobianos.

A continuación se detallan los fármacos con estudios más avanzados y aprobados o próximos a aprobación para su uso en esta patología (21).

Upadacitinib

Es un inhibidor de JAK de segunda generación selectivo para el subtipo JAK1 sobre los subtipos JAK2 (74 veces), JAK3 (58 veces) y tirosina quinasa 2. Un ensayo de fase 2b en adultos con DA reveló que upadacitinib 30 mg superó al placebo en la mejora de la puntuación del índice de gravedad y área del eccema (EASI por sus siglas en inglés) y en la reducción del prurito ($p < 0,001$). Upadacitinib 30 mg una vez al día se asoció con la reducción más significativa en EASI y pareció presentar el mejor perfil beneficio / riesgo. Los resultados de EASI 90 y de la Evaluación global del investigador (IGA por sus siglas en inglés) 0/1 con upadacitinib 30 mg (ambos criterios de valoración, 50,0 % en la semana 16) son significativos. Se informaron efectos adversos en el 71 % (30 de 42), 74 % (31 de 42) y 79 % (33 de 42) de los pacientes que recibieron upadacitinib 7,5 mg, 15 mg y 30 mg, respectivamente, frente al 63 % (25 de 40) de placebo. Los eventos adversos notificados con más frecuencia fueron infección del tracto respiratorio superior, empeoramiento de la DA y acné (todos informados como de gravedad leve o moderada). No hubo relación entre la dosis de upadacitinib y la aparición de efectos adversos particulares. Actualmente, se está llevando a cabo un estudio de fase 3. También se están realizando estudios adicionales, incluidos pacientes adolescentes (21).

Abrocitinib

Es un inhibidor selectivo de JAK1 oral que se está investigando para el tratamiento de la DA. En un ensayo clínico de fase 2b, aleatorizado, doble ciego, que incluyó a 267 participantes, la proporción de pacientes que lograron una mejoría sustancial desde el inicio fue significativamente mayor para los que recibieron 200 mg y 100 mg de abrocitinib en comparación con placebo. Se observaron disminuciones relacionadas con la dosis en el recuento de plaquetas para todas las dosis superiores a 10 mg, pero los valores de plaquetas tendieron a ascender hacia el valor inicial después de la disminución máxima en la semana 4, y a pesar del tratamiento en curso con abrocitinib; la mayoría de los eventos adversos fueron leves, entre ellos la intolerancia digestiva. Los resultados de primera línea detallados en una presentación de dos ensayos de fase 3 de abrocitinib mostraron resultados estadísticamente significativos y un inicio de acción rápido con buena tolerabilidad y sin eventos de seguridad inesperados. En el estudio MONO-1, IGA 0/1 fue 43,8 % (abrocitinib 200 mg, $n = 154$), 23,7 % (abrocitinib 100 mg, $n = 156$) y 7,9 % (placebo, $n = 77$) a los 16 semanas 8 (21).

Baricitinib

Baricitinib es un inhibidor selectivo de JAK1 y JAK2 que actualmente está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y DA en Europa. El ensayo de fase 2 incluyó un período de estandarización con uso de corticosteroides tópicos para identificar a los individuos cuya DA no esta-

ba adecuadamente controlada por ellos, con EASI 50 más alto que el grupo de placebo (61 % vs. 37 %, $p = 0,027$) a las 16 semanas. Los ensayos de fase 3 BREEZE-AD1 y AD2 confirmaron una eficacia clínica significativa tanto en dosis de baricitinib de 2 mg y 4 mg para pacientes con DA de moderada a grave. En la semana 16, más pacientes alcanzaron el criterio de valoración principal validado, IGA (0, 1) con baricitinib 4 mg y 2 mg en comparación con placebo en BREEZE-AD1 ($n = 624$; baricitinib 4 mg 16,8 % [$p < 0,001$], 2mg 11,4 % [$p < 0,05$], 1 mg 11,8 % [$p < 0,05$], placebo 4,8 %) y BREEZE-AD2 ($n = 615$; baricitinib 4 mg 13,8 % [$p = 0,001$], 2 mg 10,6 % [$p < 0,05$], 1mg 8,8 % [$p = 0,085$], placebo 4,5 %). La mejoría del prurito se logró rápidamente en la semana 1 para 4 mg y en la semana 2 para 2 mg (21).

Ruxolitinib

Es otro inhibidor selectivo de JAK-1 y JAK-2. Recientemente, dos estudios de fase 3 revelaron que la aplicación de la crema de ruxolitinib produjo una reducción rápida (en las 12 horas posteriores al inicio del tratamiento), sustancial y sostenida del prurito, y la crema de ruxolitinib mostró una eficacia superior frente al vehículo en IGA, EASI-75 y reducción de ≥ 4 puntos en la puntuación de la Escala de calificación numérica (NRS, su sigla en inglés) de picazón. No se observaron efectos secundarios graves en pacientes tratados con ruxolitinib en crema. Actualmente, se está realizando un estudio de fase 1 en niños de 2 a 17 años y dos estudios de fase 3 en pacientes mayores de 12 años (21).

Inhibidores de fosfodiesterasa 4

Son una clase de moléculas pequeñas, que se han investigado para el tratamiento de la DA. La fosfodiesterasa 4 (PDE4 por sus siglas en inglés) es una enzima involucrada en las vías de la inflamación crónica. Es un regulador crítico de los niveles intracelulares de adenosina monofosfato cíclico (cAMP, su sigla en inglés) expresados dentro de las células inflamatorias, incluidos los linfocitos T y los eosinófilos. La inhibición de PDE4 aumenta los niveles de AMPc, lo que da como resultado la inhibición de la producción y secreción de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias como las IL-2, IL-4, IL-31, que contribuyen a las manifestaciones de la DA.

El crisaborol actúa principalmente sobre la PDE4B, una isoenzima importante para promover la inflamación en la DA. La inhibición de PDE4B parece suprimir la liberación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), IL-12, IL-23 y otras citoquinas. Se han realizado estudios de fase 3, controlados con vehículo, doble ciego que incluyeron a 1527 pacientes con DA leve (puntuación 2 de la Evaluación global estática del investigador [ISGA, su sigla en inglés]) a moderada (puntuación ISGA 3), a partir de los dos años de vida. En ellos la mayoría de los sujetos (87 %) eran niños y adolescentes (2-17 años), con aproximadamente (33 %) de 2 a 6 años. En estos estudios, más pacientes tratados con crisaborol que con vehículo lograron el éxito de la ISGA (claro / casi claro con una mejoría de grado ≥ 2) al final de los 28 días de apli-

cación dos veces al día. También experimentaron mejoras en el prurito antes que el grupo de control. Los eventos adversos fueron poco frecuentes, siendo el más común el dolor en el lugar de aplicación que afecta al 4,4 % de los pacientes tratados con crisaborol en comparación con el 1,2 % de los controles. Es un producto adecuado para pacientes con fobia a los esteroides y como un agente ahorrador de esteroides, y puede usarse como tratamiento de primera línea o durante períodos prolongados de terapia de mantenimiento en lugar de los esteroides tópicos, evitando así posibles efectos secundarios de los mismos (21).

En la actualidad se encuentran en desarrollo y estudio muchos otros tratamientos prometedores para la DA.

COMENTARIOS FINALES

La dermatitis atópica es una de las enfermedades crónicas más comunes con una alta carga en los costos de atención de la salud y morbilidad. Aunque persisten muchos aspectos aún desconocidos de la enfermedad, los descubrimientos de la genética, la biología molecular, la epidemiología y su clínica han aportado nuevos conceptos sobre la misma.

La DA no es una enfermedad potencialmente mortal, pero tiene un efecto dramático en la calidad de vida de los pacientes y sus familiares y, por lo tanto, representa una carga socioeconómica significativa (8).

Múltiples factores, incluidas mutaciones de genes epidérmicos, disfunción de la barrera cutánea, desregulación inmunitaria, neuroinflamación, composición lipídica alterada y desequilibrio microbiano, contribuyen al desarrollo de la DA.

Se han utilizado diversas estrategias para restaurar la función de barrera cutánea y controlar la inflamación en los pacientes con DA.

Los avances en la comprensión de la fisiopatología de la DA han logrado un enfoque más preciso para la prevención y el tratamiento de esta patología.

Una mejor comprensión de los diferentes mecanismos genéticos e inmunológicos subyacentes al amplio espectro de fenotipos de enfermedades nos permitirá desarrollar estrategias terapéuticas a la medida de cada paciente, comenzando con estrategias de prevención, optimización de las terapéuticas actuales y desarrollo de nuevos tratamientos y considerando el tratamiento de los pacientes a través de objetivos específicos; todo esto con un enfoque holístico de la enfermedad (8).

BIBLIOGRAFÍA

1. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T y col. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: Part I. *J EADV* 2018;32:657-682.
2. Wang D, Beck L. Immunologic Targets in Atopic Dermatitis and Emerging Therapies: An Update. *Am J Clin Dermatol* 2016;17:425-443.
3. Sullivan M, Silverberg N. Current and emerging concepts in atopic dermatitis pathogenesis. *Clinics in Dermatology* 2017;35:349-353.
4. Drucker, A. Atopic dermatitis: Burden of illness, quality of life, and associated complications. *Allergy Asthma Proc* 2017;38:3-8.
5. Langan S, Irvine A, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet* 2020; 396: 345-60.
6. Castro CV. Dermatitis Atópica. En: Busso CIM, De Pablo AB, Castro CV, eds. Manual Digital de Dermatología [Internet]. Buenos Aires: Universidad Austral; 2021 [citado 17 junio 2021]. Disponible en: <https://www.austral.edu.ar/cienciasbiomedicas/manual-dermatologia/>
7. Guías para el diagnóstico y tratamiento de la Dermatitis Atópica. 2019. SAD.
8. Bieber T, D'Erme A, Akdis C et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:S58-64.
9. Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T et al. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy* 2013;68:498-506.
10. Silvestre Salvador J, Romero-Perez D y Encabo- Durán B. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017; 27:78-88.
11. Silverberg J, Garg N, Silverberg N. New developments in comorbidities of atopic dermatitis. *Cutis* 2014;93:222-224
12. Egerberg A, Andersen Y, Gislason G y col. Prevalence of comorbidity and associated risk factors in adults with atopic dermatitis. *Allergy* 2017;72:783-791.
13. Brunner P, Silverberg J, Guttman-Yassky E y col. Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis Is a Systemic Disorder. *J Invest Dermatol* 2017;137:18-25.
14. Legendre I, Barnetteche T, Mazereeuw – Hautier J y col. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:992-1002.
15. Dieris – Hirche J, Gieler U, Petrak F y col. Suicidal Ideation in Adult with Atopic Dermatitis: A German Cross-sectional Study. *Acta Derm Venereol* 2017;97:1189-1195.
16. Simpson E, Bieber T 1, Guttman-Yassky E y col. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2016;15:375(24):2335-2348.
17. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M y col. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;10;389(10086):2287-2303.
18. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC y col. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2020; 156:44-56.
19. Paller AS, Siegfried EC, Simpson EL y col. A phase 2, open-label study of single-dose dupilumab in children aged 6 months to <6 years with severe uncontrolled atopic dermatitis: pharmacokinetics, safety and efficacy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35:464-475.
20. Wenelia Baghoomian, ChanHo Na, Eric L. Simpson. New and Emerging Biologics for Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21:457-465
21. Jiyoung Ahn, Yusung Choi, Simpson E. Therapeutic New Era for Atopic Dermatitis: Part 2. Small Molecules. *Ann Dermatol* 2021;33:101-107.

Naturaleza: Artículo de revisión.

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Compromiso renal en vasculitis ANCA.

Recibido 04/06/2021

Aceptado 07/07/2021

Compromiso renal en vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo

Renal involvement in antineutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis

Marina Scolnik

Médica especialista en Medicina Interna y Reumatología
Médica de planta.
Sección Reumatología.
Hospital Italiano de Buenos Aires,
Argentina
marina.scolnik@hospitalitaliano.org.ar

Resumen

El compromiso renal en pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica) es muy frecuente, siendo la principal causa de glomerulonefritis rápidamente progresiva. La lesión histológica característica es la glomerulonefritis pauciinmune necrotizante con semilunas. Sin embargo, en muchos casos, el curso de la enfermedad renal puede ser más indolente con deterioro lento de la función renal. El tratamiento de inducción de la remisión en pacientes con compromiso renal se basa principalmente en el uso de ciclofosfamida y rituximab junto con corticoides, y en el mantenimiento de la remisión se utilizan con mayor frecuencia azatioprina o rituximab. El uso actual de la plasmaféresis es controvertido. Nuevos enfoques terapéuticos basados en la inhibición de la vía alterna del complemento en vez de corticoides han aparecido. A pesar de la evolución en los tratamientos, entre un 10 y un 26% de los pacientes evolucionan a la enfermedad renal terminal.

Palabras claves: vasculitis, ANCA, glomerulonefritis, granulomatosis con poliangeítis, poliangeítis microscópica

Abstract

Renal involvement in anti neutrophil cytoplasmic antibodies associated associated vasculitis (granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis) is very common, being the most frequent cause of rapidly progressive glomerulonephritis worldwide. The hallmark pathologic renal lesion is pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis. However, in many cases, disease course can be indolent with slow deterioration of renal function. In patients with renal involvement, induction of remission treatment includes the use of cyclophosphamide or rituximab along with corticosteroids, and maintenance of remission with azathioprine or rituximab. Plasma exchange use is actually under discussion. New treatment strategies based on alternative complement pathway inhibition instead of corticosteroids have appeared. Despite treatment improvements, around 10 to 26% of patients develop end stage renal disease.

Keywords: vasculitis, ANCA, glomerulonephritis, granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis.

Conflicto de intereses:
La autora recibe honorarios por conferencia/advisory board/grant de investigación de: Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Glaxo, Janssen, Lilly, Pfizer, Roche

CORRESPONDENCIA:

Dra. Marina Scolnik
Hospital Italiano de Buenos Aires.
Peron 4230 Piso 4
1199 CABA, Argentina
Correo:
marina.scolnik@hospitalitaliano.org.ar



INTRODUCCIÓN

Las vasculitis asociadas a anticuerpos anticito plasma de neutrófilo (ANCA por sus siglas en inglés) son un grupo de enfermedades sistémicas que comprometen vasos pequeños y se caracterizan por el desarrollo de anticuerpos contra proteínas del citoplasma del neutrófilo (ANCA), proteinasa-3 (PR3) o mieloperoxidasa (MPO). Los tres subgrupos de vasculitis ANCA, denominados granulomatosis con poliangeitis (GPA), poliangeitis microscópica (PAM) y granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (EGPA), son definidos de acuerdo a características clínicas. Sin embargo, hallazgos genéticos y otros hallazgos clínicos sugieren que estos subgrupos serían mejor clasificados de acuerdo a si son PR3 positivos o MPO positivos (para GPA y PAM) (Tabla 1) y en el caso de EGPA por la presencia o ausencia de ANCA (EGPA ANCA positivo o EGPA ANCA negativo) (1).

Tabla 1. Comparación de características clínicas de acuerdo a la especificidad del ANCA (2)

	PR3- ANCA	MPO-ANCA
Demográficas	50-70 años	60-80 años
Geográficas	Norte de Europa, EE. UU.	Sur de Europa, Asia
Alelos de riesgo	HLA-DP, PRTN3, SERPINA 1	HLA-DQ
Patología	Vasculitis necrotizante, inflamación granulomatosa	Vasculitis necrotizante, sin granulomas
Compromiso renal	Presentación más aguda	Más frecuente. Daño más crónico en biopsia, puede tener un curso lento indolente, más frecuencia de compromiso limitado a riñón
Compromiso respiratorio	Más frecuente; nódulos, cavitaciones; hemorragia alveolar	Menos común; puede haber fibrosis pulmonar, reticulación periférica, panal de abeja y neumonía intersticial usual; hemorragia alveolar
Vía aérea superior	Más frecuente; lesiones destructivas (perforación nasal, nariz en silla de montar), estenosis subglótica	Raro
Pronóstico	Mejor supervivencia	Peor supervivencia a largo plazo (mayor daño crónico)
Tasa de recaídas	Alta	Baja
Tratamiento	Podrían responder mejor a rituximab que ciclofosfamida	Similar respuesta a rituximab y ciclofosfamida

A pesar de que casi todos los órganos pueden estar comprometidos por las vasculitis asociadas a ANCA, el tracto respiratorio superior e inferior y el riñón son los más comúnmente y severamente afectados (1).

EPIDEMIOLOGIA

Las vasculitis ANCA son enfermedades poco comunes con una incidencia de aproximadamente 20 por millón de personas-año en Europa y EE. UU. (2). En nuestra población de la ciudad de Buenos Aires, se ha estimado una incidencia de GPA de 9 (IC 95 % 5-13) y de PAM de 14 (IC 95 % 9-19) por

millón de personas-año. La prevalencia encontrada fue de 7.4/100000 (IC 95 % 2.8-12) personas para GPA y de 5.2 por 100000/personas (IC 95 % 1.3-9) para PAM (3). La mayor incidencia encontrada en esta población fue en mayores de 70 años para ambas enfermedades y ambos sexos (3). Existe una variación geográfica notoria, siendo GPA más común en el norte de Europa y Australia, mientras que PAM es más frecuente en el sur de Europa y Asia (Tabla 1) (2). Dentro de los factores ambientales potencialmente relacionados, se han descrito las infecciones por *Staphylococcus aureus* como posibles desencadenantes de episodios de vasculitis ANCA; especialmente esto se ha visto en GPA en donde la portación nasal de esta bacteria se ha asociado a mayor riesgo de recaídas. Otros factores ambientales que se han relacionado con las vasculitis ANCA son la exposición al sílice, hidrocarburos, pesticidas y drogas (2).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS RENALES

El compromiso renal glomerular es frecuentecomún en vasculitis ANCA y es el mayor predictor de mortalidad. Aquellos pacientes con una tasa de filtrado <50 mL/min tienen un 50 % de riesgo de muerte o enfermedad renal terminal a 5 años (2).

La presentación renal clásica es la de una insuficiencia renal rápidamente progresiva desarrollada en días o pocos meses, acompañada de proteinuria en rango no nefrótico, hematuria microscópica e hipertensión arterial y una biopsia renal en donde se observa una glomerulonefritis necrotizante paucicelular con semilunas (2,4). Las vasculitis ANCA son la principal causa de glomerulonefritis rápidamente progresiva en todo el mundo (5). En pacientes con ANCA-MPO, una presentación más indolente y prolongada puede observarse, muchas veces con microhematuria de largo tiempo de evolución larga data y deterioro lento de la función renal, observándose mayor número de características de daño renal irreversible en la biopsia renal (glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial), y en consecuencia, con una menor respuesta al tratamiento inmunosupresor (2,4).

La edad, la presencia de MPO, menor tasa de filtrado glomerular al inicio, menor número de glomérulos normales, y el mayor grado de fibrosis intersticial/atrofia tubular han demostrado estar relacionados con peores resultados renales a largo plazo (4).

BIOPSIA RENAL Y CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

La necesidad de realizar una biopsia renal para confirmar el diagnóstico depende del escenario clínico, puede no ser necesaria con fines diagnósticos pero sí brinda información pronóstica relevante para tomar conductas terapéuticas (4).

En la biopsia renal la lesión característica es la necrosis segmentaria de los capilares glomerulares, con escasos

o nulos depósitos de inmunoglobulinas y complemento (“pauciimmune”). Sin embargo, la presencia de depósitos en baja cuantía no es tan infrecuente (6).

Suele haber lesiones diferentes en distintos glomérulos dentro de una misma biopsia, revelando la asincronía de la lesión vasculítica. La injuria glomerular aguda provocada por la necrosis segmentaria conduce a la extravasación de fibrina y hematíes al espacio urinario, con proliferación de células epiteliales parietales glomerulares conformando semilunas celulares (4).

En el año 2010 se publicó una clasificación histopatológica del compromiso renal en vasculitis ANCA basada en la lesión glomerular dominante y su asociación con el pronóstico renal. Se establecen así 4 clases histológicas: clase esclerótica ($\geq 50\%$ glomérulos esclerosados, es la de peor pronóstico); clase focal ($\geq 50\%$ glomérulos normales, la de mejor pronóstico); clase crescéntica ($\geq 50\%$ glomérulos con semilunas celulares, pronóstico intermedio) y la clase mixta (no hay lesión predominante y tiene un pronóstico intermedio entre esclerótica y crescéntica) (Figura 1) (5). Esta clasificación ha sido validada en varias cohortes pero no tiene en cuenta el grado de compromiso tubulointersticial y el deterioro de la función renal.

Un score de riesgo renal ha sido publicado y validado en 2018 e incluye el porcentaje de glomérulos normales ($>25\%$, 10 a 25% , $<10\%$), el grado de atrofia tubular y fibrosis intersticial ($\leq 25\%$, $>25\%$) y el filtrado glomerular (mayor o menor a 15 ml/min/ 1.73 m 2) (1,7).

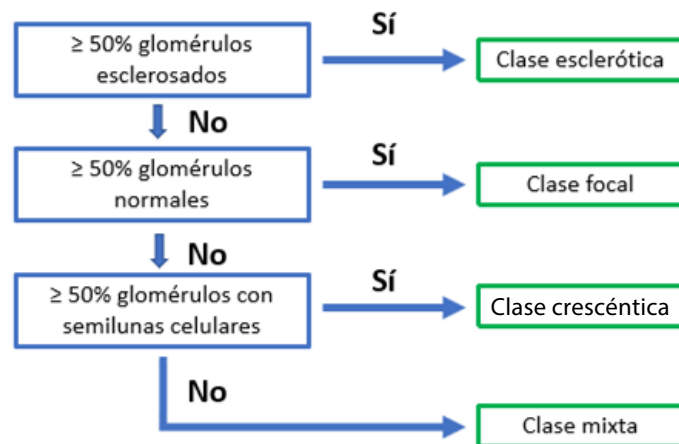


Figura 1. Clasificación histológica de las lesiones glomerulares en vasculitis ANCA (5).

TRATAMIENTO

El tratamiento de las vasculitis ANCA consiste en dos fases: 1) inducción de la remisión y 2) mantenimiento de la remisión. El objetivo del tratamiento de inducción es disminuir rápidamente la actividad de la enfermedad de forma de evitar el daño de órgano irreversible. El tratamiento de

mantenimiento tiene como objetivo prevenir las recaídas de la enfermedad luego de que se ha logrado la remisión (4).

Inducción de la remisión

El tratamiento estándar para vasculitis con compromiso vital o de órgano mayor (que incluye aquellas vasculitis ANCA con compromiso renal), consiste en el uso de corticoides en conjunto con ciclofosfamida o rituximab (8).

Ciclofosfamida

Si se utiliza ciclofosfamida, ésta puede ser administrada vía oral (VO), en dosis de 2 mg/kg/día o endovenosa (EV). En forma EV existen varios esquemas de dosis: 15 mg/kg cada 2 semanas por 3 dosis y luego 15 mg/kg cada 3 semanas; 0.5 mg/m 2 - 0.75 mg/m 2 cada 2 o 3 semanas; y también se utilizan esquemas derivados del lupus de dosis entre 500 mg- 1000 mg EV mensuales (4).

El ensayo clínico CYCLOPS no encontró diferencias entre la forma de administración de la ciclofosfamida en cuanto a la capacidad de inducir la remisión en vasculitis ANCA. La forma EV tiene la ventaja de reducir la dosis acumulada de ciclofosfamida y generar menos episodios de leucopenia, pero se ha asociado con mayor riesgo de recaídas en el seguimiento (sin impactar en la sobrevida general ni renal del paciente) (9).

Si bien no existen recomendaciones establecidas de cómo ajustar la dosis de ciclofosfamida en pacientes con insuficiencia renal, se suele reducir la dosis en función del filtrado glomerular (4).

El riesgo de infertilidad y de cáncer (particularmente de vejiga) asociado a ciclofosfamida es dosis acumulada dependiente, por lo cual se debe limitar la dosis acumulada en la medida de lo posible. La ciclofosfamida en general se mantiene por períodos de entre 3 y 6 meses (4).

Rituximab

El estudio RAVE mostró que el rituximab es no inferior a la ciclofosfamida en la inducción de remisión de vasculitis ANCA y que es superior en aquellas vasculitis que han recaído (10). Dos opciones de administración del rituximab suelen utilizarse: 375 mg/m 2 semanales por 4 semanas o dos dosis 1000 mg EV separadas por 2 semanas (4).

Corticoides

El esquema óptimo de corticoides en el tratamiento de inducción no se conoce. En general, en pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva se suelen utilizar inicialmente pulsos de metilprednisolona (500 - 1000 mg/día) por 3 días y luego continuar con corticoides vía oral. Los esquemas más utilizados continuaban con dosis de 1 mg/kg de prednisona (con un máximo de 60 - 80 mg/día), reduciéndolas progresivamente hasta llegar a dosis bajas (<7.5 mg/día) o la discontinuación a los 6 meses (4). Recientemente en el estudio PEXIVAS se observó que una

dosis reducida de corticoides (iniciando con dosis entre 50-75 mg/kg pero reduciéndolas en forma más acelerada de forma de lograr una dosis acumulada menor al 60 % que la dosis estándar) fue no inferior a la dosis estándar en cuanto a mortalidad y enfermedad renal terminal, y se asoció a menor riesgo de infecciones serias (11).

Plasmaféresis

En el año 2007 el estudio MEPEX había comparado en pacientes con vasculitis ANCA y compromiso renal severo (creatinina >5.7 mg/dl) la utilización de plasmaféresis versus pulsos de metilprednisolona (además todos los pacientes recibían ciclofosfamida y corticoides orales) observándose que a los 3 meses un menor número de pacientes estaban en diálisis en el grupo que había recibido plasmaféresis, pero sin afectar la sobrevida a los 12 meses (12).

En el año 2020 se publicaron los resultados del estudio PEXIVAS, que incluyó a más de 700 pacientes con vasculitis ANCA severa, donde todos los pacientes recibían pulsos de metilprednisolona junto con ciclofosfamida o rituximab, y eran divididos en dos grupos, uno de los cuales además recibía 7 sesiones de plasmaféresis. No se observó superioridad con el uso de plasmáfesis en cuanto a la supervivencia renal o global (11). Con lo cual, el uso de plasmaféresis en vasculitis ANCA actualmente es controvertido.

Micofenolato

En el año 2019 se publicaron los resultados del ensayo clínico MYCYC en donde se mostró que el tratamiento de inducción con micofenolato no fue inferior a la ciclofosfamida EV en cuanto a lograr la remisión, sin embargo se observó que aquellos pacientes tratados con micofenolato en la inducción presentaron más recaídas durante el mantenimiento con azatioprina. En un análisis *post hoc* esto se vio que era para los pacientes PR3+ mientras que los pacientes MPO+ no presentaron más recaídas al ser inducidos con micofenolato. En este estudio los pacientes con vasculitis ANCA con rápido deterioro de la función renal o con filtrado glomerular <15 ml/min/m² fueron excluidos. Por lo tanto, el micofenolato puede ser una opción en el tratamiento de inducción en pacientes con vasculitis ANCA, principalmente aquellos MPO+, que no presenten compromiso renal severo (13).

Mantenimiento de la remisión

Una vez que se logra la remisión de la actividad de la vasculitis (en general definido como un BVAS(14) = 0 o < 1) luego de un período de entre 3 y 6 meses de tratamiento de inducción, se comienza con el tratamiento de mantenimiento para evitar la recaída de la vasculitis. Se comienza inmediatamente después de la ciclofosfamida oral, 2-4 semanas después de la última dosis EV de ciclofosfamida y entre 4 y 6 meses después de la última dosis de rituximab (4).

Hasta hace poco tiempo, las opciones de mantenimiento eran azatioprina o metotrexate. El metotrexate se asocia con mayores efectos adversos en pacientes con insuficiencia re-

nal, por lo que la azatioprina ha sido la opción más utilizada en pacientes con vasculitis ANCA y compromiso renal (4).

Azatioprina

Se administra en dosis de 2 mg/kg vía oral. El principal potencial efecto adverso es la mielosupresión. La tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) es la enzima que metaboliza la azatioprina. Se ha visto que ciertos polimorfismos en el gen de la TPMT pueden resultar en inactividad funcional de la enzima con un riesgo muy aumentado de mielosupresión con riesgo de vida en caso de que estos pacientes reciban azatioprina. La FDA (US Food and Drug Administration) recomienda "considerar realizar la genotipificación de la TPMT antes de iniciar tratamiento con azatioprina". Sin embargo, esto no está disponible en la mayoría de los centros de atención médica ni ha sido adoptado universalmente, y su costo-efectividad no está bien definida (15).

En la práctica clínica, se recomienda iniciar con dosis bajas (en general 50 mg/día) y realizar un hemograma a las 2 semanas. Si se constata hemograma normal se puede escalar la dosis, continuando con monitoreos periódicos (4).

Rituximab

El estudio MAINRITSAN publicado en el año 2014 comparó el tratamiento de mantenimiento con azatioprina versus rituximab (luego de inducción con ciclofosfamida). A los 28 meses la tasa de recaída fue significativamente menor en los pacientes tratados con rituximab con una tasa similar de efectos adversos (16). La dosis utilizada en este estudio fue de 2 dosis de 500 mg EV al comenzar el mantenimiento (separadas por 15 días) y luego 500 mg EV cada 6 meses.

El estudio MAINRITSAN 2 comparó el esquema fijo de mantenimiento con rituximab (500 mg cada 6 meses) versus un esquema individualizado acorde a la repoblación de linfocitos B CD 19+ y/o aumento de títulos de ANCA, no observándose diferencias en términos de recaídas, pero si recibiendo menos infusiones aquellos con tratamiento individualizado (17).

Uno de los efectos adversos observados con rituximab es la hipogammaglobulinemia, consecuencia de la depleción de linfocitos B. Las infecciones serias se observan con niveles de IgG < 400 mg/dl. Los niveles de IgG deben ser monitorizados en pacientes en tratamiento con rituximab. Suplementación con inmunoglobulina humana EV puede requerirse en aquellos que presenten infecciones serias asociadas a niveles significativos de hipogammaglobulinemia (4). Otro efecto adverso raro pero importante del rituximab es el desarrollo de neutropenia. Por lo que se deben realizar monitoreos periódicos de hemograma (4).

Duración del tratamiento de mantenimiento

La duración óptima es desconocida y debe ser individualizada de acuerdo a factores propios de cada paciente (riesgo de recaída, daño acumulado, riesgo de complicaciones con los tratamientos, etc.). Los pacientes con mayor riesgo de recaídas son aquellos que tienen anticuerpos anti PR3 positivos.

En los pacientes con vasculitis ANCA de novo, el tratamiento de mantenimiento suele mantenerse por lo menos 2 años. Tratamientos más prolongados se utilizan en pacientes con alto riesgo de recaída o con mayor daño acumulado. En pacientes con múltiples recaídas el tratamiento puede ser de por vida.

El estudio MAINRITSAN 3 mostró que aquellos pacientes que recibían tratamiento de mantenimiento con rituximab por 36 meses (500 mg cada 6 meses) presentaban significativamente menos recaídas que aquellos que recibían el rituximab por 18 meses (18).

Tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal

No existen muchos datos sobre el manejo óptimo de los pacientes que permanecen en diálisis a pesar del tratamiento de inducción. Se sabe que el riesgo de recaída de la vasculitis es menor y que el riesgo de complicaciones infecciosas es mayor en aquellos que continúan en diálisis. En los pacientes que no presentan manifestaciones extrarrenales, el tratamiento de mantenimiento suele frecuentemente acortarse. Si presentan una recaída extrarrenal estando en diálisis, suelen recibir el mismo tratamiento que cualquier vasculitis ANCA recaída (4).

El trasplante renal en pacientes con enfermedad renal terminal asociada a vasculitis ANCA tiene resultados similares a los trasplantados por otras enfermedades renales y es la opción de tratamiento indicada para todos los que sean elegibles. Se recomienda que el trasplante se realice con el paciente con la enfermedad inactiva por lo menos por 6-12 meses. Las tasas de recaídas de la vasculitis post trasplante suelen ser menores que aquellos que permanecen en diálisis probablemente debido a la inmunosupresión asociada al trasplante (4).

NUEVAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Inhibición del complemento

La vía alterna del complemento es importante en la fisiopatología de las vasculitis ANCA. En el 2021 se publicaron los resultados del estudio ADVOCATE en donde se comparó el uso de avacopan (pequeña molécula que inhibe la unión del C5a a su receptor) versus corticoides en pacientes con vasculitis ANCA en tratamiento de inducción con rituximab o ciclofosfamida (19). El avacopan mostró ser no inferior a los corticoides en lograr la remisión a las 26 semanas, evitando el uso y toxicidad de los mismos (19). Por lo tanto, la inhibición de la vía alterna del complemento parecería ser un mecanismo prometedor en el tratamiento de las vasculitis ANCA.

PRONÓSTICO

La sobrevida a largo plazo en pacientes con GPA y PAM ha mejorado notablemente con el uso de ciclofosfamida y rituximab. Sin embargo, los pacientes presentan 2.7 más riesgo de muerte (IC 95 % 2.26-3.24) comparados con la población general (20). Las causas de muerte suelen ser complicaciones de la inmunosupresión (infecciones), de la enfermedad en sí (fallo renal o pulmonar) o enfermedad cardiovascular (21). La sobrevida a 5 años de las vasculitis ANCA es de alrededor de 70-80 %, observándose en los últimos años algo más de disminución en la mortalidad y riesgo de enfermedad renal terminal (1,22). En diferentes series, la enfermedad renal terminal ocurrió entre un 10 a 26 % de los pacientes (22).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. ANCA-associated vasculitis. Vol. 6, Nature Reviews Disease Primers. Nature Research; 2020.
2. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. Vol. 75, American Journal of Kidney Diseases. W.B. Saunders; 2020. p. 124–37.
3. Pierini FS, Scolnik M, Scaglioni V, Molterach F, Soriano ER. Incidence and prevalence of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in health management organization in Argentina: a 15-year study. *Clin Rheumatol*. 2019;38(7).
4. Zonozi R, Niles JL, Cortazar FB. Renal Involvement in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. Vol. 44, Rheumatic Disease Clinics of North America. W.B. Saunders; 2018. p. 525–43.
5. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. Vol. 21, Journal of the American Society of Nephrology. American Society of Nephrology; 2010. p. 1628–36.
6. Scaglioni V, Scolnik M, Catoggio LJ, Christiansen SB, Varela CF, Greloni G, et al. ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis: Always pauci-immune? *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(1):55–8.
7. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, Vettorazzi E, Busch M, Nitschke M, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2018 Dec 1;94(6):1177–88.
8. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Vol. 75, Annals of the Rheumatic Diseases. BMJ Publishing Group; 2016. p. 1583–94.
9. De Groot K, Harper L, Jayne DRW, Suarez LFF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009 May 19;150(10).
10. Stone JH. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. Vol. 17, Journal fur Mineralstoffwechsel. *N Engl J Med*; 2010. p. 168.
11. Walsh M, Merkel PA, Peh C-A, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2020 Feb 13;382(7):622–31.
12. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jul;18(7):2180–8.
13. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, Blockmans DE, Brogan P, Bruchfeld A, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: A randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;78(3).
14. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham vasculitis activity score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1827–32.
15. Payne K, Newman W, Fargher E, Tricker K, Bruce IN, Ollier WER. TPMT testing in rheumatology: Any better than routine monitoring? Vol. 46, Rheumatology. Rheumatology (Oxford); 2007. p. 727–9.
16. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2014 Nov 6;371(19):1771–80.
17. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: Results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis*. 2018 Aug 1;77(8):1144–50.
18. Charles P, Perrodeau É, Samson M, Bonnotte B, Néel A, Agard C, et al. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 4;173(3):179–87.
19. DRW J, PA M, TJ S, P B. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):599–609.
20. Tan JA, Dehghan N, Chen W, Xie H, Esdaile JM, Avina-Zubieta JA. Mortality in ANCA-associated vasculitis: A meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep 1;76(9):1566–74.
21. King C, Harper L, Little M. The complications of vasculitis and its treatment. Vol. 32, Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. Bailliere Tindall Ltd; 2018. p. 125–36.
22. Rhee RL, Hogan SL, Poulton CJ, McGregor JAG, Richard Landis J, Falk RJ, et al. Trends in Long-Term Outcomes Among Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis With Renal Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jul 1;68(7):1711–20.

Naturaleza: Revisión.

Área: Diagnóstico por imágenes.

Enfermedad autoinmune: Esclerosis múltiple.

Recibido 31/05/2021

Aceptado 09/06/2021

Esclerosis múltiple. Hallazgos en resonancia magnética: nuevos conceptos

Multiple sclerosis. Magnetic resonance findings: new concepts

María P. Sarnagiotto, María C. Acuña.

Centro Rossi. Área de Neuroimágenes.
Buenos Aires, Argentina

Resumen

La esclerosis múltiple es el trastorno neurológico autoinmune más común. A pesar de las diversas modalidades de diagnóstico, el diagnóstico definitivo de la enfermedad sigue siendo un desafío. La resonancia magnética es ampliamente aceptada como la herramienta paraclínica más relevante, para establecer su diagnóstico, predecir su pronóstico y para controlar la eficacia del tratamiento. En los últimos años se han descrito nuevos hallazgos radiológicos y se han optimizado secuencias, con las que debemos estar familiarizados, ya que algunas de ellas pueden usarse rutinariamente mientras que otras pueden contribuir en casos individualmente seleccionados.

Palabras claves: esclerosis múltiple, resonancia magnética, diagnóstico, semiología radiológica, nuevos conceptos.

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is the most common autoimmune neurological disorder. Despite the various diagnostic modalities, the definitive diagnosis of the disease remains a challenge. Magnetic resonance imaging (MRI) is accepted as the most relevant paraclinical tool, to establish its diagnosis, predict its prognosis and to monitor the efficacy of treatment. In recent years, new radiological findings have been described and sequences have been optimized. Some of them can be used routinely while others can contribute in individually selected cases.

Keywords: multiple sclerosis, magnetic resonance imaging, diagnosis, radiological semiology, new concepts,

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

CORRESPONDENCIA:

Dra. . María Paula Sarnagiotto
Arenales 2777.
C1425BEE CABA, Argentina
Correo: psarnagiotto@cdrossi.com

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, inflamatoria, desmielinizante y neurodegenerativa que afecta principalmente a adultos jóvenes entre 18 y 35 años, y constituye la primera causa de discapacidad física no traumática en varios países del mundo (1). Esta patología se considera un trastorno autoinmune órgano-específico, caracterizado por áreas focales de desmielinización llamadas placas o lesiones, las cuales se acompañan de distintos grados de gliosis, inflamación y daño neuroaxonal (2).

Afecta principalmente a mujeres y en la última década se han duplicado los casos a nivel mundial, tendencia que se ha visto replicada en Argentina, con una incidencia de 32 enfermos cada 100.000 habitantes (3).

La presentación clínica es muy variable como resultado de la ubicación variable de la placa. Los síntomas más frecuentemente observados se incluyen en la tabla 1.



Tabla 1. Síntomas frecuentes de la EM

Síntomas neurológicos comunes	
Nervio óptico	Pérdida de visión / neuritis
Médula espinal	Hemiparesia 1 mono-paraparesia Hipoestesia / disestesia / parestesias Disfunción esfinteriana
Tronco y cerebelo	Diplopie Ataxia 1 dismetria Temblor intencional / postural
Hemisferio cerebral	Paresia / hipoestesia facial Facio-braquío-crural hemiparesia Facio-braquío-crural hemihipoestesia
Otras manifestaciones clínicas	
Dolor / espasmo / espasticidad	
Disartría / disfagia	
Dolor neuropático	
Disfunción sexual	
Marcha espástica	
Fatiga	
Trastornos cognitivos	
Depresión	
Convulsiones	

Según la aparición de los síntomas y su evolución, se pueden distinguir varios fenotipos de EM (4) (Figura 1)

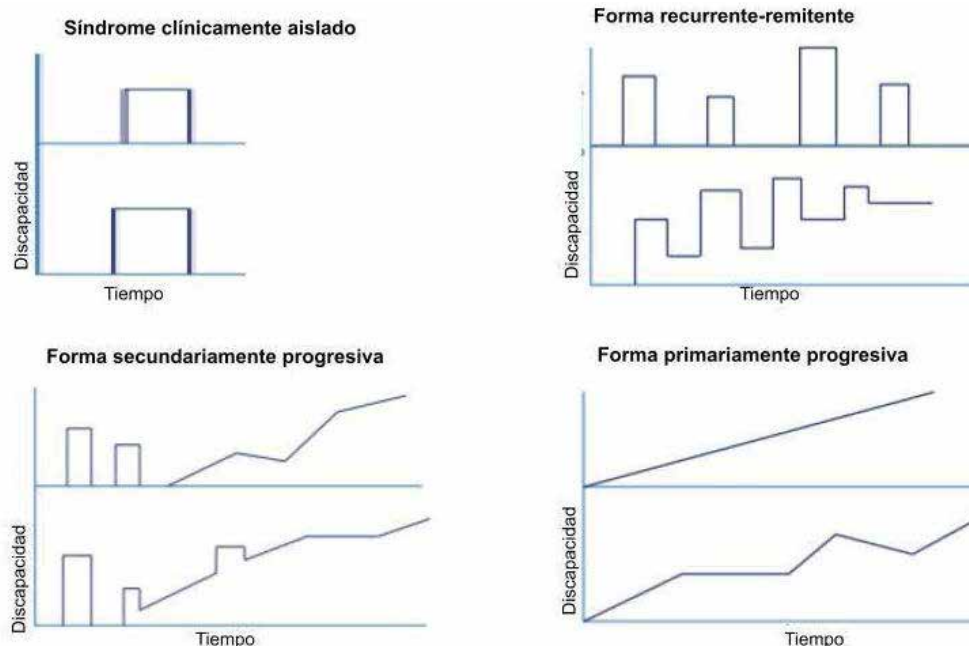


Figura 1. Formas clínicas de la EM

☞ **Síndrome clínicamente aislado (CIS por sus siglas en inglés):** único ataque sugestivo de EM. Si sólo se observan lesiones típicas de EM en la resonancia magnética sin síntomas clínicos, se denomina sín-

drome radiológicamente aislado (RIS por sus siglas en inglés).

- ☞ **EM remitente-recurrente (EMRR):** recaídas, seguidas de una recuperación sustancial.
- ☞ **EM secundaria progresiva (EMSP):** lenta progresión de la discapacidad después de un curso de recaída inicial con o sin recaídas adicionales superpuestas.
- ☞ **EM primaria progresiva (EMPP):** discapacidad progresiva sin recaída (más común en pacientes mayores y hombres).

EL ROL DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA

Los criterios de diagnóstico de la EM se basan en la demostración de la difusión en el espacio (DIS) y la difusión en el tiempo (DIT) de lesiones dentro del sistema nervioso central (SNC), evidenciadas por datos clínicos y / o paraclínicos. Dentro de los últimos la resonancia magnética nuclear (RMN) tiene un rol fundamental, para apoyar el diagnóstico clínico y descartar otras causas. Además, los hallazgos pueden reemplazar algunos criterios clínicos en una proporción significativa de pacientes. Así mismo, es una herramienta indispensable para el seguimiento, evaluación de la respuesta al tratamiento y determinación del patrón de la enfermedad. Por lo tanto, debemos estar familiarizados con los hallazgos de RMN, algunos recientemente descritos gracias a la optimización de las secuencias.

Semiología radiológica clásica. Secuencias convencionales

Las lesiones detectadas en RMN en los pacientes con esclerosis múltiple son relativamente características en aspecto y localización.

Las placas de EM presentan señal hiperintensa en T2 y la recuperación de inversión atenuada de fluido (FLAIR por sus siglas en inglés), generalmente son de morfología redondeada u ovoide y varían desde unos pocos milímetros a más de un centímetro de diámetro y en las fases avanzadas de la enfermedad pueden confluir.

Las lesiones periventriculares muestran orientación radial respecto a los ventrículos, lo que se conoce como "dedos de Dawson",

debido a que siguen un patrón perivenular secundario a la migración de las células autoinmunes a través de la barrera hematoencefálica, que induce una cascada de inflamación y desmielinización.

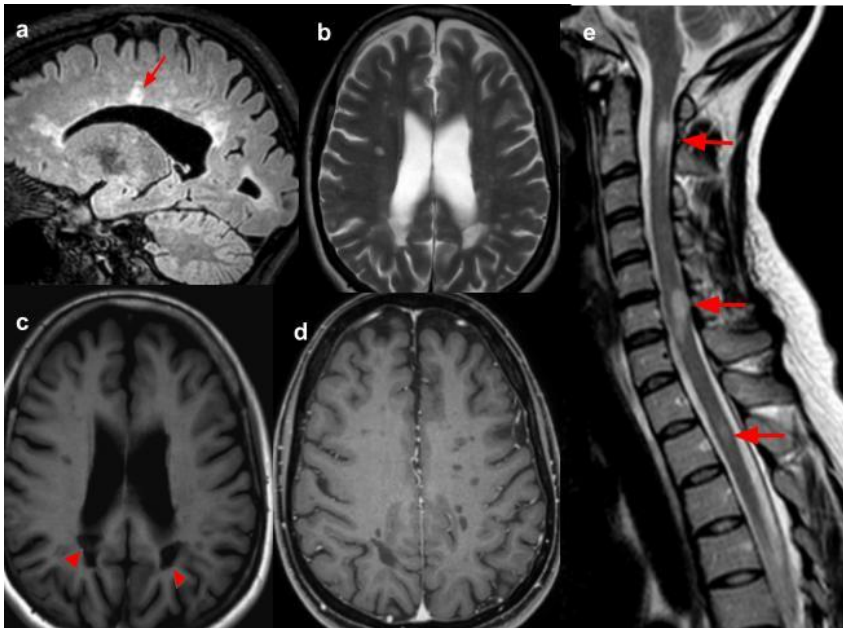


Figura 2. Lesiones desmielinizantes típicas. Secuencias sagital Flair (a), axial T2 (b) y axiales T1 sin y con contraste (c y d) donde se observan lesiones en la sustancia blanca periventricular, con disposición radial respecto a los ventrículos (flecha), algunas de las cuales presentan muy baja señal en T1 (agujeros negros) (punta de flecha). Nótese también moderados signos de atrofia. También se observan lesiones desmielinizantes medulares cervico-dorsales a la altura de segmentos C2, C6 y D2 (flecha gruesa) (e).

El compromiso de la interfaz calloso-septal es típico y se observa adecuadamente utilizando secuencias T2-FLAIR en el plano sagital (5) (Figura 2).

Las lesiones yuxtacorticales afectan la sustancia blanca adyacente a la sustancia gris cortical; tienen forma de U y comprometen los axones de interconexión entre circunvoluciones adyacentes.

Las lesiones infratentoriales frecuentemente se localizan en el piso del cuarto ventrículo o en la protuberancia. Así mismo, los pedúnculos cerebelosos medios constituyen una de las localizaciones más típicas.

En la médula espinal, las lesiones desmielinizantes suelen ser periféricas, con extensión longitudinal menor de dos cuerpos vertebrales y ocupan menos del 50 % del área medular en el plano axial ((6) (Figura 2).

Los llamados agujeros negros corresponden a zonas de baja señal visualizadas en secuencias ponderadas en T1. En la fase aguda, representan placas de desmielinización, edema por inflamación con o sin destrucción axonal. Estos agujeros negros activos muestran realce con el contraste y son frecuentes en fases tempranas de la enfermedad. Los agujeros negros crónicos no muestran realce con el contraste y persis-

ten al menos seis meses. Son más frecuentes en las fases progresivas de la enfermedad y se relacionan con daño axonal irreversible y con discapacidad neurológica. En fases tardías de la enfermedad pueden asociarse a atrofia (Figura 2). El aumento en número de estos agujeros negros crónicos indicaría déficit en los mecanismos de reparación en pacientes con progresión de la enfermedad, se ha utilizado para evaluar la eficacia terapéutica en algunos ensayos y su presencia es un indicador de mal pronóstico (7,8).

Con respecto a las lesiones seudotumorales, no se ha definido un diámetro mínimo a partir del cual una lesión desmielinizante focal se considera seudotumoral, si bien este podría establecerse en 3 cm. Las lesiones seudotumorales son lesiones activas generalmente en situación hemisférica cerebral que pueden causar síntomas clínicos indicativos de un proceso expansivo, aunque también pueden ser asintomáticas. Pueden ser difíciles de diferenciar de lesiones tumorales o infecciosas. En estos casos, el contexto clínico, la presencia de un realce en anillo incompleto, de un patrón lesional tipo Baló (anillos concéntricos) y la detección de lesiones adicionales de características desmielinizantes en el resto del tejido cerebral o la médula espinal, son los datos de más ayuda para establecer un correcto diagnóstico diferencial (Figura 3).

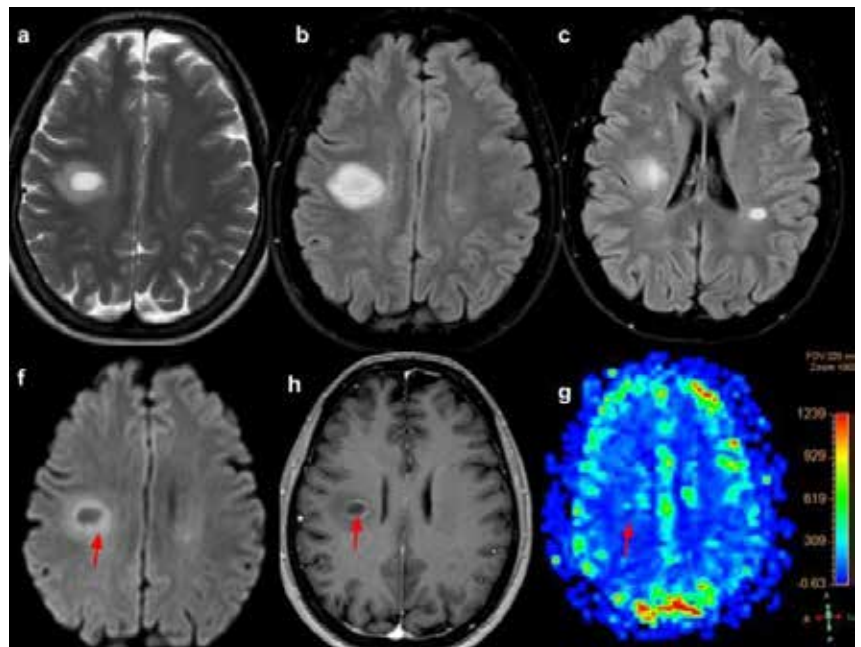


Figura 3. Lesión tumefactiva/seudotumoral. Imágenes axiales T2 (a), Flair (b,c), T1 con contraste (d) y difusión(f), donde se observa lesión focal localizada en sustancia blanca yuxtaventricular del lóbulo frontal derecho, de señal hiperintensa en T2 y Flair con anillo periférico hiperintenso en DWI y captación anular incompleta con contraste EV (flecha). En secuencias de perfusión (g) no hay significativo aumento del volumen sanguíneo cerebral relativo (CBVr). Coexiste con otras lesiones de menor tamaño periventriculares bihemisféricas.

El realce de las lesiones con el medio de contraste representa alteración de la barrera hematoencefálica y la infiltración de células T proinflamatorias dentro del parénquima cerebral. Este realce se asocia con el desarrollo de una nueva lesión o la reactivación de una placa antigua y suele ser transitorio, con una duración que varía de 1 a 16 semanas.

Nuevos conceptos en la semiología radiológica. Técnicas avanzadas

En los últimos años se han descrito nuevos hallazgos radiológicos en la EM y se han optimizado las técnicas avanzadas. Estas últimas, si bien no se realizan en estudios de rutina, han contribuido a mejorar nuestra comprensión de las características fisiopatológicas de la EM y pueden ser de utilidad en casos seleccionados, por lo que las incluiremos a fin de describir sus principales aportes:

Lesiones corticales

Son lesiones focales localizadas completamente dentro de la sustancia gris cortical (corticales puras) o que se extienden parcialmente hacia la sustancia blanca yuxtacortical subyacente (lesiones leuco corticales). Son típicas de la EM, y su presencia ayuda a identificar pacientes con síndrome clínico aislado, que tienen mayor riesgo de desarrollar un segundo episodio clínico y, por tanto, a predecir el riesgo de conversión a EM clínicamente definida. Son difíciles de detectar con RM debido a su pequeño tamaño, a diferentes características patológicas (mayor grado de remielinización, menor inflamación) y a la dificultad en diferenciarlas del líquido cefalorraquídeo (LCR) de los espacios subaracnoideos de la convexidad cerebral. En los últimos años, como resultado de la utilización de nuevas secuencias (como las de doble inversión recuperación) y con el empleo de equipos de alto

campo y secuencias 3D es posible visualizar placas desmielinizantes de localización intracortical, no obstante, a pesar de estos avances, la sensibilidad de la RM en la detección de lesiones corticales sigue siendo baja (Figura 4) (9,10).

Lesiones de expansión lenta

Las lesiones de expansión lenta, se describieron recientemente como un subgrupo de lesiones desmielinizantes que aumentan su tamaño y en ocasiones su hiposeñal en T1 de forma lenta y progresiva, sin realce con gadolinio. Este hallazgo podría representar placas crónicas activas, en las cuales existiría inflamación crónica con daño tisular progresivo y podría explicar la progresión de síntomas neurológicos preexistentes. Estas lesiones pueden persistir varios años antes de convertirse en placas crónicas inactivas y se ven con más frecuencia en pacientes con EM de larga evolución y en formas progresivas de la enfermedad (10,11).

Signo del anillo hipointenso

Diferentes estudios indican la existencia de un incremento de hierro en las lesiones desmielinizantes. Este aumento sería por fagocitosis por parte de los macrófagos y de las células microgliales de detritus de membranas mielínicas, las cuales son ricas en este elemento.

La presencia de hierro en estas lesiones puede demostrarse mediante el uso de secuencias de susceptibilidad magnética (SWI) como un anillo de baja señal debido a su efecto paramagnético. Este hallazgo es altamente específico de las placas de EM. Así mismo reflejaría un estado proinflamatorio en lesiones crónicas y se ha asociado con un curso más discapacitante de la enfermedad (10,12,13).

No obstante, debe tenerse en cuenta que es difícil su detección en equipos de 1.5 T e incluso en equipos 3T.

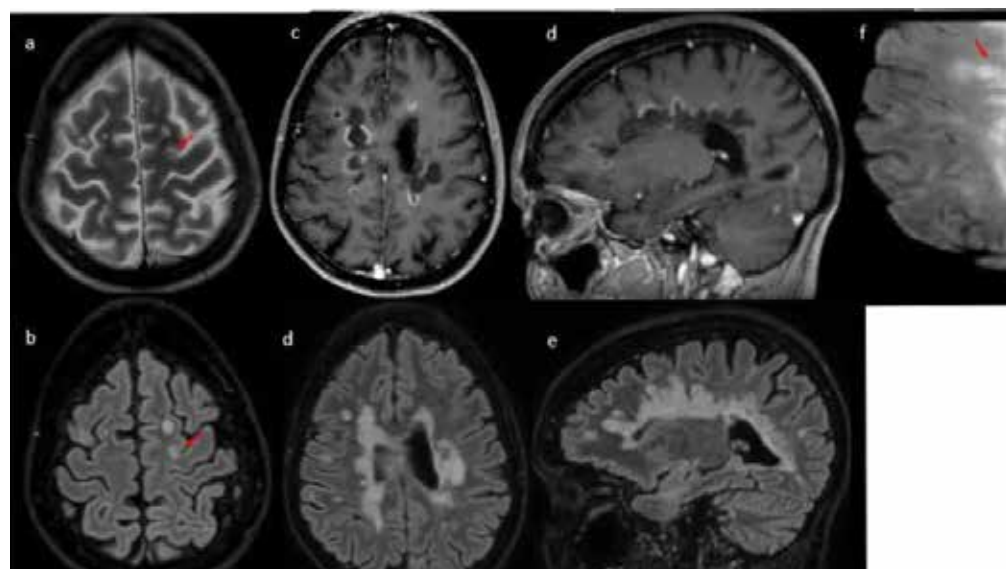


Figura 4. Lesiones desmielinizantes intracorticales y yuxtacorticales en la convexidad frontal izquierda (flecha). Sec. axial T2 (a) y Flair (b). Lesiones desmielinizantes con y sin realce tras la administración del contraste EV. Sec. axial (c) y sagital T1(d). Diseminación temporal. Signo de vena central. Secuencia axial SWI(f) (flecha).

Signo de la vena central

Las secuencias SWI permiten identificar de forma directa la distribución perivenular de las lesiones desmielinizantes: "signo de la vena central" (Figura 4). Este signo es un hallazgo prácticamente constante en las lesiones desmielinizantes de EM. La sensibilidad de las secuencias SWI en la detección de venas centrales es directamente proporcional al campo magnético en el que se obtienen (ideal en equipos de alto campo 3T o superior). La obtención de estas secuencias durante o inmediatamente tras la administración de gadolinio, puede mejorar la visualización de este signo ya que se incre-

menta el efecto paramagnético de las venas. Identificar este signo puede ser de gran utilidad en casos no concluyentes. Se ha sugerido utilizar un umbral del 40-50% de lesiones con el signo de la vena central, o cuantificar su número (3 a 6 lesiones) para discriminar entre EM y otros diagnósticos (10,14).

Realce leptomeníngeo

Se ha descrito recientemente la presencia de realce leptomeníngeo focal o difuso tras la administración de gadolinio en pacientes con EM, que podría corresponder a un marcador de inflamación meníngea y parece asociarse con la presencia de desmielinización subpial. Este realce podría demostrarse con el uso de secuencias T2-FLAIR 3D, obtenidas al menos 10 minutos tras la inyección de gadolinio, siendo difícil de identificar en secuencias T1. No obstante no es específico de EM y no existen evidencias suficientes de que sea un marcador pronóstico o de actividad inflamatoria, por lo que hasta el momento no se ha recomendado modificar los protocolos para su detección (10).

Atrofia cerebral y volumetría

Está bien demostrado que los pacientes con EM desarrollan de forma progresiva atrofia cerebral. Los mecanismos por los que se produce esta atrofia progresiva no están completamente comprendidos, si bien parece consecuencia de una pérdida axonal y mielínica. La relación entre las lesiones focales en el tejido cerebral y la atrofia no está bien determinada, ya que hay una disociación temporal entre el desarrollo progresivo de atrofia y el volumen de lesiones focales. Esta disociación apunta a que hay otros mecanismos en el desarrollo de atrofia, como puede ser una alteración difusa microscópica en la sustancia blanca y en la sustancia gris cortical y subcortical.

La cuantificación de la atrofia cerebral mediante RM se utiliza como medida del grado de pérdida de tejido cerebral en pacientes con EM. Estudios longitudinales han mostrado que el grado de atrofia progresa en algunos pacientes, y que esta progresión se correlaciona con un empeoramiento de la discapacidad. La medida del volumen cerebral se puede calcular a partir de la obtención de imágenes ponderadas en T1 a las que se les aplica programas automáticos de segmentación que delimitan el contorno del parénquima encefálico y extraen el volumen ventricular; así se obtienen datos cuantitativos, precisos y reproducibles del volumen del parénquima encefálico.

No obstante, su implementación y valor en la práctica clínica todavía está limitada por diferentes factores (variabilidad en la adquisición y cuantificación de imágenes, disponibilidad de herramientas automatizadas validadas), por lo que todavía no se puede recomendar su implementación en estudios rutinarios (10,15).

Difusión, tensor de difusión y tractografía

Las placas de esclerosis múltiple suelen mostrar hiper o isointensidad de señal en la secuencia de difusión, con au-

mento del coeficiente de difusión aparente (ADC por sus siglas en inglés), tanto en las lesiones activas con realce con gadolinio como en las lesiones crónicas. El aumento de ADC ha sido atribuido al aumento del espacio extracelular por desmielinización, inflamación perivascular con edema vasogénico y gliosis. Los valores de ADC parecen guardar relación con la severidad de la esclerosis múltiple y suelen estar más alterados en las placas hipointensas en T1, que son aquellas en las que existe un mayor daño del tejido cerebral.

En la fase aguda de la esclerosis múltiple, las placas pueden presentar ocasionalmente valores de ADC disminuidos. En estos casos, la disminución del ADC se debe presumiblemente a la existencia de edema intramiélinico.

El tensor de difusión (DTI por sus siglas en inglés) es un método cuantitativo efectivo para evaluar la integridad tisular a nivel microscópico-molecular. Permite evaluar diferencias en la magnitud y la direccionalidad de la difusión del agua, a través de parámetros que se obtienen del procesamiento de esta secuencia, la difusión promedio (MD por sus siglas en inglés), el ADC y la anisotropía fraccional (FA por sus siglas en inglés). En las lesiones de EM hay aumento de la MD y el ADC con disminución de la FA, en comparación con sustancia blanca de apariencia normal. Esto indica disrupción de la mielina y los axones, con desorganización tisular y aumento del espacio extracelular.

En las lesiones crónicas, se encuentran los valores más altos de MD, en relación a la mayor destrucción tisular y mayor difusividad del agua (16).

Espectroscopía

La espectroscopia de protón (ERM por sus siglas en inglés) es una técnica que permite obtener información bioquímica de las alteraciones patológicas en lesiones visibles en las secuencias T2 y en el tejido aparentemente normal.

La ERM es capaz de detectar alteraciones bioquímicas en la sustancia blanca de apariencia normal en pacientes con EM, por lo que en estudios experimentales estos datos se han utilizado en la evaluación de la progresión de la enfermedad. No obstante, la complejidad técnica de los estudios de ERM, su limitada reproducibilidad y el costo en tiempo han impedido el uso de la ERM como técnica de utilidad clínica en pacientes con EM. Además, los resultados obtenidos en ensayos clínicos con pequeños grupos de pacientes han sido contradictorios en cuanto al efecto de fármacos inmunomoduladores. Por lo tanto, no hay datos suficientes que justifiquen el uso de la ERM en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EM.

Por otro lado, también hay cierta controversia en la literatura en relación con el valor diagnóstico de la ERM en el estudio de lesiones pseudotumorales de origen desmielinizante para diferenciarlas de procesos tumorales.

Por lo tanto, si bien la ERM puede utilizarse en casos seleccionados, se debe ser cauto a la hora de tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas únicamente fundamentadas en sus hallazgos.

Perfusión

Se han descrito alteraciones de la perfusión cerebral en la esclerosis múltiple en comparación con controles sanos.

Las lesiones agudas presentan hiperperfusión relativa en comparación con la sustancia blanca de apariencia normal, un hallazgo atribuido principalmente a la inflamación en esta etapa, alteración que puede detectarse antes de la disrupción de la barrera hematoencefálica y de la aparición de nuevas lesiones.

Así mismo, se ha encontrado que la sustancia blanca y gris de apariencia normal de los pacientes con EM es hipoperfundida en comparación con los controles sanos, y se ha correlacionado con el deterioro cognitivo y discapacidad física.

En conclusión, la perfusión por resonancia, podría permitir la detección más temprana de los cambios inflamatorios focales agudos subyacentes a las recaídas y a las nuevas lesiones, y constituir un marcador de disfunción cognitiva en la EM (17).

CONCLUSIÓN

Las evidencias demuestran que la RMN es una herramienta paraclínica indispensable para el diagnóstico y seguimiento de la EM. El conocimiento, la identificación y adecuada interpretación de las lesiones evidenciadas en RMN es crucial al momento de evaluar pacientes con sospecha o en seguimiento por esta patología. Las técnicas avanzadas de RMN han contribuido a una mayor comprensión de esta patología y pueden ser utilizadas en estudios de investigación o en casos seleccionados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7:268-77.
2. Popescu BF, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Continuum (Minneapolis)* 2013;19(4 Multiple Sclerosis):901-21.
3. 3rd Charcot Latinoamerican Meeting. Optimizing treatment and care of MS patients. *European Charcot Society*. 2019.
4. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83:278-86.
5. Gean-Marton AD, Vezina LG, Marton KI, Stimac GK, Peyster RG et al. Abnormal corpus callosum: a sensitive and specific indicator of multiple sclerosis. *Radiology*. 1991;180:215-21.
6. Tartaglino LM, Friedman DP, Flanders AE, Lublin FD, Knobler RL et al. Multiple sclerosis in the spinal cord: MR appearance and correlation with clinical parameters. *Radiology*. 1995;195:725-32.
7. Ángela Guarnizo, Sonia Bermúdez, Óscar Torres, Andrea Nassar et al. Diagnóstico y evaluación de la esclerosis múltiple. lo que el radiólogo debe conocer e informar, Nuevos conceptos. *Rev Colomb. Radiol*. 2016; 27(4): 4543-55.
8. Sahraian M, Radue E, Haller S, Kappos L. Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations. *Acta Neurol Scand*. 2010;122:1-8.
9. Filippi M, Rocca MA, Calabrese M, Sormani MP, Rinaldi F, et al. Intracortical lesions: Relevance for new MRI diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurology* Nov 2010, 75 (22) 1988-1994; DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ff96f6
10. Auger C, y Rovira A. Nuevos conceptos sobre el papel de la resonancia magnética en el diagnóstico y seguimiento de la esclerosis múltiple. *Radiología* 2020;62(5):349-359
11. Kilsdonk ID, Wattjes MP, Lopez-Soriano A, Kuijter JP, de Jong, et al. Improved differentiation between MS and vascular brain lesions using FLAIR* at 7 Tesla. *Eur Radiol*. 2014;24:841-9.
12. Haacke EM, Xu Y, Cheng YC, Reichenbach JR. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn Reson Med*. 2004;52:612-8.
13. Absinta M, Sati P, Masuzzo F, Nair G, Sethi V, et al. Association of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions with Disability In Vivo. *JAMA Neurol*. 2019;76:1474-83.
14. Maggi P, Absinta M, Grammatico M, Vuolo L, Emmi G, et al. Central vein sign differentiates Multiple Sclerosis from central nervous system inflammatory vasculopathies. *Ann Neurol*. 2018;83:283-94.
15. Sastre-Garriga J, Pareto D, Battaglini M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of brain and spinal cord atrophy measures in clinical practice. *Nat Rev Neurol*. 2020;16:171-82.
16. Y. Ge. Multiple Sclerosis: The Role of MR Imaging. *American Journal of Neuroradiology* Jun 2006;27(6):1165-1176.
17. E. Lapointe, D.K.B. Li, A.L. Traboulsee, A. Rauscher, What Have We Learned from Perfusion MRI in Multiple Sclerosis? *American Journal of Neuroradiology* Jan 2018, DOI: 10.3174/ajnr.A5504

Naturaleza: Artículo de revisión.

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Enfermedades autoinmunes y vacunas COVID-19.

Recibido 31/5/2021

Aceptado 14/06/2021

Enfermedades autoinmunes y vacunación contra coronavirus COVID-19

Autoimmune Diseases and Vaccination Against Coronavirus COVID-19

Andrea P. Buschiazzo

Medica Especialista en Reumatología y
Enfermedades Autoinmunes.
Especialista en Farmacología Clínica.
Directora Clínica Global de
Ensayos Clínicos. Argentina

Resumen

La vacunación contra el COVID-19 sería la mejor profilaxis para evitar los efectos negativos de la actual pandemia, y también para disminuir los casos de enfermedad causada por este nuevo coronavirus SARS-CoV-2. Las diferentes vacunas se desarrollan en base a distintas plataformas tecnológicas y dependiendo de ello, la respuesta inmunológica en pacientes con enfermedades autoinmunes, será más eficaz y producirá menos eventos adversos. Los diferentes tipos de vacunas actúan de diferentes formas para brindar protección. Por lo general, después de la vacunación el organismo demora algunas semanas en producir linfocitos T y linfocitos B. Por consiguiente, es posible que una persona se infecte con el virus que causa el COVID-19 justo antes o justo después de vacunarse, y que se enferme porque la vacuna no tuvo suficiente tiempo para generar protección. Los pacientes con enfermedades autoinmunes en tratamiento inmunosupresor deben ser considerados población de riesgo de COVID-19 luego del contagio. Por esta razón todos los pacientes con enfermedades reumatológicas deberían vacunarse contra el COVID-19, excepto aquellos donde exista alguna contraindicación específica.

Palabras claves: COVID-19, enfermedades autoinmunes, vacunas COVID-19, plataformas tecnológicas.

Abstract

Vaccination against COVID-19 would be the best prophylaxis to avoid the negative effects of the current pandemic, and also to reduce the cases of disease caused by this new SARS-CoV-2 coronavirus. The different vaccines are developed based on different technological platforms and depending on this, the immune response in patients with autoimmune diseases will be more effective and will produce fewer adverse events. Different types of vaccines work in different ways to provide protection. It usually takes a few weeks for the body after vaccination to produce T lymphocytes and B lymphocytes. Therefore, it is possible for a person to become infected with the virus that causes COVID-19 just before or just after being vaccinated, and that get sick because the vaccine did not have enough time to generate protection. Patients with autoimmune diseases receiving immunosuppressive treatment should be considered a population at risk of COVID-19 after infection. For this reason, all patients with rheumatic diseases should be vaccinated against COVID-19, except those where there is a specific contraindication.

Keywords: COVID-19, autoimmune diseases, COVID-19 vaccines, technological platforms.

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

CORRESPONDENCIA:

Dra. Andrea Buschiazzo
Correa 2035. 1429 CABA. Argentina
Correo: buschiazzoar@yahoo.com.ar

INTRODUCCIÓN

Existen dos aspectos a valorar sobre la vacunación COVID en las enfermedades autoinmunes (EA), primero la seguridad (si tiene mayores efectos adversos que en la población general) y segundo si puede provocar un brote de actividad de las mismas.

Actualmente los estudios clínicos que se realizan sobre vacunas contra el SARS-CoV-2 se

llevan a cabo en pacientes sin patologías pre-existentes. Por este motivo los pacientes con EA no han sido incluidos en los primeros estudios de investigación. Desde febrero del corriente año se están haciendo ensayos clínicos, en Estados Unidos y en Europa con el objetivo de evaluar la seguridad, respuesta inmunológica y eficacia en pacientes con diferentes enfermedades reumáticas (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, vasculitis, artritis reumatoidea).



De todas maneras, extrapolando los resultados ya obtenidos sobre otras vacunas en este tipo de pacientes, los cuales también están inmunosuprimidos por diferentes medicaciones, no se han registrado complicaciones severas en comparación con el resto de la población.

En esta revisión, se discutirán especialmente cuales serían las vacunas disponibles hasta la fecha y algunas recomendaciones para su administración en pacientes con enfermedades autoinmunes.

VACUNACIÓN CONTRA COVID-19

Como ya es sabido, las diferentes vacunas se desarrollan en base a distintas plataformas tecnológicas y dependiendo de ello, la respuesta inmunológica en pacientes con enfermedades autoinmunes será más eficaz y producirá menos eventos adversos (1).

“Las vacunas deben administrarse preferiblemente cuando la enfermedad se encuentra en una fase tranquila; también se prefiere vacunar antes de la inmunosupresión planificada si es posible. Pero, por supuesto, esto no siempre es posible. Una vacuna es más eficaz cuando la cantidad o el nivel de inmunosupresión es bajo; sin embargo, el riesgo de un brote de la enfermedad es real y, por lo tanto, no se recomienda disminuir su medicación”, asegura la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR por sus siglas en inglés) en la información basada en la evidencia hoy conocida (2).

A continuación, se detallan las vacunas COVID-19 disponibles y sus beneficios/desventajas para esta población de pacientes (3,4).

Tecnología de vacunas inactivadas (Sinovac, Sinopharm)

Tecnología bien conocida, virus inactivado. Con su aplicación se imita la infección natural. Por lo general es considerada segura para su uso en pacientes con enfermedad autoinmune o que usan inmunosupresores. Esquema de dos dosis separadas por 4-12 semanas después de la primera dosis.

Tecnología de vacunas atenuadas (en desarrollo)

Tecnología bien conocida. El virus se administra debilitado, lo cual imita la infección natural y causa una fuerte respuesta inmune por sí sola, sin necesidad de adyuvantes. Puede causar la infección completa en pacientes inmunocomprometidos por lo cual está contraindicada en esta población de pacientes.

Tecnología vacuna ARNm (Pfizer/BioN-Tech y Moderna)

Tecnología nueva. Está basada en fragmentos de ARNm del virus, pero su administración no genera infección por SARS-CoV-2 en los vacunados. Es probable que requiera varias aplicaciones para estimular la respuesta inmune. Esquema de dos dosis, separadas idealmente por 21 días o 1 mes respectivamente.

Tecnología vacuna con vectores virales (AstraZeneca, Janssen, Sputnik V)

Tecnología previamente usada. A través de ingeniería genética se modifica el ADN de un adenovirus que normalmente infecta al chimpancé o a humanos, para generar la proteína S (*spike* por su abreviatura en inglés) del SARS-CoV-2 y con su administración, producir inmunización. Puede considerarse para ser usada en pacientes con enfermedad autoinmune o en aquellos que usan inmunosupresores. Dosis AstraZeneca: dos dosis con intervalo de 8 a 12 semanas. Janssen: única dosis. Sputnik V: dos dosis con intervalo de 21 días.

¿QUÉ ASPECTOS SE DEBEN TENER EN CUENTA PARA LA VACUNACIÓN, SI SE TIENE UNA ENFERMEDAD AUTOINMUNE?

Al igual que con otras vacunas, se sugiere tener en cuenta la actividad de la enfermedad, el esquema de tratamiento inmunosupresor utilizado, las comorbilidades, riesgo de exposición al virus, entre otros aspectos y el área donde habita. La sugerencia es vacunarse cuando la enfermedad de base esté controlada. También se deben tener en cuenta los antecedentes de anafilaxis o reacciones alérgicas severas antes de su administración (5).

¿ES SEGURA LA ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES?

Los principales efectos secundarios que se han desarrollado hasta el momento con las vacunas contra COVID-19 corresponden a reacciones locales (en el sitio de la aplicación de la vacuna) como dolor, prurito, eritema, inflamación e inducción. Así mismo, se han presentado algunas reacciones sistémicas tales como, fatiga, cefalea, dolores musculares y/o articulares, malestar general y pérdida del apetito. La mayoría de los efectos secundarios han sido de severidad leve a moderada, transitorios y se han resuelto en pocos días. A pesar de que los estudios de las vacunas no incluyeron pacientes con patologías reumáticas, no se observaron manifestaciones autoinmunes durante los mismos ni durante la vacunación actual.

¿ES NECESARIO REALIZAR MODIFICACIONES AL TRATAMIENTO PARA LLEVAR A CABO LA VACUNACIÓN?

No existe evidencia en el momento, sin embargo, el reumatólogo tratante es quien debe considerar, según cada caso, la suspensión temporal antes o después de la aplicación de cada dosis de la vacuna.

Un grupo de trabajo multidisciplinario, integrado por nueve reumatólogos, dos especialistas en enfermedades infecciosas y dos expertos en salud pública, ha sido el encargado

de elaborar la guía del Colegio Americano de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés) sobre la vacunación para COVID-19 en pacientes con enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas (6).

En cuanto a consideraciones específicas, los expertos ponen el acento en aquellos pacientes en tratamiento con inmunomoduladores. Dichos tratamientos afectan a la respuesta del sistema inmunitario, lo que podría alterar la respuesta a la vacuna. En este sentido, recomiendan modificaciones previas y/o posteriores a la inmunización en algunos tratamientos, como el metotrexato, los inhibidores de JAK y algunos biológicos. Esta guía no pretende reemplazar el juicio de los reumatólogos ni anular los valores y perspectivas de sus pacientes, sino que proporciona información sobre la optimización del momento de la vacunación COVID-19 en relación con el uso de diversas terapias inmunomoduladoras (Tabla 1).

Tabla 1. Guía relacionada con el momento en que se debería administrar la vacuna COVID-19 en relación con el uso de terapias inmunomoduladoras en pacientes con enfermedades reumáticas

Medicación	Tiempo en el que se debería administrar la vacuna COVID-19	Consenso del grupo de trabajo ACR
Hidroxicloroquina; sulfasalazina; leflunomida; apremilast; IVIG (inmunoglobulina intravenosa)	No demorar ni ajustar el tiempo para la administración de la vacuna	Nivel fuerte
Metotrexate; micofenolato mofetil; azatioprina; ciclofosfamida (IV u oral); TNFi; IL-6R; IL-1Ra; IL-17; IL-12/IL-23; IL-23; belimumab; inhibidores de JAK; abatacept (IV o SC); inhibidores de la calcineurina orales, glucocorticoides (prednisona-dosis equivalentes)	No demorar ni ajustar el tiempo para la administración de la vacuna	Nivel moderado
Rituximab	Suponiendo que el riesgo de COVID-19 de un paciente es bajo o capaz de ser mitigado por medidas de salud preventiva (por ejemplo, autoaislamiento), vacunación deberá ser iniciada ~ 4 semanas antes del siguiente ciclo de rituximab programado	Nivel moderado

¿LOS PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES QUE SE CONTAGIARON Y RECUPERARON DE COVID-19, DEBERÍAN VACUNARSE?

Si, se recomienda que los pacientes con enfermedades autoinmunes que estén recuperados de COVID 19, se vacunen de acuerdo con los grupos de priorización definidos, previa consulta con su médico reumatólogo

CONCLUSIONES

En la actualidad no hay evidencia disponible que contraíndique la administración de las vacunas en pacientes con enfermedades autoinmunes. Los pacientes deben consultar con su médico tratante el estado de actividad de la enfermedad, medicaciones que reciben e historia de alergias para confirmar el momento más indicado para la aplicación de la vacuna.

Con respecto a la preocupación de si la vacuna COVID-19 puede reactivar la respuesta inmune específica en esta población de pacientes, con el consecuente riesgo de presentar una reactivación o brote de la enfermedad, se recomienda la vacunación en situación de inactividad y, a ser posible, antes de recibir el tratamiento inmunosupresor.

La guía de la ACR abarca el uso óptimo de vacunas COVID-19 para pacientes con enfermedades autoinmunes. El propósito es ayudar en el cuidado de pacientes individuales, pero no para suplantar la atención personalizada o restringir la toma de decisiones compartida con los pacientes. La plataforma de vacunas de ARNm es nueva y las consideraciones para las vacunas desarrolladas en esta plataforma pueden diferir de los relevantes a otras vacunas. La orientación sobre el uso de los medicamentos inmunomoduladores se basó sobre la extrapolación de la evidencia disponible de su efecto inmunológico en relación con otras vacunas y plataformas de vacunas ya estudiadas. Todas estas recomendaciones se consideran condicionales con el intento de optimizar la respuesta a la vacuna en relación con el uso y el momento de la administración de la misma.

El paciente y su familia deben consultar previo a la aplicación con su reumatólogo tratante para definir si por el tratamiento que recibe o el estado de su enfermedad puede recibir la vacuna o se debe diferir.

BIBLIOGRAFÍA

1. Portal del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/Vacunacion/Paginas/Vacunacion-covid19.aspx>
2. EULAR View point on SARS-CoV-2 Vaccination in Patients with RMDs. European Alliance of Associations for Rheumatology. 2021. Disponible en: https://www.eular.org/eular_sars_cov_2_vaccination_rmd_patients.cfm
3. New vaccine production platforms used in developing SARS-CoV-2 vaccine candidates. Ura T, Yamashita A, Mizuki N, Okuda K, Shimada M. *Vaccine*. 2021 Jan 8;39(2):197-201. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.11.054
4. Velikova T, Georgiev T. SARS-CoV-2 vaccines and autoimmune diseases amidst the COVID-19 crisis. *Rheumatol Int*. 2021 Jan 30.
5. Castells MC, Phillips EJ. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines. *N Engl J Med*. 2020 Dec 30; NEJMr2035343
6. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR, Calabrese C, Gravallese EM, Harpaz R, Kroger A, Sadun RE, Turner AS, Anderson Williams E, Mikuls TR. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases - Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Mar 17.

AUTOINMUNIDAD

Guía para Autores

NOTA

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

ALCANCES

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

PROCESO DE REVISIÓN POR PARES

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

AUTORES Y EDITORES

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

INFORMACIÓN REDUNDANTE O DUPLICADA

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

CONFLICTOS DE INTERÉS

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

PERMISOS PARA REPRODUCIR MATERIAL PREVIAMENTE PUBLICADO

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

TRABAJOS CONSIDERADOS PARA SU PUBLICACIÓN

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

Informes de investigación original

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

Artículos especiales

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

Informes de casos

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

Artículos de revisión

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

Carta al editor

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

Comunicaciones concisas

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

ESTRUCTURA Y CONTENIDO DE LA PRESENTACIÓN

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

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

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

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

2. Página titular

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

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

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

Los resúmenes estructurados estarán compuestos por los siguientes elementos:

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

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

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

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

ARTÍCULOS ORIGINALES: SECCIONES QUE DEBE CONTENER EL MANUSCRITO

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

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

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

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

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

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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

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

Ejemplo 2 (libro):

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

Ejemplo 3 (capítulo de un libro):

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

Ejemplo 4 (abstract):

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

Ejemplo 5 (cita de internet):

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

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

TABLAS O CUADROS

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

ILUSTRACIONES (FIGURAS)

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

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

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

PARTICIPACIÓN DE PACIENTES EN ESTUDIOS CLÍNICOS

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

ESTILO DE REDACCIÓN

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

LISTADO DE CONTROL

Verifique que todos los componentes descriptos han sido incluidos:

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

AUTOINMUNIDAD