

AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Volumen 8 – Número 27 – Octubre 2023

DIRECTORES

Alfredo Arturi
Juan José Scali

SECRETARIOS DE REDACCIÓN

Damián Duarte Noes
Carlos Perandones

EDITORES DE ÁREA

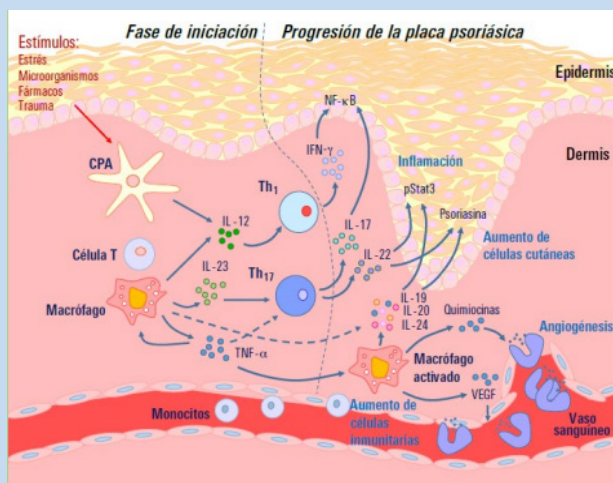
Gabriel Aguilar
Paula Alba
Estrella Asayag
Cristina Battagliotti
Verónica Bellomio
Carlos M. Boccia
Jorge Correale
Entique Díaz Canton
Gabriel Magariños
Alejandro Nitsche
Daniel Piñeiro
Ariel Schlaen

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
Domingo Palmero
Juan E. Perea
Eduardo A. Rodríguez
Enrique R. Soriano

DIRECTOR DE EDICIÓN

Guillermo Prado



Fisiopatología de la psoriasis

- Miopatías, hiperCKemias y rabdomiólisis. ¿Descartó las miopatías metabólicas inducidas por el ejercicio?
- Psoriasis y hepatitis virales: selección del tratamiento sistémico
- Fascitis eosinofílica: una causa infrecuente de induración cutánea
- Microbiota intestinal y psoriasis. Artículo de revisión de la literatura



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



AUTOINMUNIDAD

Índice

ISSN: 2545-6032 - Buenos Aires - Volumen 8 - Número 27 - Octubre 2023

MIOPATÍAS METABÓLICAS

57. Miopatías, hiperCKemias y rabdomiólisis.

¿Descartó las miopatías metabólicas inducidas por el ejercicio?

Myopathies, hyperCKemias and rhabdomyolysis. Have you ruled out exercise induced metabolic myopathy?

Juan Politei.

PSORIASIS

63. Psoriasis y hepatitis virales: selección del tratamiento sistémico

Psoriasis and viral hepatitis: systemic treatment selection

Valeria I. Gamburd, Paula Bourren.

FASCITIS EOSINOFÍLICA

70. Fascitis eosinofílica: una causa infrecuente de induración cutánea

Eosinophilic fasciitis: an uncommon cause of skin induration

Sofía Ornella, Máximo Cosentino, Carmen L. Morales, Juan Antuel Aracil, Claudia Pena, Mercedes García.

PSORIASIS

75. Microbiota intestinal y psoriasis. Artículo de revisión de la literatura

Intestinal microbiota and psoriasis. Literature review article

Ana S. Martínez, Yamila Schinca, Anaité Benítez Alvarez, Verónica A. Garvie, Elizabeth Ocampo, Mayra E. Torrisi, Ana C. Mónaco, María J. Ichazo, Carolina Palmeyro.

Naturaleza: Revisión

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas

Enfermedad autoinmune: Miopatías metabólicas

Recibido 18/08/2023

Aceptado 20/09/2023

Miopatías, hiperCKemias y rabdomiólisis. ¿Descartó las miopatías metabólicas inducidas por el ejercicio?

Myopathies, hyperCKemias and rhabdomyolysis. Have you ruled out exercise induced metabolic myopathy?

Juan Politei

Laboratorio de Neuroquímica
Dr N. Chamoles

Resumen

Las miopatías metabólicas pueden ser consideradas como un diagnóstico diferencial con las miopatías inflamatorias cuando se presentan en forma aguda o subaguda. La presencia de síntomas como mialgias y debilidad, asociadas a aumento de la enzima CPK son manifestaciones compartidas. La posibilidad de tratamientos específicos en las miopatías metabólicas en la actualidad hace fundamental el conocimiento de diversas perlas diagnósticas que elevan el índice de sospecha. El arribo a un diagnóstico definitivo en estas miopatías metabólicas ha mostrado un cambio absoluto, donde la necesidad de biopsia o estudios bioquímicos ya no es pertinente y el uso de paneles de secuenciación génica es mandatorio. El reconocimiento temprano de estas patologías por parte de los reumatólogos no solo brinda una chance terapéutica específica, sino que evita el uso de inmunosupresores que pueden resultar en un agravamiento de las manifestaciones clínicas y un pronóstico desfavorable.

Palabras clave: miopatía, rabdomiólisis, glucogenosis, debilidad muscular.

Abstract

Metabolic myopathies can be considered as a differential diagnosis with inflammatory myopathies when onset is acute or subacute. The presence of symptoms such as myalgia and weakness, associated with an increase in the CPK enzyme are shared manifestations. The possibility of specific treatments in metabolic myopathies currently makes it essential to know different diagnostic pearls that raise the index of suspicion. The arrival at a definitive diagnosis in these metabolic myopathies has shown an absolute change, where the need for biopsy or biochemical studies is no longer relevant and the use of next generation sequencing panel is mandatory. Early recognition of these pathologies by rheumatologists not only provides a specific therapeutic opportunity, but also avoids the use of immunosuppressants that can result in worsening clinical manifestations and an unfavorable prognosis.

Keywords: : myopathy, rhabdomyolysis, glycogenosis, muscle weakness.

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

CORRESPONDENCIA:
Dr. Juan Politei
Uriarte 2383. 1426 CABA. Argentina.
Email: politeij@gmail.com



INTRODUCCIÓN

Las miopatías metabólicas son un grupo heterogéneo de enfermedades musculares de origen genético, en su mayoría de herencia recesiva. Como parte inicial de su algoritmo diagnóstico, se deben distinguir entre las miopatías metabólicas con debilidad muscular permanente y/o progresiva, como por ejemplo las glucogenosis (GSD) tipo II, GSD III y GSD IV; y aquellas cuya sintomatología es aguda y recurrente, como “las intolerancias metabólicas por el ejercicio” secundarias a GSD V y otras GSD, defectos de la beta oxidación de ácidos grasos y las miopatías mitocondriales (1). Si bien actualmente existen otros defectos metabólicos relacionados a la aparición de estas miopatías como la deficiencia de transportadores de lactato deficiencias en el metabolismo de los ácidos nucleicos entre otras; aún se utiliza en la práctica diaria la clasificación citada previamente (2).

Las pruebas moleculares se han convertido en la primera línea diagnóstica de las miopatías genéticas durante los últimos años y las miopatías metabólicas no son la excepción. Históricamente la anatomía patológica muscular y los ensayos bioquímicos (séricos o en músculo fresco) eran considerados los pilares diagnósticos, pero debido a los inconvenientes en la toma de muestras, necesidad de obtener suero durante la aparición y desarrollo de los síntomas y la falta de valores de corte en pruebas enzimáticas; no son utilizados en forma rutinaria. La secuenciación de nueva generación de ADN (NGS) produjo un cambio de paradigma, permitiendo el análisis simultáneo de un gran número de genes (3,4), lo que representa también una oportunidad, desde el punto de vista de la investigación, para estudiar nuevos genes que causan enfermedades en algunos casos no resueltos. La técnica NGS no se encuentra exenta de problemas al momento de la interpretación de los resultados, ya que a menudo arroja una gran cantidad de variantes de significado incierto que son difíciles de interpretar y validar.

ASPECTOS FISIOLÓGICOS

La contracción muscular depende de la energía aportada por la adenosina trifosfato (ATP) mitocondrial. Las fuentes principales de producción de ATP son la glucosa, los ácidos grasos y, en menor grado, los aminoácidos. La fuente de producción de ATP durante el reposo es aeróbica, ya que el flujo sanguíneo, los ácidos grasos, la glucosa y el oxígeno logran cubrir la demanda energética muscular (5). Durante los primeros 10 minutos del comienzo de un ejercicio intenso la producción de ATP es anaeróbica, ya que el flujo sanguíneo y los sustratos provenientes de la sangre y el oxígeno no logran cubrir la demanda energética muscular. En estas circunstancias, la energía proviene de la glucólisis de la glucosa producto de la glucogenólisis del glucógeno almacenado en los músculos. Posteriormente a este periodo inicial, la fuente de energía volverá a ser aeróbica y en estas circunstancias, la energía será aportada

principalmente de los ácidos grasos y en menor medida de la glucosa, leucina e isoleucina (5,6).

La glucosa citoplasmática se almacena en forma de glucógeno y, cuando las demandas lo exigen, en condiciones anaeróbicas se desdobra en glucosa y luego en lactato y piruvato, éste último ingresará a la mitocondria. Los ácidos grasos de cadena media y corta ingresan sin restricciones en las mitocondrias mientras que los ácidos grasos de cadena larga y muy larga se unen a la carnitina para poder ingresar por medio de la acilcarnitina translocasa (ACT) y la carnitina palmitoil transferasa (CPT) tipo I y II. Los ácidos grasos se metabolizan en la mitocondria vía beta oxidación a acetil-CoA. Los ácidos grasos son la mayor fuente de energía durante los períodos de ayuno prolongados. Las moléculas de acetil-CoA derivadas de la beta oxidación y el metabolismo de la glucosa, la leucina y la isoleucina ingresan en el ciclo del ácido cítrico, donde se produce un intercambio de protones y electrones mediante la formación de FADH₂ y NADH, que son sustratos de la cadena respiratoria (5-7).

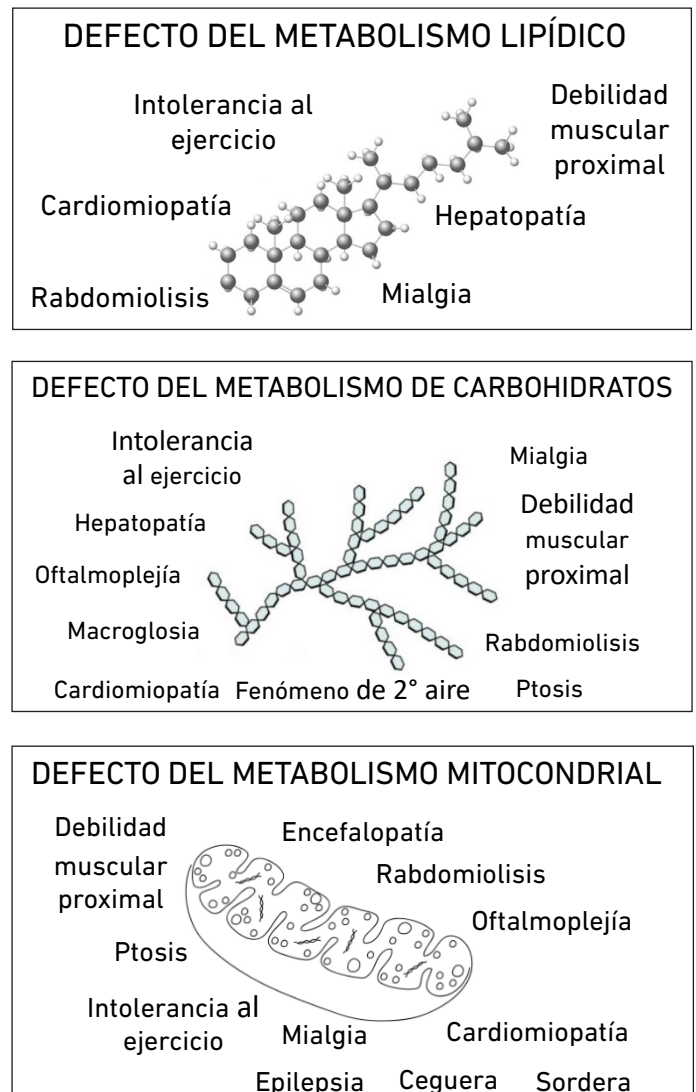


Figura 1: manifestaciones comunes y propias de los defectos metabólicos asociados a miopatías

Los defectos en la glucogenólisis, la glucólisis, la beta oxidación de los ácidos grasos, del ciclo de Krebs y la cadena respiratoria mitocondrial afectan, principalmente, al músculo estriado y cardíaco debido a los mayores requerimientos de energía, en particular, durante el ejercicio. Cuando los defectos enzimáticos son parciales, es decir que no hay ausencia total de la enzima o el transportador específico, muchos de estos errores congénitos del metabolismo se manifiestan en la edad adulta como formas atenuadas o de inicio tardío (8,9).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Si bien el motivo de consulta suele ser en su gran mayoría la presencia de mialgias (con o sin calambres), rigidez y debilidad muscular reversibles e inducidas por ejercicios con el aumento de la enzima creatinfosfokinasa (CPK), existen otras manifestaciones que pueden estar asociadas a etiologías en particular (Figura 1) (3). Cada síntoma, en particular el dolor muscular y la debilidad, debe analizarse minuciosamente por medio del análisis de la cinética de la intolerancia al ejercicio. El momento de aparición de los síntomas debe interrogarse, siendo que presencia de síntomas antes de los 10 minutos o posterior a este tiempo puede ayudar en el diseño de un algoritmo diagnóstico (Figura 2) (10).

Los conceptos de fenómenos de segundo aire y de ausencia de segundo aire son claves en la deficiencia de miofosforilasa (enfermedad de McArdle) y deficiencia de fosfofructoquinasa

(enfermedad de Tarui), respectivamente. Las circunstancias bajo las cuales se desencadenan la rabdomiólisis, el dolor muscular o la debilidad muscular también son importantes a tener en cuenta. Defectos de la betaoxidación (11) y las mitocondriopatías (12) generalmente están relacionados con el ayuno o con factores precipitantes externos (p. ej., fiebre o una enfermedad concomitante), mientras que el ejercicio de alta intensidad es el desencadenante de síntomas en las glucogenosis.

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

Algunas técnicas diagnósticas no específicas, siguen siendo útiles al momento de iniciar la búsqueda diagnóstica. Los niveles de CPK sérica son fisiológicamente variables, incluso en individuos sanos. Los valores normales de CPK sérica (100–300 UI/L según las normas locales) no excluyen por completo el diagnóstico de miopatía metabólica. Por el contrario, no es infrecuente el hallazgo de cifras > a 100.000 UI/L en casos de rabdomiolisis grave. Además de los niveles de CPK, otras determinaciones de laboratorio pueden contribuir en el diagnóstico, por ejemplo, el aumento sostenido del ácido láctico eleva la sospecha de las enfermedades mitocondriales, el incremento de las transaminasas hepáticas se asocia frecuentemente a algunos defectos del metabolismo lipídico, finalmente la hiperuricemia es otro parámetro asociado a las GSD (3).

Los estudios de conducción nerviosa y la electromiografía rara vez contribuyen al diagnóstico en las miopatías

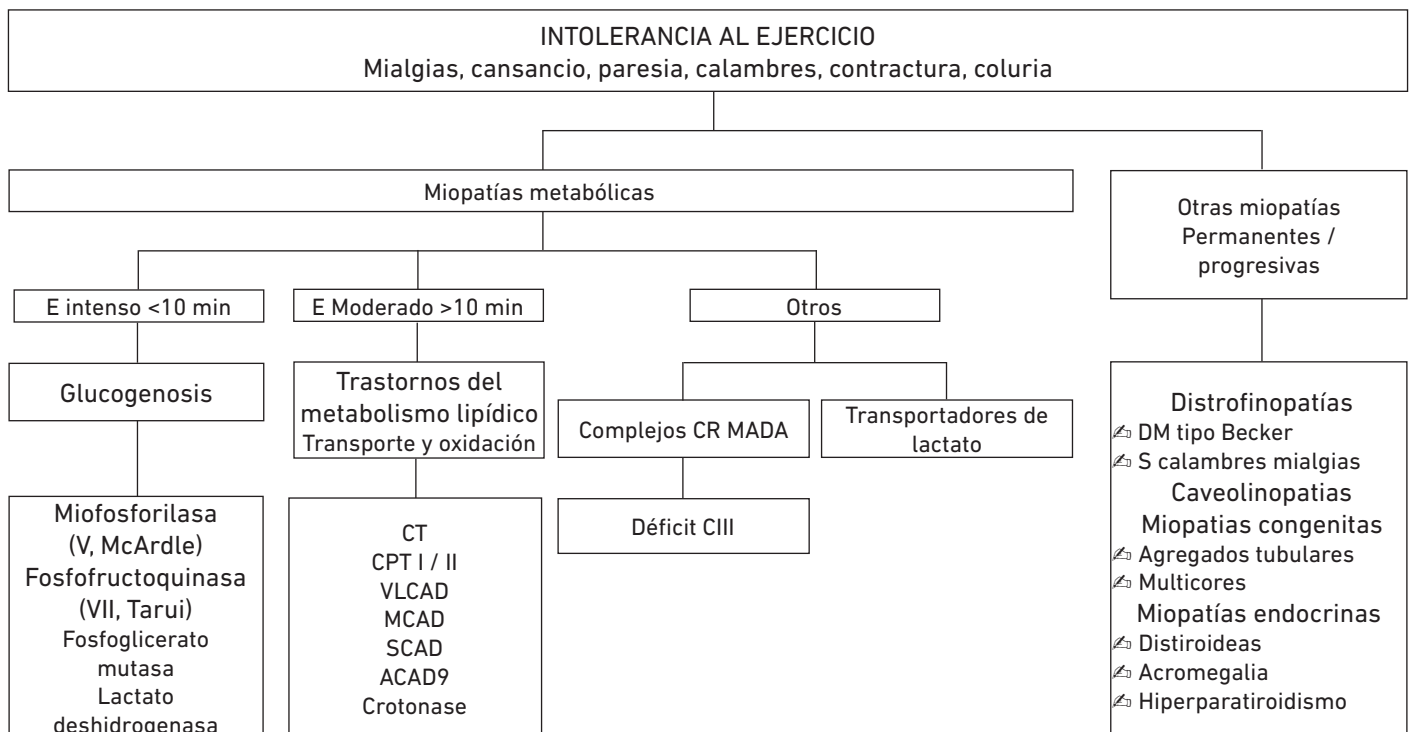


Figura 2: algoritmo diagnóstico según intensidad de ejercicio. CT: deficiencia de traslocasa de Carnitina-Acilcarnitina. CPT I / II: carnitina palmitoil transferasa. VLCAD: deshidrogenasa de acil-coA de cadena muy larga. MCAD: deshidrogenasa de acil-coA de cadena media. SCAD: deshidrogenasa de acil-coA de cadena corta. ACAD9: deshidrogenasa de acil-coA 9. CR: complejos de cadena respiratoria. MADA: mioadenilato deaminasa.

metabólicas. Un patrón miogénico o un patrón normal electromiográfico suele ser característico en estas miopatías. La prueba de isquemia del antebrazo utilizada para explorar GSD generalmente se reemplaza por una prueba simple de agarre manual no isquémica (hand-grip test), durante la cual se evalúan los niveles de lactato y amonio antes, durante y después del ejercicio (13). Las biopsias musculares son cada vez más esporádicas, pero siguen siendo útiles en algunos casos seleccionados, ya que la tinción PAS es particularmente útil en GSD tipo II cuando se asocia al estudio de la actividad fosfatasa ácida. La cuantificación de la actividad de miofosforilasa muscular *in situ* puede ayudar a detectar la enfermedad de McArdle (14). La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN-S) aplicada al músculo comienza a ser evaluada para el diagnóstico en los defectos de beta oxidación y mitocondriopatías, aunque los resultados no han sido concluyentes en la mayoría de las miopatías metabólicas (15).

DESCRIPCIÓN DE LAS MIOPATÍAS METABÓLICAS MÁS FRECUENTES DE PRESENTACIÓN EN ADULTOS

Enfermedad de McArdle

La glucogenosis V, o enfermedad de McArdle, está causada por una mutación en el gen PYGM. Es el resultado de la deficiencia de miofosforilasa, quien cataliza la liberación de glucosa-1-P como primer paso del metabolismo del glucógeno. Es la glucogenosis muscular más frecuente, con una prevalencia en Estados Unidos de 1/100.000 individuos, aunque en un reciente estudio poblacional de pacientes caucásicos con NGS, la prevalencia resultó ser más del doble (16). Clínicamente, se caracteriza por una intolerancia a los ejercicios intensos y breves, con la aparición de cansancio precoz y excesivo, mialgias, calambres y elevación de la CPK (17). En reposo, la mayoría de los pacientes ya presentan una elevación de la CPK. Especialmente en el adulto, se describe el fenómeno *second wind* (o 'de segunda entrada'), consistente en una llamativa mejora de los síntomas al reducir la intensidad del ejercicio o con un breve reposo, y se atribuye al cambio de la fuente energética donde los ácidos grasos comienzan a ser el sustrato principal (18). Los pacientes se suelen diagnosticar a una media de edad de 37 años, aunque los síntomas suelen estar presentes antes de los 15 años en el 87 % (19).

El pronóstico funcional de la enfermedad de McArdle es bueno, siempre que el paciente sepa hacer frente a los episodios de rabdomiólisis que inevitablemente ocurren en su vida. A largo plazo, algunos pacientes presentan algún grado de debilidad muscular residual persistente debido al aumento de la vacuolización dentro de las fibras musculares. La enfermedad de McArdle requiere un enfoque terapéutico global que integre aspectos nutricionales, suplementación y ejercicio. Actualmente se considera que una dieta rica en

carbohidratos tiene efectos beneficiosos en comparación con una dieta rica en proteínas (20). La dieta cetogénica baja en carbohidratos (LCKD), según las experiencias informadas por los pacientes, presenta un resultado positivo, en particular sobre la actividad física, el dolor muscular y fatiga muscular. Los suplementos de creatina en dosis bajas parecen tener beneficios mínimos en algunos pacientes (21). Finalmente, un esquema de ejercicios aeróbicos y regulares puede conducir a adaptaciones fisiológicas que aumentan capacidad oxidativa y de trabajo en los pacientes (22).

Enfermedad de Tarui

La enfermedad de Tarui o glucogenosis VII es una patología autosómica recesiva debida a un déficit de la fosfofructocinasa (FFQ) muscular por mutaciones del gen PFKM. La FFQ constituye una enzima clave en el proceso de glicólisis, ya que se encarga de la conversión de fructosa-6-fosfato a fructosa-1,6-bisfosfato en forma irreversible (23). De esta manera, en la enfermedad de Tarui hay un aporte comprometido de energía a partir de la glucosa, lo cual es crítico en condiciones como el ejercicio. La miopatía se manifiesta como un conjunto de síntomas que abarcan desde debilidad leve hasta intolerancia marcada al ejercicio, con presencia de calambres, disminución de reflejos tendinosos y severa elevación de la CPK con mioglobulinuria (24). También es posible observar ictericia, hiperuricemia, reticulocitosis y aumento de la bilirrubina. No obstante, en algunas personas la evolución y síntomas son atípicos pese a que se detecten las mismas variantes genéticas, lo cual se traduce en una heterogeneidad fenotípica.

Las comidas ricas en carbohidratos pueden exacerbar la intolerancia al ejercicio en los pacientes con enfermedad de Tarui (contrario a lo referido en los pacientes con enfermedad de McArdle), por una parte, porque su condición les impide utilizar la glucosa o el glucógeno en la producción de ATP, y por otra parte porque el aumento de la glucemia en sangre bloquea la disponibilidad de ácidos grasos libres y cetonas que el músculo podría utilizar como fuente de energía. A este bloqueo en el uso de esta fuente alternativa de combustible energético, se la conoce como fenómeno *out of wind* (25). Actualmente no existe un tratamiento específico para la enfermedad de Tarui, pero entre las recomendaciones generales para estos pacientes se encuentran evitar ejercicio físico de alta intensidad (26), así como una dieta alta en aminoácidos de cadena ramificada y suplementación con vitamina B6, con el fin de promover reparación muscular.

Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa II

La deficiencia de CPT II es un trastorno autosómico recesivo de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga (AGCL) que resulta en la incapacidad de los AGCL para ser transportados a través de las membranas mitocondriales. Se conocen tres presentaciones clínicas diferentes de la deficiencia de CPT II: una forma neonatal letal, una forma hepato-cardio-

muscular infantil grave y una forma leve miopática con inicio en la infancia o la edad adulta. La deficiencia muscular de CPT II, causada por mutaciones en el gen CPT2, representa la forma más común de trastornos del metabolismo de los lípidos encontrada en adultos (1). El sistema CPT es basado en la actividad de dos enzimas distintas: CPT I, ubicada en la membrana mitocondrial externa, y CPT II, localizada en la membrana mitocondrial interna, que cataliza la transesterificación de palmitoil carnitina nuevamente en palmitoil-CoA (27). Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de CPT II muscular se caracterizan por episodios de mialgia, debilidad transitoria y, en las formas más agudas, episodios graves de rabdomiólisis con mioglobinuria. Este trastorno se observa en adultos jóvenes expuestos a desencadenantes específicos como el ayuno, el ejercicio moderado y prolongado, una dieta rica en grasas, exposición al frío, anestesia, estrés emocional o fiebre. Entre ataques, evaluación clínica y los niveles de CPK y EMG son normales (3).

Si bien no hay un tratamiento específico para deficiencia de CPT II, existen algunos reportes donde se comparó una dieta rica en grasa vs rica en carbohidratos durante 7 días en pacientes con deficiencia de CPT II y encontró que la dieta rica en carbohidratos mejoró significativamente la capacidad de ejercicio (28). También se ha reportado que en 4 pacientes con déficit de CPT II, la glucosa IV redujo la frecuencia cardíaca y mejoró las puntuaciones de esfuerzo percibido durante el ejercicio. La triheptanoína se ha utilizado principalmente en los trastornos del metabolismo de los lípidos, donde ha mostrado una mejora notable de los síntomas cardíacos y musculares en tres niños con deficiencia de VLCAD y en siete pacientes con deficiencia de CPT II después de la suplementación dietética (29).

Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga

La deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD) es un trastorno recesivo debido a variantes

en el gen ACADVL que resulta en la acumulación tóxica de ácidos grasos de cadena larga y acilcarnitinas de cadena larga (30). La forma LCAD y VLCAD comparten una presentación clínica similar. Las crisis de rabdomiólisis pueden desencadenarse por ejercicio prolongado, fiebre, resfriado o ayuno. El diagnóstico diferencial debe realizarse con CPT II y rabdomiólisis de inicio temprano relacionada con lipina-1. La biopsia muscular muestra una leve acumulación de lípidos, principalmente en fibras tipo 1 en el 30 % de los casos. El análisis bioquímico revela un perfil anormal de acilcarnitinas con aumento de C14:1 predominante. El diagnóstico debe confirmarse mediante la actividad enzimática residual en linfocitos (<12 %) o por medio del análisis molecular del gen ACADVL (31). Actualmente se dispone de un tratamiento específico para la deficiencia de VLCAD, por medio de la implementación de triheptanoína que proporciona a los pacientes ácidos grasos de cadena impar de longitud media que se metabolizan en cetonas C5 y propionil-CoA, apoyando así la producción de glucosa a través de la gluconeogénesis. Se ha informado que la suplementación con aceite de triglicéridos de cadena es eficaz en los trastornos relacionados con VLCAD. Recientemente se han obtenido resultados prometedores alcanzado mediante el enfoque de terapia génica mediada por rAAV9 en ratones (32).

CONCLUSIONES

Las miopatías metabólicas que se manifiestan por crisis reversibles de mialgia, calambres, rigidez muscular, elevación de la CPK y examen neurológico normal entre las crisis. Habitualmente estos pacientes son referidos a servicios de reumatología por sospecha de miopatía inflamatoria. El conocimiento de algoritmos de diagnósticos que han integrado la necesidad de pruebas genéticas desde el inicio, es fundamental entre los reumatólogos, para evitar la solicitud de estudios invasivos como la biopsia muscular o el uso de tratamientos inmunosupresores como prueba terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Berardo A, DiMauro S, Hirano M. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10: 118-26.
2. Merezinskaya N, Fishbein W, Davis J, Foellmer J. Mutations in MCT1 cDNA in patients with symptomatic deficiency in lactate transport. *Muscle Nerve* 2000 Jan;23(1):90-7.
3. Urtizberea J, Severa G, Malfatti E. Metabolic Myopathies in the Era of Next-Generation Sequencing. *Genes (Basel)* 2023 Apr 22;14(5):954.
4. Tarnopolsky, M.A. Metabolic Myopathies. *Contin. Lifelong Learn. Neurol.* 2016;22:1829–1851.
5. Glancy B, Balaban R. Energy metabolism design of the striated muscle cell. *Physiol. Rev.* 2021;101:1561–1607
6. DiMauro S, Lamperti C. Muscle glycogenoses. *Muscle Nerve* 2001;24: 84-99.
7. Das AM, Steuerwald U, Illsinger S. Inborn errors of energy metabolism associated with myopathies. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:1-19.
8. Kruijt N, Bersselaar L, Kamsteeg E, Verbeeck W, Snoeck M, Everaerd D, Abdo W, Jansen D, Erasmus C, Jungbluth H, et al. The etiology of rhabdomyolysis: An interaction between genetic susceptibility and external triggers. *Eur. J. Neurol.* 2021;28:647–659.
9. Lyo S, Miles J, Meisner J, Guelfguat M. Case report: adult-onset manifesting heterozygous glycogen storage disease type IV with dilated cardiomyopathy and absent late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Case Rep.* 2020 May 3;4(3):1-6.
10. Papazian O, Rivas-Chacón R. Miopatías metabólicas. *Rev Neurol* 2013; 57 (Supl 1):S65-S73
11. Haller R, Vissing J. No spontaneous second wind in muscle phosphofructokinase deficiency. *Neurology* 2004;62:82–86
12. Gorman G, Chinnery P, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, Suomalainen A, Thorburn D, Zeviani M, Turnbull D. Mitochondrial diseases. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2016;2:16080.
13. Hogrel J, Laforet P, Ben Yaou R, Chevrot M, Eymard B, Lombes A. A non-ischemic forearm exercise test for the screening of patients with exercise intolerance. *Neurology* 2001;56:1733–1738.
14. Malfatti E, Romero N. Diseases of the skeletal muscle. *Handb. Clin. Neurol.* 2018;145:429–451.
15. Hwang J, Choi C. Use of in vivo magnetic resonance spectroscopy for studying metabolic diseases. *Exp. Mol. Med.* 2015; 47:e139.
16. De Castro M, Johnston J, Biesecker L. Determining the prevalence of McArdle disease from gene frequency by analysis of next-generation sequencing data. *Genet Med* 2015;17:1002-6.
17. Kitaoka Y. McArdle disease and exercise physiology. *Biology* 2014;3:157-66.
18. C, Ameneiros E. Glycogen metabolism in humans. *BBA Clin* 2016; 5: 85-100.
19. Vidal-Sanahuja R, Ortez-González C, Nascimento-Osorio A, Colomer-Oferil J. McArdle's disease in four pediatric patients. Diagnostic algorithm for exercise intolerance. *Rev Neurol* 2022 Sep 16;75(6):129-136.
20. Andersen S, Vissing J. Carbohydrate- and protein-rich diets in McArdle disease: Effects on exercise capacity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2008;79:1359–1363.
21. Quinlivan R, Martinuzzi A, Schoser B. Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014, 2014, CD003458
22. Sheikh A, Vissing J. Exercise therapy for muscle and lower motor neuron diseases. *Acta Myol.* 2019, 38, 215–232.
23. *Informáticas Actual Med.* 2016; 101: (798): 101-108
24. Finsterer J, Stöllberger C, Kopsa W. Neurologic and cardiac progression of glycogenosis type VII over an eight-year period *South Med J.* 2002;95(12):1436-1440.
25. Haller R, Lewis S. Glucose-induced exertional fatigue in muscle phosphofructokinase deficiency. *N Engl J Med.* 1991;324(6):364-369.
26. Chalès G, Coiffier G, Guggenbuhl P. Manifestations ostéoarticulaires des mucopolysaccharidoses et des glyco-génoses. *Rev du Rhum Monogr.* 2011;78(4):254-261.
27. Anichini A, Fanin M, Vianey-Saban C, Cassandrini D, Fiorillo C, Bruno C, et al. Genotype-phenotype correlations in a large series of patients with muscle type CPT II deficiency. *Neurol Res* 2011; 33: 24-32.
28. Pennisi E, Garibaldi M, Antonini G. Lipid Myopathies. *J Clin Med* 2018 23;7(12):472.
29. Kahraman A, Yildiz Y, Gokmen-Ozel H, Kadayifcilar S, Sivri S. Successful management of rhabdomyolysis with triheptanoin in a child with severe long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase (LCHAD) deficiency. *Neuromuscul Disord* 2023 Apr;33(4):315-318.
30. Tein, I. Disorders of fatty acid oxidation. In *Handbook of Clinical Neurology*; Elsevier: New York, NY, USA, 2013; Volume 113:1165–1688.
31. Laforêt P, Acquaviva-Bourdain C, Rigal O, Brivet M, Penisson-Besnier I, Chabrol B, Chaigne D, Boespflug-Tanguy O, Laroche C, Bedat-Millet A, et al. Diagnostic assessment and long-term follow-up of 13 patients with Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A dehydrogenase (VLCAD) deficiency. *Neuromuscul. Disord.* 2009;19:324–329.
32. Keeler A, Conlon T, Walter G, Zeng H, Shaffer S, Dungtao F, Erger K, Cossette T, Tang Q, Mueller C, et al. Long-term correction of very long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency in mice using AAV9 gene therapy. *Mol. Ther.* 2012;20:1131–1138.

Naturaleza: Revisión

Área: Dermatología

Enfermedad autoinmune: Psoriasis

Recibido 14/08/2023

Aceptado 19/09/2023

Psoriasis y hepatitis virales: selección del tratamiento sistémico

Psoriasis and viral hepatitis: systemic treatment selection

Valeria I. Gamburd¹, Paula Bourren².¹Jefa de Residentes de Dermatología.
HGA Dr. Juan A. Fernández.
vale.gamburd@gmail.com²Jefa de la unidad de Dermatología.
HGA Dr. Juan A. Fernández.
bourren.derma@gmail.com

Resumen

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica cuya patogenia se encuentra mediada principalmente por factores inmunológicos. Gran parte de los tratamientos utilizados para su control poseen propiedades inmunosupresoras, lo que adquiere especial relevancia en portadores de hepatitis virales por el riesgo que tienen de reactivación. Asimismo, múltiples terapias tienen efectos adversos hepatotóxicos, lo que limita aún más las opciones terapéuticas en estos pacientes. Se presenta una revisión acerca de la seguridad y las recomendaciones sobre el manejo de las terapias sistémicas más utilizadas para el tratamiento de la psoriasis en pacientes con hepatitis B y C, incluyendo metotrexato, acitretin, ciclosporina, apremilast y agentes biológicos.

Palabras clave: psoriasis, hepatitis virales, hepatitis B, hepatitis C, tratamiento sistémico.

Abstract

Psoriasis is a chronic systemic inflammatory disease mainly mediated by immunologic factors. Most treatments used for disease control have immunosuppressive properties, which is especially relevant in patients with viral hepatitis due to the risk of reactivation. Moreover, multiple therapies have hepatotoxic adverse effects, further limiting therapeutic options in these patients. A review is carried out about the security and recommendations for the management of systemic therapies most used for the treatment of psoriasis in patients with hepatitis B and C, such as methotrexate, acitretin, cyclosporine, apremilast and biologic agents.

Keywords: : psoriasis, viral hepatitis, hepatitis B, hepatitis C, systemic treatment.

Conflicto de intereses:
Las autoras han declarado no poseer
conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:
Dra. Valeria Ivanna Gamburd
Cervino 3356.
1425 Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Argentina.
vale.gamburd@gmail.com



INTRODUCCIÓN

Considerando que existen múltiples opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la psoriasis, es necesario analizar factores propios del paciente, del fármaco en sí y del sistema sanitario para escoger entre ellas. Resulta útil emplear herramientas como la historia clínica y examen físico completos, la clinimetría y la solicitud de estudios complementarios, incluyendo serologías virales, radiografía de tórax, prueba de la tuberculina (PPD), entre otros (1,2).

El análisis exhaustivo previo a prescribir una medicación se debe, en parte, a que determinadas terapias -por sus propiedades inmunosupresoras- deben ser utilizadas con precaución o pueden estar contraindicadas en pacientes con infecciones concomitantes, como hepatitis virales, por el riesgo de sufrir reactivación. El tipo de infección y la clase de droga son los determinantes más importantes para calcularlo e implementar las medidas preventivas correspondientes. Éstas pueden implicar contraindicar la droga, iniciar profilaxis antiviral o instaurar un monitoreo cercano de la función hepática y de la carga viral (3).

Algunos fármacos pueden alterar la función hepática, lo que requiere especial atención en pacientes con psoriasis y hepatitis virales. Se vuelve indispensable evaluar la presencia de otros factores agravantes, como consumo de alcohol, obesidad, diabetes y enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD por sus siglas en inglés), entre otros (4).

HEPATITIS VIRALES

Hepatitis B (HBV)

El agente causal de la hepatitis B es un virus ADN, perteneciente a la familia de los Hepadnavirus (5). A pesar que existe una vacuna contra este patógeno que ofrece una protección del 98-100 %, se estima que 2 billones de individuos están afectados mundialmente y 240 millones portan una infección crónica (3). Estas cifras no aparentan ser diferentes en pacientes con psoriasis (6).

El HBV puede comprometer al hígado en forma aguda o crónica, aunque también existen portadores crónicos del virus sin enfermedad hepática manifiesta (5). Esto último requiere particular atención en pacientes que reciben fármacos inmunosupresores ya que corren riesgo de sufrir reactivación viral.

Su conformación permite que a través de la solicitud de la triple serología -que incluye al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), anticuerpo del núcleo del virus de la hepatitis B (anti-HBc) y al anticuerpo de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBs)-, se pueda diagnosticar una infección aguda, crónica, resuelta u oculta, así como una inmunidad conferida por la vacuna o un estado no infectado-no inmune (7).

Interpretación de los resultados serológicos

Para analizar el estado de infección e inmunidad frente a HBV, es necesario la solicitud de HBsAg, anti-HBc y anti-HBs. Los posibles resultados se exponen en la tabla 1 (8).

El primer escenario se presenta cuando el paciente no se encuentra infectado ni vacunado, donde tanto HBsAg, como anti-HBc y anti-HBs son negativos. Si se posee inmunidad por la vacunación, sólo anti-HBs resulta positivo (8). Se consideran títulos protectores cuando son >10 UI/l (9).

Durante la infección aguda, el primer marcador serológico detectable es HBsAg, al que le sigue la formación de anti-HBc. Este último persiste toda la vida. Si la infección es resuelta, anti-HBs se positiviza, mientras que HBsAg se negativiza (5).

La infección crónica se define cuando el HBsAg persiste positivo por 6 meses o más. Algunos de estos pacientes desarrollan enfermedad hepática progresiva y otros permanecen en estado de portación crónica, determinado por valores de transaminasas normales y mediciones de carga viral HBV DNA <2000 IU/mL (3,5). Serológicamente, hay persistencia de anti-HBc, pero no se producen anti-HBs.

La dificultad en la interpretación se pone de manifiesto cuando HBsAg y anti-HBs son negativos y anti-HBc es po-

Tabla 1: Interpretación de resultados serológicos en HBV.

Estado serológico	Interpretación
HBsAg	Negativo
anti-HBc	Negativo
anti-HBs	Negativo
HBsAg	Negativo
anti-HBc	Negativo
anti-HBs	Positivo
HBsAg	Negativo
anti-HBc	Positivo
anti-HBs	Positivo
HBsAg	Positivo
anti-HBc	Positivo
IgM anti-HBc	Positivo
anti-HBs	Negativo
HBsAg	Positivo
anti-HBc	Positivo
IgM anti-HBc	Negativo
anti-HBs	Negativo
HBsAg	Negativo
anti-HBc	Positivo
anti-HBs	Negativo

Adaptado de Carrascosa JM, Puig L, Romero IB, *et al.* Actualización práctica de las recomendaciones del Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología (GPS) para el tratamiento de la psoriasis con terapia biológica. Parte 2. Manejo de poblaciones especiales, pacientes con comorbilidad y gestión del riesgo. *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113:583-609.

sitivo. Esto se denomina "anticore aislado" y puede deberse a distintas situaciones: una infección pasada resuelta, un anti-HBc falso positivo, una infección aguda en resolución o una infección crónica replicativa de "bajo nivel" con HBsAg negativo (8,10).

Ante este último escenario se corre riesgo de reactivación de la enfermedad. La conducta adecuada consiste en solicitar HBV ADN, el marcador más sensible de replicación viral. Si es positivo, se interpreta como una infección oculta. Mientras que si resulta negativo, se considera que el paciente tiene una infección por HBV resuelta (3). Esta situación es la más frecuente (8).

Reactivación viral de HBV

La reactivación viral de HBV se define como el aumento de la replicación del virus y la reaparición de inflamación necrotizante hepática activa en un portador crónico asintomático o en un paciente que posee una infección oculta (11). Excepcionalmente, esto también puede suceder en casos de infección resuelta (12). El tiempo de reactivación varía entre 2 semanas desde el inicio de la droga hasta 1 año posterior a la suspensión (13).

Para su diagnóstico, se toman en cuenta distintos criterios, según el estado serológico del individuo:

- ✎ En pacientes con HBsAg y anti-HBc positivos, es necesario 1 de los siguientes:
 - ☞ ≥ 2 log (100-veces) de aumento del ADN HBV comparado con los niveles basales.
 - ☞ HBV ADN ≥ 3 log (1000) UI/mL en un paciente con niveles indetectables previos.
- ✎ En pacientes con HBsAg negativo y anti-HBc positivo, además del aumento x3 de las transaminasas o valores 100 UI/l de alanina aminotransferasa (ALT), es necesario 1 de los siguientes:
 - ☞ ADN HBV detectable.
 - ☞ Positivación de HBsAg (3).

Riesgo de reactivación

El riesgo de reactivación del HBV en pacientes que se someten a terapias inmunosupresoras o quimioterapia es del 20-50% (11). Se encuentra relacionado principalmente con el fármaco utilizado y con el estado serológico del paciente, siendo mayor en aquellos con HBsAg, HBeAg y anti-HBc positivos. En contraparte, el uso de profilaxis antiviral lo disminuye significativamente (14,15).

La estratificación del riesgo resulta útil para definir si se debe instaurar un tratamiento

profiláctico, evitar administrar el fármaco o planificar un seguimiento estricto del paciente. La Asociación Americana de Gastroenterología (AGA), teniendo en cuenta el estado serológico del paciente y la droga inmunosupresora, propone 3 niveles de riesgo de reactivación de la hepatitis B: alto, cuando es mayor o igual al 10%, medio de 1-10% y bajo <1% (tabla 2). Asimismo, sugiere seguir un algoritmo de acción, expuesto en la figura 1 (3). En todos los casos será necesario el manejo interdisciplinario del paciente.

Vacunación

Se trata de una vacuna recombinante inactivada, la cual ha demostrado ser segura para utilizar en huéspedes inmunocomprometidos. Puede administrarse simultáneamente con otras vacunas del calendario nacional sin presentar interferencias entre sí (16).

Tabla 2: Riesgo de reactivación de hepatitis B con drogas utilizadas en psoriasis.

Estado serológico del paciente	Riesgo de reactivación	Drogas
HBsAg positivo	Alto ($\geq 10\%$)	Anti-TNF- α , ustekinumab
	Moderado (1-10%)	Ciclosporina
	Bajo (<1%)	Metotrexato, acitretin, apremilast
Anti-HBc positivo	Desconocido	Anti IL-17, anti IL-23
	Alto ($\geq 10\%$)	Anti-TNF- α , ustekinumab, ciclosporina
	Moderado (1-10%)	Metotrexato, acitretin, apremilast
HBsAg negativo	Bajo (<1%)	Metotrexato, acitretin, apremilast
	Desconocido	Anti IL-17, anti IL-23
	Desconocido	Anti IL-17, anti IL-23

Adaptado de Piaserico S, Messina F. Managing Psoriasis in Patients with HBV or HCV Infection: Practical Considerations. Am J Clin Dermatol. 2019;20(6):829-845.

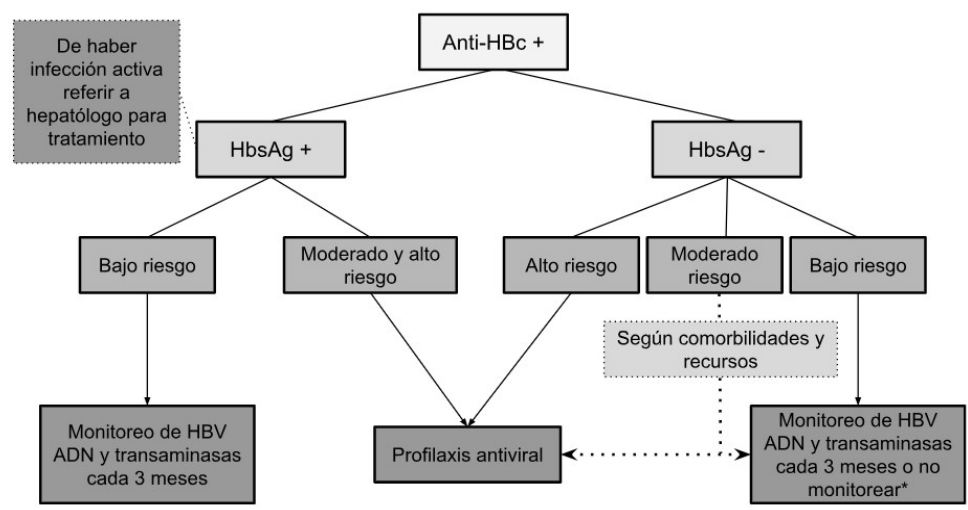


Figura 1: Algoritmo de acción según el riesgo de reactivación de HBV. Pie de figura: Adaptado de Piaserico S, Messina F. Managing Psoriasis in Patients with HBV or HCV Infection: Practical Considerations. Am J Clin Dermatol. 2019; 20(6):829-845. * En caso de utilizar acitretin o apremilast se puede optar por no monitorear

La inmunogenicidad de este tipo de vacunas estaría preservada durante el uso de terapias biológicas, mientras que con otras drogas, como el metotrexato y la ciclosporina, se observa una respuesta inmune humoral subóptima. Esto se debe a que reducen la producción de anticuerpos y por consiguiente, los títulos en respuesta a la vacuna son menores (17).

Se sugiere administrar la primera dosis de la vacuna 2 semanas previas al inicio de la medicación sistémica, y completar la inmunización con un esquema rápido o ultrarrápido en el curso del tratamiento (3,18).

Hepatitis C (HCV)

El agente causal de la hepatitis C es un virus ARN monocatenario, perteneciente a la familia *Flaviviridae* (5). Se estima que 71 millones de personas en el mundo tienen hepatitis C crónica (3). La prevalencia sería mayor en pacientes con psoriasis, en donde no sólo es considerada un gatillo infeccioso en aquellos predispuestos, sino que cumpliría un rol en el mantenimiento y amplificación de las vías inflamatorias involucradas (19).

Alrededor del 85 % de los pacientes infectados desarrollan una hepatitis crónica, de los cuales entre 5-25 % progresan a una etapa de cirrosis a los 10 años (11). A diferencia de la hepatitis B, no hay una vacuna disponible en la actualidad.

El diagnóstico se realiza a través de la serología anti-HCV. De ser positiva, se procede a medir los niveles de ARN HCV para confirmar infección crónica debido a que aproximadamente el 15 % de los pacientes resuelven la infección sin necesidad de tratamiento y mantienen la serología positiva (3).

En la actualidad, se cuenta con medicamentos altamente efectivos y con un excelente perfil de seguridad para el tratamiento de la hepatitis C. Los mismos son de indicación universal cuando el ARN-HCV por estudio de PCR resulta positivo (9).

Reactivación de hepatitis C

A diferencia de la hepatitis B, la reactivación de HCV por el uso de fármacos inmunosupresores es infrecuente (3). Sin embargo, la morbilidad y mortalidad que conllevan son similares.

Se define como un aumento de la carga viral de al menos 1 log₁₀ UI/mL sobre el basal (20). Esto puede cursar de forma asintomática o con aumento de las transaminasas x 3 o más. Incluso, se registraron casos de falla hepática severa (11).

TERAPIAS SISTÉMICAS EN PACIENTES CON HEPATITIS VIRALES

En todos los casos, la elección del tratamiento y su respectivo seguimiento, deben ser abordados de forma interdisciplinaria (2).

Metotrexato

El metotrexato requiere especial cuidado en pacientes con hepatitis virales ya que además de ser un fármaco inmunosupresor puede generar hepatotoxicidad. Esto puede manifestarse con cuadros de distinta severidad, que van desde un aumento transitorio de transaminasas a riesgo de fibrosis y cirrosis hepática. Dichos efectos adversos se consideran dosis dependientes (3).

Sin embargo, en un reciente metaanálisis no se encontró asociación entre la dosis acumulada de metotrexato y el riesgo de hepatotoxicidad crónica. Los autores concluyeron que los casos documentados de fibrosis hepática avanzada y cirrosis podían atribuirse a NAFLD y que el impacto del metotrexato sobre la función hepática sería principalmente agudo. De todas formas, utilizarlo en pacientes con fibrosis o cirrosis hepática preexistente puede producir complicaciones serias por lo que en dichos casos su uso está contraindicado (3,21).

En pacientes portadores de HBV la conducta a seguir varía entre las guías consultadas. Según AGA, el uso de metotrexato en quienes poseen HBsAg negativo y anti-HBc positivo aparenta ser seguro, con bajo riesgo de reactivación. Se sugiere seguimiento estricto de valores de carga viral y dosaje de enzimas hepáticas cada 3 meses. Por el contrario, múltiples guías dermatológicas lo mencionan como una contraindicación relativa (3).

En individuos con HBsAg y anti-HBc positivos, existen menos investigaciones. Mientras que AGA sugiere una conducta similar al perfil serológico anterior por considerarlo de bajo riesgo de reactivación, para la mayoría de las guías esto representa una contraindicación absoluta para su uso (3).

En pacientes con HCV el riesgo de reactivación parecería ser relativamente bajo. Sin embargo, como el metotrexato podría inducir fibrosis hepática, complicación frecuente de las hepatitis C crónicas, se prefieren drogas alternativas. La mayoría de las guías lo contraindican (3).

Acitretin

A diferencia de la mayoría de las drogas sistémicas utilizadas en psoriasis -que son inmunosupresoras-, el acitretin actúa normalizando la proliferación, diferenciación y queratinización de las células epidérmicas, por lo que se considera de bajo riesgo de reactivación de infecciones crónicas (1,3).

No obstante, se puede observar como efecto adverso a la medicación en un tercio de los pacientes alteraciones en las transaminasas que suelen ser transitorias y reversibles. No se halló asociación entre dosis acumuladas de acitretin y fibrosis o cirrosis hepática (22).

Por este motivo, en portadores asintomáticos de HBV y HCV su uso se considera una contraindicación relativa, que toma carácter de absoluta en los casos de consumo de alcohol, obesidad y diabetes, ya que exacerban los efectos hepatotóxicos de la droga (3). Lo mismo aplica para pacientes con enfermedad hepática crónica ya establecida (22).

En caso de utilizarlo, resulta suficiente monitorear los valores de las enzimas hepáticas cada 3 meses (3,22).

Ciclosporina

A pesar de que la ciclosporina sería beneficiosa en pacientes con hepatitis virales ya que inhibe la replicación viral de HBV y HCV, se debe tener precaución porque es un potente inmunosupresor (3,23).

Mientras que algunas guías la contraindican en portadores de HBV, otras establecen que el riesgo de reactivación es moderado y recomiendan que los pacientes con HBsAg y anti-HBc sean considerados candidatos a terapia anti-HBV profiláctica y controles de carga viral cada 3 meses (3,23). No hay recomendaciones claras respecto de la estrategia de seguimiento en quienes poseen HBsAg negativo y anti-HBc positivo (3,23,24).

En HCV los estudios son escasos. Debe ser utilizada con precaución, con monitoreo de la función hepática y carga viral (3).

Apremilast

El apremilast modula los niveles de citoquinas antiinflamatorias y regula las vías inmunológicas mediadas por linfocitos T helper 1, T helper 17 y del interferón tipo 1 sin tener un efecto inmunosupresor potente (4). Esto representa una de sus características más importantes ya que le confiere un buen perfil de seguridad en lo que respecta a infecciones recurrentes, crónicas o activas (25). Tampoco presenta efectos hepatotóxicos y, en contraparte, tendría efectos potencialmente benéficos al actuar como anti-fibrótico (3).

Su uso en pacientes con hepatitis se considera seguro, con bajo riesgo de reactivación, por lo que no requiere administración de terapia antiviral profiláctica y podría optarse por no monitorear los valores de carga viral (3).

Anti-TNF- α (infiximab, etanercept, adalimumab y certolizumab)

El TNF- α participa inhibiendo la replicación viral de HBV, por lo que bloquearlo sería contraproducente (3,26,27). Adicionalmente, como los anti-TNF- α , en especial infiximab, se asocian a hepatotoxicidad, deberían elegirse cuando se agotaron otras alternativas terapéuticas. Etanercept y adalimumab parecen ser las opciones más seguras dentro de este grupo (3).

En pacientes con hepatitis B activa no se debería indicar biológicos. Cuando se trata de portadores crónicos asintomáticos, su uso es controversial por el alto riesgo de reactivación. Algunos autores recomiendan realizar profilaxis antiviral desde 2 a 4 semanas previas al inicio del anti-TNF- α y mantenerlo por 6-12 meses luego de su suspensión (3,26,27).

En quienes presentan HBsAg negativo y anti-HBc positivo, el riesgo de reactivación se considera moderado y debe medirse ADN HBV. Si es detectable, se indica terapia antiviral profiláctica. De ser negativo, se sugiere monitoreo cada 3 meses de valores de transaminasas y carga viral por al menos 6-12 meses posteriores a la finalización del tratamiento. Esta estrategia de seguimiento también se propone en pacientes con anti-HBs positivo (3,26,27).

El riesgo de reactivación del HCV con el uso de inhibidores de TNF- α , especialmente etanercept, sería mínimo (3). Se ha probado su uso como adyuvante de interferón y ribavirina para el tratamiento de la HCV, con mayor disminución de ARN HCV y regresión de la fibrosis hepática que con el placebo (8). Se consideran seguros y los pacientes pueden recibirlos (28). Debido a los escasos datos, se sugiere tener precaución y medir los niveles de transaminasas y carga viral cada 3 meses (3,26,27).

Existen reportes esporádicos de casos que asocian a los anti-TNF- α con progresión a carcinoma hepatocelular en pacientes con HCV (19).

Inhibidores de IL-12/23 (ustekinumab)

La IL-12 jugaría un rol importante en la respuesta inmune frente a virus hepatotropos por lo que bloquearla resultaría desfavorable en estos pacientes. En contraparte, inhibir la IL-23 sería beneficioso porque induce un aumento de IL-17, quien participa en mecanismos de desarrollo de fibrosis hepática (3,29).

La evidencia sobre su uso en pacientes con HBV es escasa. Se considera que presentan un riesgo de reactivación comparable a los anti-TNF- α y se aconseja un manejo similar (3,26).

Con respecto a HCV, la experiencia también es restringida (3). Según la guía publicada por American Academy of

Dermatology-National Psoriasis Foundation (AAD-NPF), puede contemplarse su uso con seguimiento interdisciplinario (28).

Anti IL-17 (secukinumab e ixekizumab)

Podrían tener un efecto beneficioso en portadores de hepatitis virales por el rol que cumple la IL-17 sobre los mecanismos de desarrollo de fibrosis hepática (3). Al momento, no se han registrado episodios de reactivación con Ixekizumab (8).

En pacientes con HBV, la Sociedad Argentina de Dermatología (SAD) prefiere el uso de inhibidores de IL-17 por encima de los anti-TNF- α o ustekinumab (3). A pesar de que su uso sería seguro, se desconoce el riesgo exacto que poseen de reactivación viral por lo que se recomienda un manejo similar a los anti-TNF- α (3,26,30).

Los estudios son escasos en portadores de HCV y no resultan suficientes para determinar su perfil de seguridad. Según la guía AAD-NPF, pueden recibirlos con manejo interdisciplinario (28).

Anti IL-23 (guselkumab y risankizumab)

Se podría especular que el riesgo de reactivación es similar o incluso menor a ustekinumab ya que los inhibidores de IL-23 preservan los niveles de IL-12, molécula que participa en la defensa inmune frente a virus hepatotropos (3). Sin embargo, faltan estudios para determinar de forma fehaciente su seguridad. Al momento, no se han reportado casos de reactivación con guselkumab ni risankizumab (8). La SAD los recomienda como terapias de segunda línea en pacientes con hepatitis B (1).

CONCLUSIÓN

Los pacientes con psoriasis y hepatitis virales representan un reto terapéutico ya que gran parte de los tratamientos poseen eventos adversos hepatotóxicos y/o efectos inmunosupresores. El trabajo interdisciplinario resulta fundamental para elegir la medicación óptima a indicar y definir el seguimiento basado en el riesgo de reactivación, potencial hepatotóxico y grado de daño hepático en aquellos infectados.

Los pacientes con una infección activa por HBV deben ser referidos a un hepatólogo antes de iniciar un tratamiento sistémico. En aquellos con anti-HBc positivo y HBsAg negativo, previo a la toma de una decisión terapéutica es primordial descartar una infección oculta mediante solicitud de ADN HBV. Si resulta negativo, puede acordarse iniciar un tratamiento. Se prefiere el uso de acitretin, apremilast, ustekinumab o inhibidores de la IL-17 o IL-23, con sus respectivos controles. El uso de metotrexato y ciclosporina es controvertido.

El seguimiento interdisciplinario del paciente permite que la terapia sistémica en pacientes con psoriasis e infección por HCV pueda llevarse a cabo. La existencia en la actualidad de un tratamiento curativo de la infección por HCV es alentador. Se prefiere el uso de anti-TNF- α , principalmente etanercept, con seguimiento estricto. Los inhibidores de IL-17 e IL-23 y apremilast tendrían un perfil de seguridad favorable. El uso de ustekinumab es controversial. Con respecto a terapias convencionales, se podría utilizar acitretin o ciclosporina con monitoreo y precaución, mientras que el metotrexato está contraindicado.

Es importante recalcar, que a pesar de los considerables avances en nuevas terapias biológicas para el tratamiento de la psoriasis, poco se sabe de su seguridad en los individuos infectados con hepatitis virales. Resulta evidente la necesidad de realizar estudios con alto nivel de evidencia que los incluyan.

BIBLIOGRAFÍA

- Lavieri A, Acevedo A, Baccharini E, Crespo MA, Filgueira MS, et al. Consenso Nacional de Psoriasis. [Guía de Tratamiento]. Sociedad Argentina de Dermatología. 2022; última actualización 2022. Disponible en: <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2022/08/CONSENSO-NACIONAL-PSORIASIS-web.pdf>
- Nast A, Smith C, Spuls PI, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris—Part 2: specific clinical and comorbid situations. *JEADV*. 2021; 35, 281–317.
- Piaserico S, Messina F. Managing Psoriasis in Patients with HBV or HCV Infection: Practical Considerations. *Am J Clin Dermatol*. 2019; 20(6):829-845.
- Menter A, Gelfand JM, Connor C, Armstrong AW, Cordoro KM, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic non-biologic therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82(6):1445-1486.
- Laube GE, Palmieri OJ. Hepatitis virales, en Palmieri OJ. Compendio de infectología. 1a ed. Buenos aires: Editorial Atlante; 2014: 139-145.
- Kanada KN, Schupp CW, Armstrong AW. Association between psoriasis and viral infections in the United States: focusing on hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27(10):1312-6.
- Connors EE, Panagiotakopoulos L, Hofmeister MG, et al. Screening and Testing for Hepatitis B Virus Infection: CDC Recommendations — United States, 2023. *MMWR Recomm Rep* 2023;72(No. RR-1):1–25.
- Carrascosa JM, Puig L, Romero IB, et al. Actualización práctica de las recomendaciones del Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología (GPS) para el tratamiento de la psoriasis con terapia biológica. Parte 2 «Manejo de poblaciones especiales, pacientes con comorbilidad y gestión del riesgo». *Actas Dermosifiliogr*. 2022; 113, 583-609.
- Hepatitis Virales, Guía para el diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de las hepatitis B y C. Ministerio de salud Argentina. Argentina, 2021.
- Otero W, Parga J, Gastelbondo J. Serología del virus de la hepatitis B: para múltiples escenarios, múltiples exámenes. *Revista Colombiana De Gastroenterología*. 2018, 33(4), 411–422.
- Bojito-Marrero L, Pysopoulos N. Hepatitis B and Hepatitis C Reactivation in the Biologic Era. *J Clin Transl Hepatol*. 2014; 2(4): 240–246.
- Alvarez Suárez B, de la Revilla Negro J, Ruiz Antoran B, et al. Reactivación de la hepatitis B y su impacto clínico actual. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010; 102(9).
- Ogawa E, Wei MT, Nguyen MH. Hepatitis B Virus Reactivation Potentiated by Biologics. *Infect Dis Clin North Am*. 2020;34(2):341-358.
- Wang X, Zhang M, Chen Y, et al. Risk for Hepatitis B Virus Reactivation in Patients with Psoriasis Treated with Biological Agents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022; 12(3): 655–670.
- Chularojanamontri L, Nimanong S, Wongpraparut C, et al. Impact of long-term systemic treatment for psoriasis on liver disease in psoriasis patients with coexisting hepatitis B virus infection. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14008.
- Rubin LG1, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014 ;58(3):e44-100.
- Chiricozzi A, Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G. Immune Response to Vaccination in Patients with Psoriasis Treated with Systemic Therapies. *Vaccines (Basel)*. 2020; 8(4):769.
- Guía de Hepatitis B. Sociedad Argentina de Hepatología. Argentina, 2021. Disponible en: <https://www.aaeeh.org.ar/es/attachment/show/80>
- Fiore M, Leone S, Enrico Maraolo A, et al. Liver Illness and Psoriatic Patients. *Biomed Res Int*. 2018;2018:3140983
- Kaya A, Kaya SY. Definition of HCV Reactivation [Letter]. *Int Med Case Rep J*. 2021; 14: 739–740.
- Di Martino V, Verhoeven DW, Verhoeven F, Aubin F, Avouac J, et al. Busting the myth of methotrexate chronic hepatotoxicity. *Nat Rev Rheumatol*. 2023; 19(2):96-110.
- Carretero G, Ribera M, Belinchón I, Carrascosa JM, Puig LI, et al. Guidelines for the Use of Acitretin in Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2013; 104(7):598-616.
- Glowacka P, Rudnicka L, Warszawik-Hendzel O, Sikora M, Goldust M, et al. The Antiviral Properties of Cyclosporine. Focus on Coronavirus, Hepatitis C Virus, Influenza Virus, and Human Immunodeficiency Virus Infections. *Biology (Basel)*. 2020; 9(8): 192.
- Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Focus on special populations and chronic infections. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(1):43-53.
- Torre Alonso JC, Almodóvar González R, Montilla Morales C, Sanz J, Díaz González F, et al. Expert recommendations for the use of apremilast in psoriatic arthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2023 Jan;19:34-44.
- Plachouri KM, Georgiou S. Special aspects of biologics treatment in psoriasis: management in pregnancy, lactation, surgery, renal impairment, hepatitis and tuberculosis. *J Dermatolog Treat*. 2019 Nov;30(7):668-673.
- Cannizzaro MV, Franceschini C, Esposito M, et al. Hepatitis B reactivation in psoriasis patients treated with anti-TNF agents: prevention and management. *Psoriasis (Auckl)*. 2017; 7: 35–40.
- Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(4): 1029-1072.
- Chiu HY, Chen CH, Wu MS, et al. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *Br J Dermatol*. 2013;169(6):1295-303.
- Chiu HY, Hui RY, Huang YH, et al. Safety Profile of Secukinumab in Treatment of Patients with Psoriasis and Concurrent Hepatitis B or C: A Multicentric Prospective Cohort Study. *Acta Derm Venereol*. 2018; 10:98(9):829-834.

Naturaleza: Informe de caso

Área: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Enfermedad autoinmune: Fascitis eosinofílica

Recibido 08/09/2023

Aceptado 29/09/2023

Fascitis eosinofílica: una causa infrecuente de induración cutánea

Eosinophilic fasciitis: an uncommon cause of skin induration

Sofía Ornella¹, Máximo Cosentino¹, Carmen L. Morales²,
Juan Antuel Aracil², Claudia Pena¹, Mercedes García¹.

¹Servicio de Reumatología
sofii.ornella@gmail.com
maxic_330@hotmail.com
claudiaepena@gmail.com
mercedesgarcia16@gmail.com
²Servicio de Anatomía Patológica.
antuelaracil@hotmail.com
HIGA General José de San Martín.
Av. 1 y 70. B1900 La Plata.
Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La fascitis eosinofílica es una enfermedad rara del tejido conectivo caracterizada por fibrosis de la piel y tejidos subcutáneos con engrosamiento significativo de la fascia. El rasgo característico en las pruebas de laboratorio es la eosinofilia en sangre periférica, pero no siempre está presente. El diagnóstico final se confirma mediante un examen histopatológico. En el tratamiento de la enfermedad se utilizan corticosteroides y/o fármacos inmunosupresores como metotrexato. Presentamos el caso de una paciente con diagnóstico de fascitis eosinofílica con compromiso cutáneo extenso, con buena respuesta al tratamiento inmunosupresor.

Palabras clave: fasciitis eosinofílica, eosinofilia

Abstract

Eosinophilic fasciitis is a rare connective tissue disease characterized by fibrosis of the skin and subcutaneous tissues with significant thickening of fascia. Characteristic feature in laboratory tests is peripheral blood eosinophilia, but it is not always present. Final diagnosis is confirmed by histopathological examination. In treatment of the disease corticosteroids and/or immunosuppressive drugs are used as methotrexate. We present the case of a patient diagnosed with eosinophilic fasciitis with extensive skin involvement, with a good response to immunosuppressive treatment.

Keywords: : eosinophilic fasciitis, eosinophilia

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

CORRESPONDENCIA:

Dra. Sofía Ornella
Calle 1, N.º 1791. 1900 La Plata,
Prov. de Buenos Aires, Argentina.
sofii.ornella@gmail.com



INTRODUCCIÓN

La fascitis eosinofílica (FE) es una enfermedad rara del tejido conectivo de etiología y patogénesis poco conocidas. Inicialmente se caracteriza por la presencia de eritema y edema con fóvea en extremidades o tronco; y posteriormente por engrosamiento de la fascia subcutánea. En el laboratorio destacan la eosinofilia periférica e hipergammaglobulinemia y la presencia de fascitis difusa en la histología (1). Su debut puede ocurrir desde la niñez hasta la edad avanzada, pero suele presentarse más comúnmente entre los 40-50 años de edad, con igual proporción entre hombres y mujeres. No se ha establecido aún la relación con la etnia y los antecedentes familiares para su desarrollo (2).

Fue descrita en 1974 por Shulman como "fascitis difusa con eosinofilia" a partir de dos pacientes con induración cutánea a nivel de las extremidades con contractura articular secundaria. La histología de los tejidos afectados mostró engrosamiento de la fascia e infiltración de células inflamatorias con linfocitos y células plasmáticas, asociado a eosinofilia periférica pero sin infiltración de eosinófilos en el tejido (3). En 1975, Rodnan informó sobre casos similares, proponiendo el nombre de "fascitis eosinofílica" debido a la presencia de eosinofilia periférica e infiltración eosinofílica en los tejidos. Actualmente se ha establecido que, dependiendo de la etapa de la enfermedad, estos hallazgos pueden o no estar presentes (4).

Presentamos el caso clínico de una paciente atendida en el consultorio de Reumatología del Hospital San Martín de La Plata a quien se le realizó diagnóstico de FE.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 48 años, oriunda de la ciudad de La Plata, sin hábitos tóxicos ni antecedentes personales o familiares de relevancia.

Refirió comenzar un mes y medio antes de la consulta con un cuadro caracterizado por fatiga muscular, mialgias y edema en miembros inferiores, progresando a tirantez e induración cutánea generalizada.

Al examen físico se objetivó induración cutánea con aspecto en "piel de naranja" a predominio de la región proximal de miembros superiores, abdomen, espalda y muslos (figura 1), que le condicionaba limitación en la flexión de ambas rodillas. También presentaba edema en tercio distal de miembros inferiores con fóvea, sin cambios en el color ni temperatura de la piel. No se objetivaron otros signos sugestivos de enfermedad autoinmune sistémica.

En el laboratorio presentaba: leucocitos 12.300/mm³ (eosinófilos 17 % - valor absoluto: 2091/mm³), hematocrito 40 %, hemoglobina 12.7 mg/dl, transaminasa glutámico



Figura 1. Compromiso cutáneo al inicio. Tirantez e induración cutánea con aspecto en "piel de naranja" en extremo proximal de ambos miembros superiores

oxalacética (TGO) 13 UI/l, alanino aminotransferasa (TGP) 22 UI/l, fosfatasa alcalina 192 UI/l, proteínas totales 65 g/l, albúmina 38 g/l con función renal y tiroidea normal. Las serologías para virus de inmunodeficiencia humana (VIH), sífilis, virus de hepatitis B y C (VHB y VHC) fueron negativas.

Ante la forma de presentación del cuadro clínico y la hipereosinofilia en sangre periférica, el diagnóstico presuntivo inicial fue el de FE, planteándose como diagnósticos diferenciales la morfea, esclerosis sistémica y/o un trastorno oncohematológico asociado a hipereosinofilia.

Para poder arribar a un diagnóstico final se solicitaron exámenes complementarios que incluyeron: reactantes de fase aguda, extendido de sangre periférica con evaluación hematológica, proteinograma electroforético (PE), perfil inmunológico, ecografía de partes blandas, resonancia magnética (RMN) de miembros superiores con contraste intravenoso e interconsulta con el servicio de Dermatología para valorar la realización de una biopsia cutánea profunda. Además se indicó completar esquema de vacunación y prueba de Mantoux, la cual posteriormente fue negativa.

Los resultados presentaron velocidad de sedimentación globular (VSG) de 45 mm/hs y proteína C reactiva (PCR) de 16.9 mg/l, con PE sin alteraciones, perfil inmunológico normal (ANA, dsDNA), anti-SM, anti-U1RNP, anti-SSa/RO, anti-SSb/LA, ANCA-c, ANCA-p, anti-Topoisomerasa I, anti-CENP, factor reumatoide) y complemento con la fracción C3

y C4. También se realizó un estudio hematológico periférico que demostró la persistencia de hiper eosinofilia sin identificación de células atípicas.

La ecografía de partes blandas evidenció importante edema y engrosamiento de fascias musculares en bíceps braquial y músculo braquial, aductor largo y cuádriceps. Este estudio se complementó con una RMN de miembros superiores (Figura 2).

La histopatología de la biopsia de piel y fascia reveló a nivel de dermis reticular y tejido celular subcutáneo un proceso inflamatorio crónico linfomonocitario y focos de eosinófilos, junto a edema intersticial. Asimismo la fascia evidenció fibrosis con proliferación y tumefacción de fibras colágenas (Figura 3). Con estos resultados se arribó al diagnóstico de FE y comenzó tratamiento inmunosupresor con pulsos de metilprednisolona a una dosis de 500 mg por día durante 3 días consecutivos, seguidos de meprednisona 40 mg por día en pauta de descenso, logrando una mejoría parcial al cabo de 2 meses. Frente a la extensión del compromiso y la parcialidad de la respuesta, se asoció metotrexato (MTX) 25 mg/semanal subcutáneo e hidroxicloroquina (HCQ) 300 mg/día, con buenos resultados luego de 6 meses de tratamiento, logrando bajar los esteroides a 8 mg/día. También se logró la normalización de los reactantes de fase aguda

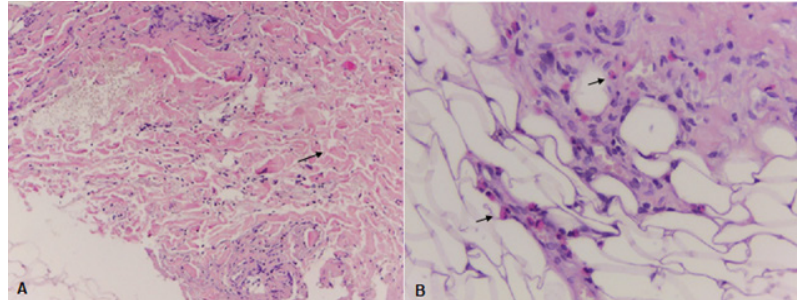


Fig. 3. Histopatología. A. Engrosamiento de la fascia (flecha) junto a infiltrado inflamatorio crónico compuesto por linfocitos y escasos eosinófilos (Hematoxilina-eosina 10X). B. Tejido fibroadiposo con infiltrado inflamatorio de linfocitos y eosinófilos (flechas). (Hematoxilina-eosina. 40X).

(VSG 2 mm/hs PCR 4 mg/dl) y de los eosinófilos en sangre periférica (98/mm³) y la reducción de la tirantez, la inducción y el aspecto de "piel de naranja" (Figura 4).

DISCUSIÓN

Presentamos el caso de una paciente con diagnóstico de FE realizado en una etapa temprana de la enfermedad, con compromiso cutáneo extenso. Los resultados de los estudios complementarios respaldaron el diagnóstico, cumpliendo de esta manera con los criterios diagnósticos propuestos en 2017 por Jinnin *et al.* (5).

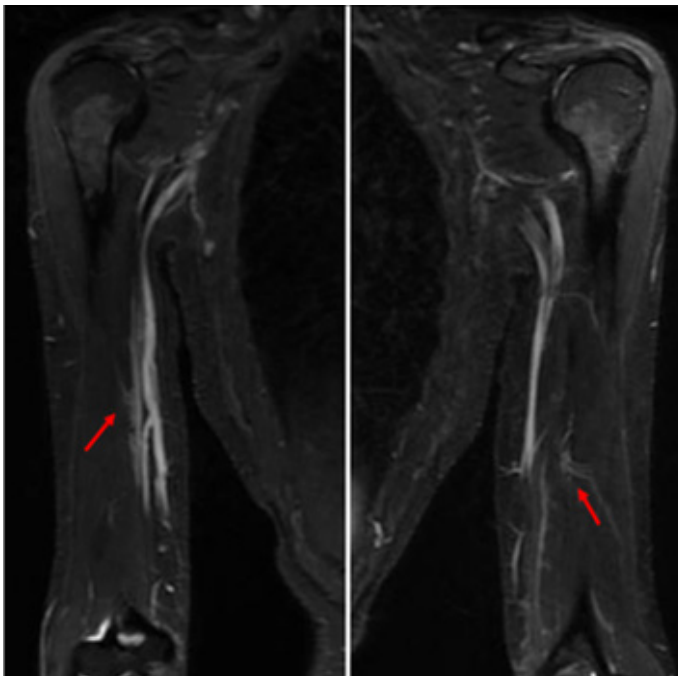


Figura 2. Resonancia magnética de miembros superiores. A. Brazo derecho: signos de edema perifascia braquial adyacente a músculo tríceps, con captación de contraste. B. Brazo izquierdo: modificaciones en los planos anatómicos del tejido celular subcutáneo de la cara interna del tercio medio del brazo. Signos de edema perifascial braquial superficial del brazo con captación de contraste. En ambas imágenes se observa una leve captación de los tractos fibrosos del tejido celular subcutáneo adyacente



Fig. 4. Evaluación posterior al tratamiento inmunosupresor. Mejoría de la induración de la piel y del aspecto en "piel de naranja" en extremo proximal de miembros superiores

La FE es conocida como una patología rara del tejido conectivo, que se caracteriza por inflamación aguda o subaguda de la fascia profunda y el tejido conectivo adyacente. El inicio puede estar caracterizado por pérdida de peso (26 %), astenia (38 %) y mialgias (67 %). Este último síntoma se encontraba presente y muy marcado en nuestra paciente. Al momento del diagnóstico, el compromiso cutáneo puede verse en el 90 % de los casos, incluyendo edema con fovea, induración y aspecto de "piel de naranja" con hiperpigmentación. Inicialmente, la hinchazón y la rigidez pueden afectar las extremidades distales antes de evolucionar a la induración. Las zonas más frecuentemente involucradas son las extremidades superiores (88 %) e inferiores (70 %), y menos frecuentes, otros sitios como el cuello (6-18 %) y el tronco (17-32 %).

Descripción y localización del compromiso cutáneo que concuerdan con los hallazgos de la paciente. Con cierta frecuencia se ha detectado artritis en el 40 % de los pacientes y contracturas articulares durante la enfermedad avanzada debido a la induración cutánea, produciendo limitación en la movilidad en el 50-56 % de los casos (6,7).

La fisiopatogenia de la enfermedad aún se desconoce, aunque se presume que un mecanismo autoinmune está involucrado, iniciado por diversos factores que logran identificarse entre 30-40 % de los casos (8). Se destacan: ejercicio intenso, enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, cirrosis biliar primaria, enfermedad tiroidea), fármacos (estatinas, heparina, fenitoína, inhibidores del checkpoint y anti-TNF), trastornos hematológicos (anemia inmunomediada o trombocitopenia, pancitopenia, aplasia medular, linfoma de Hodgkin, leucemias, mieloma múltiple y trastornos mieloproliferativos), neoplasias (melanoma, cáncer de pulmón), inicio de hemodiálisis, infección por *Borrelia burgdorferi*, radioterapia y enfermedad de injerto contra huésped (5,9). En nuestro caso no se logró identificar un desencadenante asociado.

En la bioquímica general, la mayoría de los pacientes (63 %) tienen eosinofilia transitoria en sangre periférica, a menudo durante la fase aguda, lo cual podría correlacionarse con la actividad de la enfermedad ya que los niveles disminuyen luego del tratamiento (5). Este hallazgo suele acompañarse de hipergammaglobulinemia policlonal y elevación de VSG en aproximadamente el 29-80 % de los casos, los cuales también se correlacionan con la actividad de la enfermedad, (1,5,7). En nuestra paciente, se objetivó un alto recuento de eosinófilos con elevación de la VSG y PCR pero sin alteraciones en el PE.

Durante la evaluación clínica inicial se plantearon diagnósticos diferenciales que pueden tener un debut similar como la esclerodermia limitada a piel (morfea) o los trastornos hematológicos.

Se conoce que la trombocitopenia, leucemia mielomonocítica, leucemia linfocítica crónica y los trastornos mieloprolifera-

tivos, pueden estar asociados a FE en menos del 10 % de los pacientes, pero es difícil evaluar el vínculo preciso entre ambas entidades. Aún se desconoce si esta enfermedad es un síndrome paraneoplásico asociado al trastorno hematológico o si lo hematológico es causa de la FE. (6).

Por otra parte, la esclerodermia es un gran imitador. Sin embargo, hay características distintivas como el fenómeno de Raynaud que está ausente en la FE pero presente en aproximadamente el 95 % de los pacientes con esclerodermia. Otro sello distintivo es que el compromiso cutáneo en la FE no involucra manos, pies ni cara, no así en la esclerodermia, que generalmente comienza afectando dichas zonas. Asimismo, la superficie irregular de la "piel de naranja", en comparación con la piel suave y brillante que se encuentra en la esclerodermia, orienta hacia FE (1).

Por último, la eosinofilia periférica es rara en la esclerodermia (7 %), y es otro dato útil para el diagnóstico diferencial (5). Para distinguir ambas entidades y buscando una causa autoinmune subyacente, se evaluó el perfil inmunológico de la paciente, cuyos resultados fueron todos negativos. A pesar de esto, en un bajo porcentaje pueden estar presentes los anticuerpos ANA y FR (10 %) así como anticentrómero, anti-topoisomerasa 1 y anti-RNA polimerasa III (15 a 20 %) (1).

En relación a los métodos diagnósticos, la biopsia se considera una herramienta útil que puede mostrar infiltrado de células inflamatorias en la fascia, aunque también puede acompañarse de proliferación de fibras colágenas en la dermis con infiltrado inflamatorio principalmente linfocitario (9), como en el caso presentado. Se considera que la eosinofilia periférica y la infiltración histopatológica de eosinófilos en la fascia son útiles pero no esenciales para el diagnóstico, ya que suele ser un hallazgo transitorio en etapas agudas de la enfermedad, por lo que se recomienda un abordaje integral de la clínica, los exámenes complementarios y la histopatología (5). Esto respalda el uso de otros métodos como la ecografía de partes blandas y la RMN con contraste en aquellos pacientes con alta sospecha clínica. Este último se ha propuesto como una prueba eficaz y conforma uno de los criterios menores en las recomendaciones de 2017 para el diagnóstico (5). Por otro lado, se ha establecido su utilidad para determinar los sitios probables de biopsia, así como para evaluar actividad de la enfermedad y la respuesta terapéutica (6,10).

El enfoque terapéutico actualmente no está claro y tampoco hay ensayos controlados aleatorizados sobre este tema. En el caso, habiendo pasado alrededor de 2 meses desde el inicio de la enfermedad, se indicó tratamiento con esteroides endovenosos debido a la severidad, la extensión y las complicaciones propias de la patología. La bibliografía consultada concuerda en que los esteroides son el tratamiento de primera línea con una respuesta parcial o completa en poco más del 60 % de los pacientes (11,12,13). Además, la mayoría de los estudios respaldan la noción de que el

tratamiento temprano produce mejores resultados, mayormente en aquellos que son diagnosticados dentro de los 6 meses de evolución de la enfermedad (12). A pesar de la capacidad de respuesta, su uso prolongado, los efectos adversos asociados y el riesgo de recaída de la enfermedad al suspenderlos subrayan la necesidad de terapias ahorradoras de esteroides. Tal como ocurrió con la paciente, donde si bien se logró una mejoría bioquímica y clínica, este efecto fue dependiente de altas dosis de esteroides, razón por lo cual se consideró apropiado adicionar otro fármaco inmunosupresor.

El tratamiento de segunda línea en estos pacientes es el MTX, en dosis de 15 a 25 mg administrados una vez por semana. En un estudio de Wright *et al.* (13) se observó que la combinación esteroides más MTX tiene una tasa más alta de remisión completa en comparación con aquellos que tenían esteroides en monoterapia. Estos datos sugieren que el inicio de esteroides con un agente ahorrador, en particular MTX, dentro de las primeras 3 semanas de tratamiento

puede ser más beneficioso (14). Otros fármacos descriptos para casos refractarios son: azatioprina, ciclosporina, gammaglobulina humana y, más recientemente, anti-TNF- α y rituximab (1,12,13). Por otra parte, si bien la inmunosupresión es la piedra angular del tratamiento, la fisioterapia es esencial para mantener la movilidad articular, disminuir las contracturas y la morbilidad asociada.

CONCLUSIÓN

Describimos el caso de una FE, con compromiso cutáneo bilateral y extenso con mejoría clínica, bioquímica e imagenológica posterior al tratamiento inmunosupresor combinado.

Destacamos la importancia del diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno para lograr un impacto positivo en la morbilidad, calidad de vida e incluso en la remisión de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

- Mazilu D, Boltaşiu Tătaru LA, Mardale DA, Bijă MS, Ismail S, Zanfir V, Negoii F, Balanescu AR. Eosinophilic Fasciitis: Current and Remaining Challenges. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 19; 24(3):1982. Doi: 10.3390/ijms24031982. PMID: 36768300; PMCID: PMC9916848
- Pinal-Fernandez I, Selva-O' Callaghan A, Grau JM. Diagnosis and classification of eosinophilic fasciitis. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May; 13(4-5):379-82. Doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.019. Epub 2014 Jan 11. PMID: 24424187.
- Shulman LE. Diffuse fasciitis with eosinophilia: a new syndrome? *Trans Assoc Am Physicians.* 1975; 88:70-86. PMID: 1224441.
- Rodnan GP, DiBartolomeo A, Medsger TA Jr. Proceedings: Eosinophilic fasciitis. Report of six cases of a newly recognized scleroderma-like syndrome. *Arthritis Rheum.* 1975 Sep-Oct; 18(5):525. PMID: 1191357
- Jinnin M, Yamamoto T, Asano Y, Ishikawa O, Sato S, Takehara K, Hasegawa M, Fujimoto M, Ihn H. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of eosinophilic fasciitis. *J Dermatol.* 2018 Aug; 45(8):881-890. doi: 10.1111/1346-8138.14160. Epub 2017 Dec 13. PMID: 29235676.
- Lebeaux D, Sène D. Eosinophilic fasciitis (Shulman disease). *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012 Aug; 26(4):449-58. doi: 10.1016/j.berh.2012.08.001. PMID: 23040360.
- Namita U, Rajesh S, Vidya C. A rarer association of eosinophilic fasciitis. *J Family Med Prim Care.* 2019 Jun; 8(6):2158-2160. Doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_281_19. PMID: 31334201; PMCID: PMC6618199.
- Jochanan E. Naschitz. Clinical guide to eosinophilic fasciitis: straddling dermatology and rheumatology. *Expert Review of Clinical Immunology* Volume 18, 2022 - Issue 7
- Ihn H. Eosinophilic fasciitis: From pathophysiology to treatment. *Allergol Int.* 2019 Oct; 68(4):437-439. doi: 10.1016/j.alit.2019.03.001. Epub 2019 Mar 22. PMID: 30910631.
- Mazori DR, Femia AN, Vleugels RA. Eosinophilic Fasciitis: an Updated Review on Diagnosis and Treatment. *Curr Rheumatol Rep.* 2017 Nov 4; 19(12):74. doi: 10.1007/s11926-017-0700-6. PMID: 29101481.
- Lakhanpal S, Ginsburg WW, Michet CJ, Doyle JA, Moore SB. Eosinophilic fasciitis: clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. *Semin Arthritis Rheum.* 1988 May; 17(4):221-31. doi: 10.1016/0049-0172(88)90008-x. PMID: 3232080.
- Lebeaux D, Francès C, Barete S, Wechsler B, Dubourg O, Renoux J, Maissonobe T, Benveniste O, Gatifossé M, Bourgeois P, Amoura Z, Cacoub P, Piette JC, Sène D. Eosinophilic fasciitis (Shulman disease): new insights into the therapeutic management from a series of 34 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Mar; 51(3):557-61. doi: 10.1093/rheumatology/ker366. Epub 2011 Nov 25. PMID: 22120602.
- Natalie A. Wright; Daniel R. Mazori; Mital Patel, *Epidemiology and Treatment of Eosinophilic Fasciitis. An Analysis of 63 Patients from 3 Tertiary Care Centers.* *JAMA Dermatol.* 2016;152(1):97-99
- Fett N, Arthur M. Fasciitis eosinofílica: conceptos actuales. *Clin Dermatol.* 2018 julio-agosto; 36(4):487-497. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.04.006. Epub 2018 10 de abril. PMID: 30047432.

Naturaleza: Revisión

Área: Dermatología

Enfermedad autoinmune: Psoriasis

Recibido 14/08/2023

Aceptado 19/09/2023

Microbiota intestinal y psoriasis. Artículo de revisión de la literatura

Intestinal microbiota and psoriasis. Literature review article

Ana S. Martínez¹, Yamila Schinca², Anaití Benítez Álvarez³, Verónica A. Garvie⁴, Elizabeth Ocampo⁵,
Mayra E. Torrisi⁶, Ana C. Mónaco⁷, María J. Ichazo⁸, Carolina Palmeyro⁹.

Resumen

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, con un alto grado de comorbilidad, que afecta la calidad de vida, y con un alto impacto social de las personas que la padecen. Tiene una prevalencia mundial del 2% aproximadamente, variando según las regiones. La etiopatogenia es multifactorial, incluye una interacción compleja de factores genéticos, infecciosos, relativos al estilo de vida, la microbiota intestinal y otros. El intestino humano es el entorno natural de una población dinámica, diversa y abundante de microorganismos, que son principalmente bacterias, llamado "microbiota". Una disrupción en el microbioma intestinal y una respuesta adversa del anfitrión se conoce como disbiosis, asociándose al desarrollo de ciertas patologías. Esta asociación sugiere que la influencia del microbioma intestinal se extiende más allá del propio intestino y contribuye a la función y disfunción de órganos distantes, tales como la piel.

Palabras clave: psoriasis, microbiota intestinal, dieta, estrés, inflamación.

Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease, with a high degree of comorbidity, which affects the quality of life, and with a high social impact of the people who suffer from it. It has a worldwide prevalence of approximately 2%, varying by region. The etiopathogenesis is multifactorial, including a complex interaction of genetic, infectious, lifestyle, gut microbiota, and other factors. The human intestine is the natural environment for a dynamic, diverse and abundant population of microorganisms, which are mainly bacteria, called the "microbiota". A disruption in the intestinal microbiome and an adverse host response is known as dysbiosis, and is associated with the development of certain pathologies. This association suggests that the influence of the gut microbiome extends beyond the gut itself and contributes to the function and dysfunction of distant organs, such as the skin.

Keywords: : psoriasis, intestinal microbiota, diet, stress, inflammation.

¹Dermatóloga. sofimar22@gmail.com.
²Jefa del Servicio de Dermatología.
yamilaschinca@hotmail.com.
³Residente de segundo año de
Dermatología. anaiti9529@gmail.com
⁴Dermatóloga.
veronicagarvie@hotmail.com.
⁵Dermatóloga
ocampoelizabeth069@gmail.com.
⁶Dermatóloga.
mayratorrisi@hotmail.com
⁷Dermatóloga.
carolamonaco@gmail.com
⁸Dermatóloga.
may_ichazo@hotmail.com
⁹Dermatóloga.
cpalmeyro@yahoo.com.ar
Hospital Nacional Dr. Baldomero Sommer.
Ruta 24, Km 23.5.
B1749ASA Gral. Rodríguez,
Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses:
Las autoras han declarado no poseer
conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA: Dra. Ana Sofía Martínez

Jorge Newbery 658.
6700 Luján.
Prov. de Buenos Aires, Argentina.
sofimar22@gmail.com



INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, con un alto grado de comorbilidad, que afecta la calidad de vida de las personas que la padecen.

Su prevalencia mundial es del 2 % aproximadamente, variando según las regiones, siendo menor en poblaciones asiáticas y africanas (1).

La etiopatogenia es multifactorial, incluye factores genéticos, infecciosos, relativos al estilo de vida y la microbiota intestinal, entre otros (4). La vía inmunitaria es de gran importancia en la patogenia de esta enfermedad (Figura 1).

El intestino humano es el entorno natural de una población dinámica, diversa y abundante de microorganismos, que son principalmente bacterias. El ecosistema microbiano de este órgano, llamado “microbiota” está compuesto por especies nativas que colonizan el tracto gastrointestinal y otros microorganismos que transitan temporalmente por el tubo digestivo (2).

Las especies nativas se adquieren desde el nacimiento mediante el paso por el canal de parto y por lactancia materna, mientras que las bacterias de paso se ingieren a través de los alimentos, siendo susceptibles a modificaciones por cambios en la dieta; también puede afectarse por circunstancias como estrés, infecciones e ingestión de antibióticos (1).

Dentro de las funciones de la microbiota se le atribuyen tres principales: la primera es de nutrición y metabolismo, debido a la actividad bioquímica de las bacterias, que recuperan energía en forma de ácidos grasos de cadena

Tabla 1. Comunidades de microorganismos que conforman la microbiota intestinal

Dominio	Reino	Filo	Ejemplos
Archaea	Archaea	Euryarchaeota	Microorganismos metanogénicos
Bacteria	Bacteria	Proteobacteria	<i>E. coli</i> (intestino), <i>Helicobacter</i> (estómago)
		Firmicutes	<i>Lactobacillus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> (intestino delgado), <i>Faecalibacterium</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Roseburia</i> (intestino grueso)
		Bacteroidetes	<i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i>
		Atinobacteria	<i>Bifidobacterium</i>
		Verrucomicrobia	<i>Akkermansia</i>
Eukaryota	Protista	Amoebozoa	Amebas
	Fungi	Ascomycota	<i>Candida</i>

Se resaltan las más abundantes dentro de cada filo (21).

corta (AGCC), producen vitaminas y la absorción de calcio e hierro en el colon; la segunda función es la de protección, ya que previene la invasión de agentes infecciosos y la tercera, es una función trófica que participa sobre el epitelio intestinal y el sistema inmune (2).

Una disrupción en el microbioma intestinal se conoce como disbiosis, y se asocia al desarrollo de ciertas patologías inflamatorias. La influencia del microbioma intestinal se extiende más allá del propio intestino y contribuye a la función y disfunción, de órganos distantes como la piel en patologías como dermatitis atópica, psoriasis y acné (3).

Los ácidos grasos de cadena corta resultantes de la fermentación de fibra en el intestino (propionato, acetato y butirato) juegan un rol fundamental determinando la predominancia de ciertos perfiles microbiómicos de la piel que subsecuentemente influyen en los mecanismos de defensa cutáneos (10).

El microbioma humano es la suma de todos los microorganismos que viven en asociación con nuestro organismo. Se encuentran en diferentes comunidades microbianas, como fosas nasales, cavidad oral, piel, tracto gastrointestinal y tracto urogenital (9). Estas comunidades consisten en una gran variedad de microorganismos que incluyen eucariotas, arqueas, bacterias, virus y ácaros de la piel (Tabla 1).

Estos microorganismos resultan esenciales para mantener la salud. Diversos estudios han demostrado la sensibilidad del microbioma a influencias genéticas y ambientales (5).

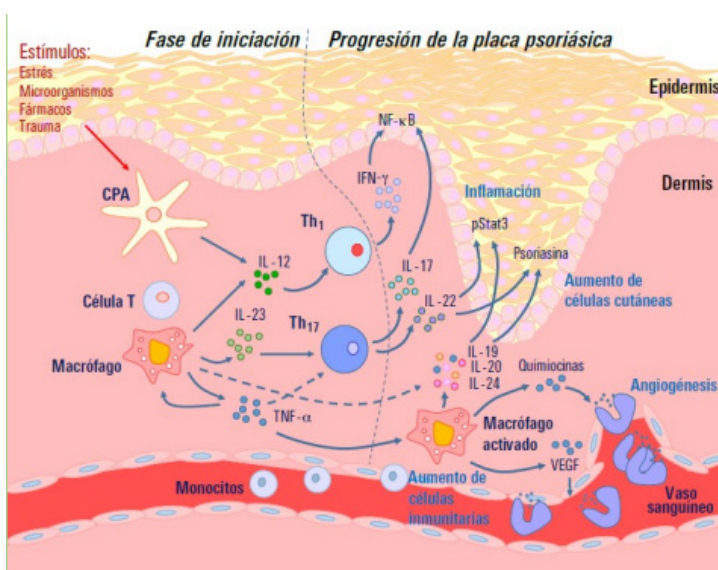


Figura 1. Fisiopatogenia de la psoriasis. En pacientes con predisposición genética y factores estimulantes, durante el desarrollo de la enfermedad, se inicia un proceso de reclutamiento de células efectoras, dendríticas y neutrófilos provocando una cascada de múltiples citoquinas proinflamatorias, angiogénesis y queratinocitos hiperproliferativos (25).

Factores que modifican el microbioma intestinal:

- ✎ Vía de nacimiento.
- ✎ Edad gestacional el recién nacido.
- ✎ Alimentación durante los primeros meses de vida
- ✎ Cambios en el microbioma intestinal con la edad.
- ✎ Influencias geográficas en el microbioma intestinal.
- ✎ Influencias de la dieta en el microbioma intestinal.
- ✎ Índice de masa corporal (BMI).
- ✎ Estrés.
- ✎ Ejercicio físico.
- ✎ Supresión de ácido gástrico.
- ✎ Antibióticos.

La microbiota intestinal participa de numerosas funciones biológicas para el mantenimiento de la homeostasis: ayuda a digerir alimentos y absorber nutrientes, produce vitaminas B y K y estimula el sistema inmune. Uno de los beneficios es la síntesis de vitaminas y ácidos grasos de cadena corta como el butirato, el propionato o el acetato, que nos proporcionan un 10 % de la energía (16). Por otro lado, las bacterias que componen la microbiota fabrican más del 80 % de los neurotransmisores del cerebro, como la serotonina y la dopamina.

Dentro de las especies que conforman la microbiota intestinal en un adulto sano, *Bacteroidetes* y *Firmicutes* son los más abundantes y en menor proporción *Actinobacteria* y *Proteobacteria* (17). Dichas proporciones pueden verse modificadas en la progresión de la psoriasis, pudiendo contribuir la disbiosis a la etiopatogenia de la enfermedad.

El filo bacteriano *Firmicutes* se encarga de fermentación de los hidratos de carbono e incluye entre otros a *Lactobacillus* (probióticos con efectos antiinflamatorios), *Enterococcus* y *Clostridium*. El filo *Bacteroidetes* incluye géneros como *Bacteroides* y *Prevotella*. *Bacteroides* desempeña un papel inmunomodulador en el intestino a través de la producción de polisacárido A que activa las células T reguladoras. Una disminución en este género puede resultar en una respuesta inmune alterada frente a la microbiota intestinal, agravando la disbiosis (11).

La disbiosis puede promover la traslocación de microorganismos al torrente sanguíneo y éstos (Gram + y Gram -) inducir la producción de citocinas y quimiocinas inflamatorias, activando los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, pudiendo actuar como gatillo de la inflamación sistémica crónica en la psoriasis (4).

El eje intestino-piel podría iniciar y/o retroalimentar positivamente el ciclo inflamatorio psoriásico a través de una cascada de eventos en la que las células Th17, el eje IL-17/IL-23 y los infiltrados inflamatorios juegan un papel crucial (4).

Se sugirió que el tratamiento de la psoriasis podría comenzar promoviendo una transición de la flora intestinal

alterada hacia la normalidad. Adicionalmente se ha visto que el uso de probióticos tiene un efecto positivo en la psoriasis. *Lactobacillus* o *Bifidobacterium* son dos probióticos, que proporcionan beneficios para la fermentación, e impiden que otros patógenos colonicen el intestino (24).

Tras la ingestión de probióticos, éstos colonizan y bloquean el epitelio y las superficies mucosas del intestino, evitando así la adherencia e invasión de patógenos, e inducen respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas que se extienden más allá del intestino (23).

Los probióticos podrían tener efectos inmunomoduladores dependientes de la dosis y la duración del tratamiento sobre la proliferación de células T y B, afectando la regulación de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. *Lactobacillus* o *Bifidobacterium*, son ejemplos de probióticos que se encuentran en alimentos fermentados, como el kéfir, el chucrut, el yogur y el queso curado (14).

Los prebióticos son componentes no digeribles de los alimentos y pueden ser utilizados como sustratos por la microbiota intestinal para producir energía, metabolitos y micronutrientes pudiendo ser beneficiosos para el hospedador. Ayudan al crecimiento y desarrollo de los probióticos, ya que son los "alimentos" de éstos. Los prebióticos aumentan las bifidobacterias y lactobacilos, las cuales se alimentan de la capa mucosa del intestino y a la vez la crean, mejoran la absorción de vitaminas y minerales y contribuyen a reducir la inflamación (24). Estos beneficios se generan por la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), precursores de componentes antiinflamatorios (17).

OBJETIVOS

El objetivo principal es investigar la relación entre la microbiota intestinal y la psoriasis a través del análisis de artículos científicos. Los puntos a responder son los siguientes:

- ✎ Estudiar el efecto sobre la microbiota de las principales terapias para el tratamiento de la psoriasis.
- ✎ Evaluar el impacto del uso de probióticos y las medidas dietético-nutricionales sobre la microbiota intestinal psoriásica.
- ✎ Analizar las características de la microbiota intestinal y la relación con el sistema inmune durante el desarrollo de la psoriasis.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo transversal y análisis crítico de los textos recopilados.

Fuente de obtención de datos: los datos obtenidos fueron recopilados mediante consulta en las bases de datos: PubMed, Medline, RIMA, Lilac's, Cochrane Library.

Se incluyeron artículos desarrollados en humanos y ratón, cuya fecha de publicación estuviese comprendida entre 2010 y 2023, con el fin de obtener información actual y de mayor relevancia clínica.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En un estudio epidemiológico realizado por Sun C *et al.* (1), se analizó la microbiota de pacientes con psoriasis tratados con acitretina y UVBnb y de pacientes con psoriasis no tratados. Se observó un aumento de los filos *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Proteobacteria*, en pacientes psoriásicos.

Hidalgo-Cantabrana *et al.* (2), en su estudio de cohortes observaron una diversidad intestinal menor en pacientes con psoriasis en cuanto al índice Chao (basado en la abundancia y representación de cada especie en todas las muestras). Los filos *Actinobacteria* y *Firmicutes* aumentaron en los pacientes enfermos, mientras que *Bacteroidetes* y *Proteobacteria* disminuyeron.

Yegorov *et al.* (5) en su estudio de casos y controles, evaluaron 40 pacientes. Encontraron un aumento de *Firmicutes*, aumento de *Faecalibacterium* y disminución de *Oscillibacter* y *Roseburia*. Sin embargo, no se observó asociación entre la diversidad microbiana o las proporciones de *Firmicutes* con la severidad de la enfermedad.

Mediante un estudio de casos y controles, Tan L *et al.* (6), estudiaron 14 pacientes con psoriasis y 14 controles sanos. Encontraron que la abundancia relativa de Verrumicrobia y Mollicutes se redujo en el grupo psoriásico, mientras que la abundancia relativa de *Bacteroides*, *Clostridium citroniae* y *Enterococcaceae* aumentó en el mismo grupo.

Pocos estudios han evaluado directamente los cambios inmunológicos que se dan en el intestino de pacientes con psoriasis. Sun C *et al.* (1) llevaron a cabo una validación de su estudio en ratones, en la cual analizaron el efecto de un trasplante de microbiota fecal de personas con psoriasis, controles sanos y controles “blanco” en ratones psoriasisiformes inducidos por aplicación tópica de imiquimod. El fármaco se administró tópicamente en la espalda de los animales, para luego medir los cambios en la expresión de IL-17 A en tejido gastrointestinal. Tras dicho trasplante, en los grupos de control sano y control “blanco”, se observó una disminución de la expresión de IL-17 A; mientras que en el grupo con trasplante de microbiota fecal de personas con psoriasis, mostró una reducción tardía de IL-17 A.

Yegorov *et al.* (5), observaron que el grupo con psoriasis mostró concentraciones más elevadas de IL-1 alfa (citoquina fundamental para la regulación de la inflamación). La IL-1 alfa impulsa la formación de grupos dérmicos de células T y células presentadoras de antígenos, participando en el desarrollo de respuestas TH17 dérmicas. Es posible que niveles elevados de IL-1 alfa intestinal en personas con

psoriasis contribuyan a aumentar la inflamación a través del eje intestino-piel.

Alteraciones de la microbiota intestinal psoriásica ante distintas terapias

El tratamiento con algunos antibióticos orales provoca cambios en la microbiota intestinal. Stehlikova Z *et al.* (3) analizaron el efecto de ciertos antibióticos en la composición de muestras fecales de ratones con psoriasis experimental inducida por imiquimod, administrado en forma tópica por 21 días. Estudiaron metronidazol, vancomicina y un mix de antibióticos. Luego de la realización del estudio los ratones tratados con dichos antibióticos mostraron una reducción significativa en la riqueza microbiana del intestino.

Otro estudio realizado en modelo murino fue el de Zákostelská Z *et al.* (4), en el que analizaron la relación entre la microbiota, las células T y la formación de lesiones psoriásicas. Los animales fueron tratados con una mezcla de antibióticos de amplio espectro durante las 2 semanas previas a la inducción de la inflamación de la piel por imiquimod tópico. Tras el tratamiento con antibiótico de amplio espectro, se produjo un aumento en la proporción del filo *Firmicutes*, consecuencia del aumento de *Lactobacillales*.

Tanto Stehlikova Z *et al.* (3) como Zákostelská Z *et al.* (4), obtuvieron resultados similares, en ambos casos se observó un aumento del filo *Firmicutes*, coincidiendo ambos grupos de investigadores que esto es debido a una elevación significativa en la abundancia de Lactobacillales. De la misma forma ocurre con la disminución en las proporciones de *Clostridiales*.

Se sabe que la microbiota tiene un mayor impacto en el desarrollo de las células T, por lo que se estudió como influye la composición de la microbiota en la abundancia relativa de células T y Th17 tanto local como sistémicamente. Los resultados fueron que en los ratones con microbiota reducida o ausente tenían abundancias relativas significativamente más bajas de células T.

El efecto inmunomodulador de los lactobacilos intestinales puede estar mediado por su capacidad para suprimir el eje IL-23/Th17, que está íntimamente relacionado con la patogenia de la psoriasis.

El filo *Proteobacteria* es rico en patógenos intestinales y se ha demostrado que varios de sus integrantes causan inflamación intestinal. En el estudio de Yeh NL *et al.* (7) la alteración en la abundancia relativa de Firmicutes redujo la producción de AGCC, que lleva a un aumento de células T reguladoras. Esto lleva a un estado proinflamatorio en el intestino y a una pérdida de integridad de la barrera. En este mismo trabajo, investigaron el efecto de la utilización de los fármacos inmunoterápicos secukinumab (inhibidor de la IL-17) y ustekinumab (inhibidor de IL12/23) en la dinámica del microbioma.

Observaron que ustekinumab no produjo cambios en el microbioma intestinal, mientras que secukinumab sí provocó cambios en el mismo, incluidos un aumento en la abundancia relativa de *Proteobacteria* y una disminución de *Bacteroidetes* y *Firmicutes*.

La inmunoterapia y los tratamientos inmunosupresores, como altas dosis de tacrolimus y corticoides, también podrían alterar la composición de la microbiota intestinal (7).

En cuanto al tratamiento con anticuerpos monoclonales, Zhao L *et al.* (8) estudiaron la administración de adalimumab en un total de 26 pacientes. Los pacientes con psoriasis antes y después del tratamiento evidenciaron un aumento de *Prevotella* y *Lachnospira* y disminución de *Bacteroides* y *Clostridium*.

Para encontrar las bacterias potencialmente asociadas con las características clínicas en pacientes con psoriasis antes del tratamiento, Zhao L *et al.* (8) realizaron un análisis de correlación de los diferentes géneros utilizando parámetros como el índice de gravedad (PASI) y la evaluación global del médico (PGA). PASI y PGA mostraron una correlación negativa con *Parabacteroides* y *Phascola faesium*, por lo que valores elevados de PASI y PGA se asocian con valores bajos de dichos géneros.

El tratamiento sistémico, no hizo que el intestino psoriático fuera más parecido al intestino sano. Huang L *et al.* (9) incluyeron 35 pacientes con psoriasis y 27 controles sanos. No se encontraron diferencias significativas en relación a la diversidad entre los grupos con psoriasis y control. *Firmicutes* resultó ser el filo predominante, representando el 59,10 % y el 45,82 % de la microbiota intestinal en individuos sanos y pacientes con psoriasis respectivamente. *Bacteroidetes* fue el segundo filo más abundante en ambos grupos, con una proporción de 12,04 % en sujetos sanos y 36,60 % en los pacientes con psoriasis.

Scher y col. (11) analizaron un total de 48 muestras fecales de pacientes con artritis psoriásica, psoriasis y sujetos sanos. En comparación con los sujetos sanos, la diversidad microbiana se redujo significativamente en las muestras de pacientes con artritis psoriásica y psoriasis.

Shapiro y col. (12) estudiaron la microbiota intestinal de 24 pacientes con psoriasis y 22 sujetos control. En relación a la diversidad, no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. A nivel de filo, hubo un aumento significativo en la abundancia relativa de *Firmicutes* en la cohorte de pacientes psoriásicos y una proporción significativamente menor del filo *Bacteroidetes*.

Recientemente se publicó un estudio Del-Cas I y col. (13) que incluyó 55 pacientes con psoriasis en placas crónica y 27 controles. Los pacientes con psoriasis moderada-severa presentaron menor riqueza en su microbiota intestinal que los pacientes con enfermedad leve.

Influencia de la dieta en la predisposición de la piel a la inflamación

Los componentes de la dieta pueden hacer que la piel sea más susceptible a la inflamación psoriásica. La ingesta de prebióticos contribuye a la mejoría del estado general de la microbiota, favoreciendo la colonización de poblaciones beneficiosas como las bifidobacterias y los lactobacilos. La presencia de estas bacterias resulta en la producción de metabolitos antiinflamatorios y otros componentes beneficiosos para la microbiota.

El principal objetivo de una correcta alimentación debería ser ayudar a mejorar la diversidad de bacterias en la microbiota intestinal e incrementar las cantidades de ácidos grasos de cadena corta que se producen por fermentación bacteriana.

En el estudio de Shi Z *et al.* (14), se evaluó el efecto de la dieta occidental con el objetivo de probar la hipótesis de que la disbiosis intestinal está implicada en la inflamación de la piel y articulaciones. La hipótesis se fundamenta en que una dieta occidental es rica en grasas, azúcares o hidratos de carbono simples y baja en fibras; mientras que la dieta mediterránea es rica en fibra procedente de legumbres, verduras, frutas y cereales de grano entero junto con un consumo moderado de carnes blancas, pescados y bajo de carnes rojas. Encontraron que la ingesta de la dieta occidental predispone a los ratones a la inflamación de la piel mediada por IL-23.

Los filos más abundantes fueron *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, la dieta occidental condujo a un aumento de cuatro veces en la relación *Firmicutes/Bacteroidetes*, el cual también se asoció con obesidad. La dieta mediterránea se asocia a un aumento de *Bifidobacterium*, *Bacteroides* y *Prevotella*, junto con disminución de *Firmicutes*. Estas alteraciones se reflejan en el perfil de AGCC: la dieta mediterránea supone un aumento de butirato, acetato y propionato; mientras que la dieta occidental los disminuye.

Microbiota intestinal como diana para el tratamiento probiótico de la psoriasis

Luego de establecer como objetivo comparar los efectos de mejora de diferentes cepas probióticas sobre las características patológicas de la psoriasis y los efectos supresores y moduladores sobre las diferentes citocinas, Lu W *et al.* (15) administraron por vía oral diferentes cepas de probióticos que podían o no disminuir los niveles de IL-17 en ratones con psoriasis inducida por imiquimod vía tópica, comparándolos con un grupo control sano y otro psoriásico.

Los probióticos podrían afectar a la diferenciación de los Linfocitos T a través de sus metabolitos, lo que afecta a la cantidad de células Th17 en el huésped y por lo tanto a los niveles de IL-17. Dado que la psoriasis es una enfermedad inmunomediada de la piel y es el eje IL-23/IL-17 el que participa en

su progresión, se determinaron los niveles de IL-23, IL-22 e IL-17 en las lesiones cutáneas de ratones. La aplicación continua de imiquimod resultó en mayores niveles de IL-23, IL-22 e IL-17. Los resultados mostraron que en los grupos probióticos, disminuyeron los niveles de citocinas inflamatorias incluidas IL-23, IL-17 e IL-22, al igual que mejoraron las características patológicas similares a la psoriasis.

Los probióticos ejercieron diferentes efectos en el metabolismo de los AGCC (ácidos grasos de cadena corta). En general las cepas que mejoraron la psoriasis aumentaron los niveles de acetato o propionato, lo que sugiere una correlación negativa entre los niveles de citocinas inflamatorias del eje IL-23/IL-17 y los niveles de acetato y propionato.

Para determinar la eficacia y la seguridad de una mezcla de probióticos en la reducción de la gravedad de la enfermedad de psoriasis, Navarro-López *V et al.* (16) estudiaron a 90 adultos con psoriasis en placas. Estos recibieron tratamiento tópico con betametasona, en combinación con calcipotriol, además el grupo probiótico tomó una cápsula diaria con una mezcla de tres cepas probióticas. Evaluaron la puntuación PASI y el índice PGA en el momento de inclusión de los pacientes al estudio cuando aún no habían tomado ningún probiótico y al final habiéndolos tomado diariamente, junto con los niveles de diversos marcadores inflamatorios (TNF-alfa, INF- γ , IL-1B, IL-6 e IL-23). Al inicio no hubo diferencias notables, pero al final 66,7 % de pacientes en el grupo probiótico y 42,9 % en el grupo placebo mostraban una reducción del PASI hasta de un 75 %. La proporción de pacientes PASI menor a 6 fue mayor en el grupo probiótico, alcanzando el 91 % mientras que en el control esta proporción fue del 77 %.

CONCLUSIÓN

Los resultados obtenidos luego de la realización de la revisión bibliográfica en este trabajo indican que:

- ✍ Teniendo en cuenta que hay un número muy pequeño de estudios publicados, se observó que la abundancia relativa del filo Firmicutes aumenta en la microbiota intestinal de personas con psoriasis.
- ✍ La administración de antibióticos provoca cambios en la abundancia relativa de poblaciones bacterianas asociadas a la psoriasis.
- ✍ En un modelo murino de psoriasis que reproduce la alteración del eje IL-23/IL-17 la afectación de dicho eje se ve influenciada por la composición inicial del microbioma intestinal, el cual depende a su vez de la dieta.
- ✍ Los tratamientos inmunoterápicos producen disbiosis. Se necesita mayor investigación para caracterizar el perfil microbiológico de pacientes sometidos a estos tratamientos.
- ✍ La manipulación de la microbiota intestinal, podría ser un tratamiento complementario beneficioso para la prevención y/o tratamiento de la psoriasis.
- ✍ El tratamiento probiótico se presenta como una estrategia terapéutica potencialmente beneficiosa actuando a través del eje intestino-piel. Sin embargo, se requiere de mayor investigación para identificar los probióticos más efectivos.

En investigaciones futuras se podría profundizar el estudio de los mecanismos complejos subyacentes al eje piel-intestino y el potencial terapéutico de la intervención premeditada de la microbiota intestinal a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sun C, Chen L, Yang H, Sun H, Xie Z, Zhao B, et al. Involvement of Gut Microbiota in the Development of Psoriasis Vulgaris. *Frontiers in Nutrition*. 2021 Nov 22;8.
2. Hidalgo-Cantabrana C, Gómez J, Delgado S, Requena-López S, Queiro-Silva R; Margolles A, et al. Gut Microbiota dysbiosis in a cohort of patients with psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2019 Dec 1; 181 (6): 1287-95.
3. Stehlikova Z, Kostovcikova K, Kverka M, Rossmann P, Dvorak J, Novosadova I, et al. Crucial role of microbiota in experimental psoriasis revealed by gnotobiotic mouse model. *Frontiers in Microbiology*. 2019; 10 (Feb).
4. Zákostelská Z, Málková J, Klimesová K, Rossmann P, Hornová M, Novosádová I, et al. Intestinal Microbiota Promotes Psoriasis-Like Skin Inflammation by Enhancing Th17 Response. *PLOS ONE*. 2016 Jul 19; 11 (7): e0159539.
5. Yegorov S, Babenko D, Kozhakhmetov S, Akhmaltdinova L, Kradyrova I, Nurgozhina A, et al. Psoriasis Is Associated with Elevated Gut IL-1 alpha and Intestinal Microbiome Alterations. *Frontiers Immunology*. 2020 Oct 1;11.
6. Tan LR, Zhao S, Zhu W, Wu L, Li J, Shen Mx, et al. The Akkermansia muciphila is a gut microbiota signature in Psoriasis. *Experimental Dermatology*. 2018 Feb 1;27(2):144-9.
7. Yeh NL, Hsu CY, Tsai TF, Chiu HY. Gut Microbiome in Psoriasis is Perturbed Differently During Secukinumab and Ustekinumab therapy and Associated with Response to Treatment. *Clinical Drug Investigation*. 2019 Dec 1;39(12):1195-203.
8. Zhao L, Zhang X, Zhu L, Geng S, Guo K. Effectiveness and safety of Adalimumab in Psoriasis and its influence on gut microbiome. *Microbial Pathogenesis*. 2022 Jan 1;162.
9. Huang L, Gao R, Yu N, et al. Dysbiosis of gut microbiota was closely associated with Psoriasis. *Sci China Life Sci*. 2019; 62:807-815.
10. Chen Y-J, Ho HJ, Tseng CH, et al. Intestinal Microbiota profiling and predicted metabolic dysregulation in psoriasis patients. *Exp. Dermatol*. 2018; 27:1336-1343.
11. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, et al. Decreased Bacterial Diversity Characterizes The Altered Gut Microbiota in Patients With Psoriatic Arthritis, Resembling Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease. *Arthritis Rheum*. 2015; 67:128-139.
12. Schapiro J, Cohen NA, Shalev V, et al. Psoriatic Patients have a distinct structural and functional fecal microbiota compared with controls. *J Dermatol*. 2019;46:595-603.
13. Dei-Cas I, Giliberto F, Luce L, et al. Metagenomic analysis of gut, microbiota in non-treated plaque psoriasis patients stratified by disease severity: development of a new Psoriasis-Microbiome Index. *Sci Rep*, 2020;10:12754.
14. Shi Z, Wu X, Santos Rocha C, Rolston M, García-Melchor E, Huynh M, et al. Short-Term Western Diet Intake Promotes IL-23-Mediated Skin And Joint Inflammation Accompanied by Changes to the Gut Microbiota in Mice. *Journal of Investigative Dermatology*. 2021 Jul 1;141(7):1780-91.
15. Lu W, Deng Y, Fang Z, Zhai Q, Cui S, Zhao J, et al. Potential role of Probiotics in ameliorating psoriasis by modulating gut microbiota in imiquimod-induced psoriasis-like mice. *Nutrients*. 2021 Jun 1;13(6).
16. Navarro-López V, Martínez-Andrés A, Ramírez-Bosca A, Ruzafa-Costas B, Núñez-Delegido E, Carrión-Gutiérrez MA, et al. Efficacy and safety of oral administration of a mixture of probiotic strains in patients with psoriasis: A randomized controlled clinical trial. *Acta Dermato-Venerológica*. 2019 Nov 1;99(12):1078-84.
17. Alarcón P, González M, Castro E. Rol de la microbiota gastrointestinal en la regulación de la respuesta inmune. *Rev Med Chil*. 2016 Jul;144(7):910-6.
18. Masís Borge A, Ivancovich Escoto G. (2013). Generalidades de la microbiota intestinal y su rol en algunas patologías. *Revista Clínica*, 2020 Jun 14. Vol 3, Num 11.
19. Alarcón Cavero T, D'Auria G, Delgado Palacio S, Del Campo Moreno, R Ferrer Martínez, M. Microbiota. 59. Del Campo Moreno R. Procedimientos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2016.
20. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, Bachelez H, Barker J, Boehncke WH, et al. The role of IL-23 and the IL-23/Th17 immune axis in the pathogenesis and Treatment of Psoriasis. Vol. 31, *Journal of The European Academy of Dermatology and Venerology*. Blackwell Publishing Ltd; 2017.p.1616-26.
21. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016 Dec 15;375(24):2369-69.
22. Olejniczak-Staruch I, Ciazynska M, Sobolewska-Sztychny D, Narbutt J, Skibinska M, Lesiak A. Alterations of the skin and gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Apr 2; 22(8).
23. Gupta, R.; Debbaneh, MG; Liao, W. Epidemiología genética de la psoriasis actual. *Dermatol. Rep*. 2014, 3, 61-78.
24. Dei-Cas I, Giliberto F, Penas-Steinhardt A. Análisis metagenómico de la microbiota intestinal en pacientes con psoriasis de tipo 1. *Dermatología Argentina*. 2019;25:161-167.
25. Ortega-Hernández A, Restrepo-López N, Rosero YS, Úsuga-Úsuga F y col. Características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de pacientes con psoriasis y factores asociados con las formas vulgar y pustulosa. 2017 mayo-junio; 62 (3).193-205.

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, comentarios, preguntas o críticas 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 fi-

nal 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 y dirección de correo electrónico de cada uno. Si los autores fuesen más de seis se indicarán los 6 primeros seguidos de la abreviatura *et al.*
- 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 y correo electrónico.
 - 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