

AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

Buenos Aires – Volumen 2 – Número 4 – Noviembre 2017

DIRECTORES

Alfredo Arturi
Kumiko Eiguchi
Juan José Scali

EDITORES DE ÁREA

Alberto Allievi
Carlos M. Boccia
Sergio M. Daniele
Oscar R. De Cristóforo
Gabriel Magariños
Gustavo Nasswetter
Daniel Piñeiro
Ricardo Russo
Ariel Schlaen
Elisa Vaiani

COMITÉ ASESOR EDITORIAL

Antonio Catalán Pellet
Gustavo Citera
Horacio di Fonzo
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

PSORIASIS

- 65.** Psoriasis, inflamación sistémica, disfunción endotelial y riesgo cardiovascular
Gabriel Magariños.

ARTRITIS REUMATOIDEA

- 72.** Impacto de la estrategia T2T en artritis reumatoidea
Rodrigo N. Garcia Salinas, Sebastián J. Magri, Facundo Salvatori.

INFLAMACIÓN CORONARIA

- 76.** Inflamación y aterosclerosis coronaria: un camino hacia nuevos horizontes terapéuticos
Mirta D. Lobianco, Maia Matsudo.

SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO.

- 80.** Valor de la ultrasonografía de glándulas parótidas en el estudio del síndrome de Sjögren primario
Marina Oliver, María L. Santiago, Diego Vila, Paula González, Sebastián Fernández Nacul, Santiago Scarafia, Anastasia Secco, Marta Mamani.

SÍNDROME DE SJÖGREN

- 83.** Neumonía organizada como primera manifestación de síndrome de Sjögren: reporte de un caso
Miguel Bernardo Zappia, Carlos Mosca.

POLIANGEITIS MICROSCÓPICA

- 86.** Vasculitis de pequeño vaso aproximación diagnóstica: reporte de caso
Eleonora M. Bresan, Ana M. Beron, Gustavo Naswetter.

Directores

Alfredo Arturi

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

Kumiko Eiguchi

Médica Inmunóloga. Profesora Consulta
de Bioquímica e Inmunología.
Facultad de Medicina. Universidad del Salvador.
Subsecretaría de Políticas, Regulación
y Fiscalización. Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
Ministerio de Salud de la Nación.

Juan José Scali

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

Director de Edición

Guillermo Prado

Arkhetyp, Arte en Comunicación.

Editores de Área

Inmunocardiología

Daniel Piñeiro

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

Secretaría de Redacción

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

Daniela Lobianco

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

Inmunodermatología

Gabriel Magariños

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

Secretaría de Redacción

María Laura Galimberti

Hospital Italiano de Buenos Aires.

Geraldina Rodríguez Rivello

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

Matías Stringa

Médico de Planta del
Hospital Universitario Austral.
Jefe de Trabajos Prácticos de la
Cátedra de Dermatología

Inmuoendocrinología

Elisa Vaiani

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

Secretaría de Redacción

MARÍA V. FORCLAZ

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

Viviana C. Herzovich

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

Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Alberto Allievi

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

Secretaría de Redacción

Alex Kostianovsky

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

Sebastián A. Muñoz

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

Alberto O. Orden

Jefe del Servicio de Reumatología.
Hospital Aeronáutico Central.
Jefe del Departamento Médico.
Clínica San Camilo.
Director Curso de Enfermedades Autoinmunes, SAR.

Gustavo Nasswetter

Médico Reumatólogo
Jefe del Servicio de Reumatología del
Hospital de Clínicas José de San Martín.
Director de la Carrera de Médicos Especialistas en
Reumatología. Sede Facultad de Medicina. UBA.

Secretaría de Redacción

Marina García Carrasco

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

Eleonora Bresan

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

Ricardo Russo

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

Secretaría de Redacción

Mariana González

Médica Reumatóloga Pediatra
Complejo Médico Policial "Churrucá-Visca"

María M. Katsicas

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

Inmunoneumonología

Carlos M. Boccia

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

Secretaría de Redacción

Liliana Castro Zorrilla

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

Rubén Darío Paz

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

Inmuooftalmología

Ariel Schlaen

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

Secretaría de Redacción

María de las Mercedes Frick

Médica Oftalmóloga.
Hospital de Clínicas José de San Martín.

María M. López

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

Soledad Ormaechea

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

Inmuooncología

Sergio M. Daniele

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

Oscar R. De Cristóforo

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

Secretaría de Redacción

Ana L. Carlini

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

Ezequiel Pérez

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

Javier Serer Ripoll

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

Comité Asesor Editorial

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

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

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

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

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

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

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

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

Domingo Palermo. Jefe División Neumotisiología. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. Profesor Titular Neumonología UBA y USAL

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

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

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

Comité Asesor Científico Local

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Paula Girard Bosch. Médica Reumatóloga. Hospital Italiano de La Plata

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

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

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

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

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

Victoria Mástire. Reumatóloga. Hospital Italiano de La Plata.

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

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

Alejandro Nitsche. Reumatólogo. Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Alemán. CABA.

Soledad Retamozo. Departamento de Reumatología, Hospital Privado Universitario de Córdoba. Carrera de Posgrado de Reumatología de la Universidad Católica de Córdoba, Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Córdoba (IUCBC).

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

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

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

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

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

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

Adriana Testi.

Ana L. Tolín. Inmunóloga Pediatra. Servicio de Alergia e Inmunología. Hosp. Dr. H. Notti. Mendoza.

Comité Asesor Científico Internacional

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Autoinmunidad se publica tres veces por año en los meses de Mayo, Agosto y Noviembre. R.N.P.I.: en trámite

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

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

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

Naturaleza: Revisión.

Área: Inmunodermatología.

Enfermedad autoinmune: Psoriasis.

Recibido 08/10/2017 - Aceptado 08/11/2017

Psoriasis, inflamación sistémica, disfunción endotelial y riesgo cardiovascular

Psoriasis, systemic inflammation, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk

Gabriel Magariños.

Psoriahue Medicina Interdisciplinaria.
Profesor Asociado de Dermatología
Universidad del Salvador.
Dermatopatólogo del Hospital
Británico de Buenos Aires.

Resumen

La psoriasis es considerada una enfermedad inflamatoria inmunomediada con componente autoinmune, en la cual los linfocitos T17 y su producción de IL17 juega un rol específico. Como otras enfermedades inflamatorias crónicas tiene elevado riesgo cardiovascular. En este artículo se revisan sus aspectos patogénicos, el rol de IL17, el riesgo cardiovascular y la influencia de las terapéuticas y aspectos de la biología del endotelio

Palabras Clave: psoriasis, inflamación, arteriosclerosis, riesgo cardiovascular, disfunción endotelial, TNF, IL17.

Abstract

Psoriasis is considered an immune-mediated inflammatory disease with autoimmune component, in which T17 lymphocytes and their IL17 production play an specific role. Like in other chronic inflammatory diseases, it has a high cardiovascular risk. In this article it's reviewed their pathogenic aspects, the IL17 role, cardiovascular risk and therapeutic influences about it, and endothelial biology aspects.

Key words: psoriasis, inflammation, atherosclerosis, cardiovascular risk, endothelial dysfunction, TNF, IL17.

El Dr. Magariños recibe honorarios como investigador, actividades de asesoramiento eventual y/o conferencias de: AbbVie, Biogen, Eli Lilly, Janssen Cilag, Novartis y Pfizer.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Gabriel Magariños.
Bulnes 1937 2° A.
C1425DKG CABA. Argentina.
gabriel.magariños@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, mucosas y articulaciones, de patogenia inmunomediada, que afecta entre 2% a 3% de la población occidental, y que se asocia a un importante deterioro físico, psicológico y de la calidad de vida (1,2,3). La psoriasis en placa es su forma clínica más común, representando cerca del 85% del total de los casos (3, 4). La causa de la psoriasis es compleja y guiada primariamente por una aberrante respuesta inmune en la piel, la cual tiene una base genética y es gatillada por diversos estímulos (trauma cutáneo, infecciones, medicaciones, entre otros). Los eventos inflamatorios relacionados con la psoriasis no se encuentran restringidos a la piel, conociéndose hoy un creciente número de comorbilidades, que incluyen la artritis psoriásica, enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular (ACV), síndrome me-

tabólico, enfermedades renales, enfermedad inflamatoria intestinal, trastornos de la conducta y neoplasias (5,6). Una reciente revisión organiza a las comorbilidades (Tabla 1) en clásicas, emergentes, relacionadas con el estilo de vida y relacionadas con las medicaciones (7). Muchas de estas comorbilidades suman riesgo al aumento de la mortalidad visto en estos pacientes con psoriasis, y tienen sustanciales implicancias en su manejo terapéutico (8,9). La arteriosclerosis y la enfermedad cardiovascular son la principal causa que explica dicho incremento de la mortalidad (10,11,12). Esta situación es común a otras enfermedades inflamatorias crónicas inmunomediadas, que presentan elevada frecuencia de infarto de miocardio, ACV, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica y cardiomiopatía (12). La idea de esta revisión es analizar nuevos as-

pectos patogénicos de la psoriasis y las implicancias de la inflamación sistémica en la disfunción endotelial y en el elevado riesgo cardiovascular que sufren estos pacientes.

Tabla 1. Comorbilidades de la psoriasis	
Clásicas	Artritis psoriásica
	Enfermedad inflamatoria intestinal
	Desórdenes psicológicos y psiquiátricos
Emergentes	Uveítis
	Síndrome metabólico
	Enfermedad cardiovascular
	Arteriosclerosis
	Esteatosis hepática no alcohólica
	Linfoma
	Apnea del sueño
	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
	Osteoporosis
	Enfermedad de Parkinson
	Enfermedad celíaca
Relacionadas con el estilo de vida	Disfunción eréctil
	Hábito de fumar
	Alcoholismo
Relacionadas con las medicaciones	Ansiedad
	Dislipemia (acitretin y ciclosporina)
	Nefrotoxicidad (ciclosporina)
	Hipertensión arterial (ciclosporina)
	Hepatotoxicidad (metotrexate, leflunomida, acitretin)
	Cáncer de piel (PUVA)

LA PSORIASIS COMO ENFERMEDAD AUTOINMUNE

El clásico esquema de la marcha de la psoriasis (1) provee una primera aproximación integradora al proceso patogénico de esta enfermedad (Figura 1).

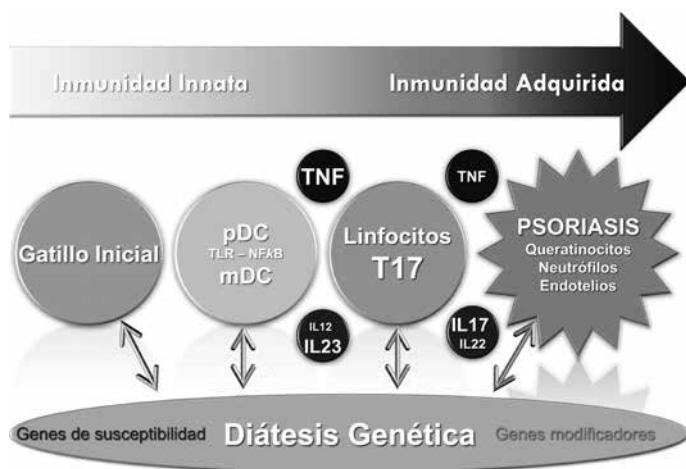


Figura 1. Esquema clásico de la marcha de la psoriasis. Abreviaturas: pDC célula dendrítica plasmocitoide, TLR receptores tipo toll, NFkB factor nuclear kappa beta, mDC célula dendrítica mielóide, TNF factor de necrosis tumoral alfa, IL12 interleucina 12, IL23 interleucina 23, IL17 interleucina 17, IL22 interleucina 22.

Sobre una base genética, que requiere de la presencia de genes de susceptibilidad (genes PSORS) y de genes modificadores, actúan clásicos gatillos que inician la respuesta inmune (stress, infecciones, activación del sistema inmune, trauma cutáneo y medicaciones, entre otros). Se asume que de una u otra forma la primera célula activada es la célula dendrítica plasmocitoide (pDC), la cual libera interferón alfa que activa a la célula dendrítica mielóide (mDC), productora de factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa). El entorno rico en IL23 (inducida por la presencia de TNF alfa) hace que durante la presentación antigénica los linfocitos T naive se diferencien hacia linfocitos T17, los cuales producen IL17, la que junto con IL22 y TNF alfa son los principales responsables de los cambios característicos de la placa de psoriasis (Figura 2). Los inicios de esta cascada patogénica se relacionan claramente con los mecanismos de la inmunidad innata, mientras que sus etapas finales están vinculadas con la inmunidad adquirida o adaptativa. Durante los últimos años quedaba pendiente de respuesta el saber cómo actuaban los gatillos para generar el primer paso estimulando a las pDC.

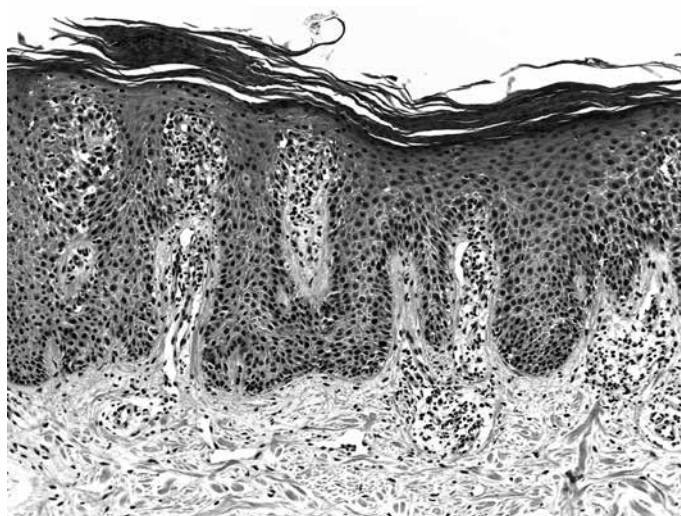


Figura 2: Cambios histopatológicos característicos de la psoriasis en placa.

Recientemente se encontraron linfocitos T CD4 o CD8 autorreactivos en la sangre periférica del 75 % de 56 pacientes con psoriasis moderada a severa (13). Dichos linfocitos reaccionaban con LL37/catelicidina, un péptido antimicrobiano (AMP) catiónico producido por queratinocitos y otras células inmunocompetentes frente a infecciones bacterianas o virales, o trauma cutáneo (14). El perfil de citoquinas de esas células T autorreactivas reveló un incremento de receptores de localización cutánea (antígeno cutáneo linfocitario, CCR6 y CCR10) y un fenotipo secretor de interleucina 17 (IL17) e interferón gamma, característico de las células que infiltran las lesiones cutáneas de la psoriasis. Además, la expresión de LL37 está incrementada en las placas de psoriasis, correlaciona con la actividad de la enfermedad, y al formar LL37 un complejo ligándose con ácidos nucleicos nativos (ADN y ARN) resulta en la activación por vía de los receptores tipo toll (TLR, en particular TLR7

y TLR8) de las células dendríticas plasmocitoides (pDC) y las células dendríticas mieloides (mDC) (15,16). El complejo LL37-ácido nucleico activa a las células dendríticas vía TLR7 y TLR8, generando la producción de interferones de tipo I (interferones alfa y beta) por las pDC y aumento de TNF e IL6 por las mDC (16,17). Un mecanismo similar de activación de pDC ha sido descrito con las beta defensinas humanas 2 y 3 (hBD2 y hBD3) y por la lisozima (18). Este mecanismo por el cual uno o más AMPs son secretados por los queratinocitos u otras células inmunes en respuesta a daño de la piel u otros estímulos externos provee un marco para explicar cómo estas proteínas pueden desestabilizar la tolerancia y proveer autoinmunidad en pacientes con psoriasis.

Otro autoantígeno ha hecho aparición en 2015, el ADAMTSL5 (una proteína relacionada con las metaloproteinasas con zinc), que regula componentes de la matriz extracelular. ADAMTSL5 es producida por melanocitos que expresan el HLA α 6, observándose una estrecha relación entre el recuento epidérmico de los mismos, su relación con linfocitos CD8 y la producción de lesiones de psoriasis. Esto sugiere que un número aumentado de melanocitos HLA α 6 con expresión de ADAMTSL5 puede ser blanco de autoinmunidad mediada por linfocitos T17 en la piel de los pacientes con psoriasis que tengan fenotipo HLA α 6 (19). Hallazgos recientes sugieren que la presentación antigénica de ADAMTSL5 y la subsecuente activación de células T productoras de IL17 puede comprometer a otras poblaciones inmunes como queratinocitos o células dendríticas (20).

Finalmente, PLA2G4D (una fosfolipasa de tipo A2 grupo IVD) ha sido propuesto como un posible tercer autoantígeno en la psoriasis. PLA2G4D muestra una expresión incrementada en queratinocitos y mastocitos de pacientes con psoriasis, generando un antígeno neolipídico no peptídico que pasa del mastocito a las células dendríticas positivas al CD1a (por vía de exosomas) quienes lo presentan a las células T (21).

En resumen, el papel de los linfocitos T en la psoriasis es innegable, pero aún falta terminar de dilucidar los mecanismos íntimos por los cuales factores externos gatillan las lesiones de la psoriasis. El vínculo entre células T auto-reativas y ciertos autoantígenos restringidos por fenotipo de HLA proveen una posible explicación que vincule estos hechos en los pacientes susceptibles, enmarcando a la psoriasis dentro de las patologías relacionadas con la autoinmunidad. Además, provee una explicación racional al fenómeno de persistencia de la placa de psoriasis una vez producida, por un mecanismo de reverberación de la respuesta inmune (Figura 3).

EL ROL CENTRAL DE IL17

IL17 es en realidad un grupo de citoquinas de características similares, identificadas con letras de la A a la F. Las

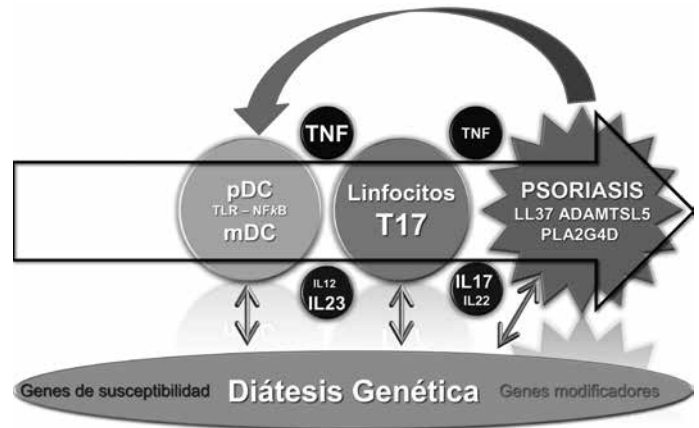


Figura 3: Esquema autoinmune reverberante de la marcha de la psoriasis. Abreviaturas: pDC célula dendrítica plasmocitoide, TLR receptores tipo toll, NFkB factor nuclear kappa beta, mDC célula dendrítica mioide, TNF factor de necrosis tumoral alfa, IL12 interleucina 12, IL23 interleucina 23, IL17 interleucina 17, IL22 interleucina 22.

más importantes son la IL17A e IL17F, producidas principalmente por linfocitos de tipo T17. IL17 también es producida y secretada por neutrófilos, mastocitos y linfocitos T citotóxicos. En circunstancias fisiológicas IL17 juega un papel relevante en la inmunidad contra bacterias y hongos. También forma parte de los mecanismos patogénicos de enfermedades inmunomediadas (22). Los receptores para IL17 se encuentran en muchos tipos celulares: células epiteliales, fibroblastos, células dendríticas y endoteliales. La expresión de IL17 es regulada por numerosas citocinas, incluyendo IL1 beta (IL1 beta), factor de crecimiento transformador beta (TGF beta), IL21 e IL23. Es interesante que IL17 induce la secreción de IL1 beta, creando una retroalimentación positiva e intensificando la respuesta inflamatoria (23).

A la fecha la psoriasis es considerada una enfermedad inflamatoria inmunomediada con componente autoinmune, en la cual los linfocitos T17 y su producción de IL17 juega un rol específico (22,23,24). Hay estudios que muestran concentraciones más elevadas de IL17 en piel con lesiones de psoriasis que en la piel sana (25). Por otra parte, los resultados promisorios de los tratamientos con anti IL17 constituyen otra importante evidencia (26).

El hallazgo de la patogenia inflamatoria de la arteriosclerosis en contraposición con el antiguo concepto de enfermedad degenerativa ha generado un enorme avance para su interpretación y manejo terapéutico (27). Recientemente los resultados del estudio CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study) han mostrado que el bloqueo de IL1 beta con canakinumab a dosis de 150 mg cada tres meses ha disminuido los eventos cardiovasculares recurrentes en pacientes de riesgo, independientemente del perfil lipídico de éstos, poniendo por primera vez evidencia científica dura en favor de dicha patogenia inflamatoria (28). La temprana infiltración de la íntima arterial por monocitos y linfocitos T activados constituye el evento inicial, siendo el principal gatillo

la presencia de LDL oxidadas (ox-LDL). Hace más de 10 años demostramos (Figura 4) que la posibilidad de dichas ox-LDL de interactuar con las células endoteliales estaba modulada por la estructura de su glicocalix y en especial la indemnidad de la cubierta de ácido siálico. Al eliminar el ácido siálico del endotelio con neuraminidasa aumentaba el ingreso de ox-LDL y consecuentemente se incrementaba la relación íntima/media de las arterias (29). Muy recientemente se ha vuelto a investigar sobre el papel del ácido siálico, demostrando su capacidad de regular la permeabilidad del endotelio (30).

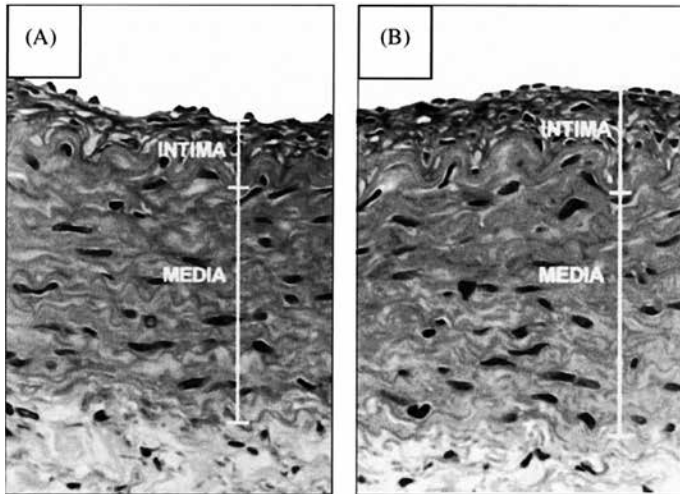


Figura 4. (A) arteria con preservación de la cubierta de ácido siálico y relación íntima/media normal. (B) arteria con eliminación de la cubierta de ácido siálico e incremento de la relación íntima/media.

Volviendo al infiltrado linfocitario, la proporción de linfocitos Th1 vs. T17 en las placas de ateroma es 10:1; sin embargo, las células T17 actúan sinérgicamente y juegan un rol mayor en mantener su estabilidad (31). Clínicamente, los pacientes con enfermedad autoinmune mediada por T17 desarrollan arteriosclerosis más rápidamente. En el mismo sentido la presencia de células T17 y la producción de IL17 puede explicar la mayor incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) en los pacientes con psoriasis (32). Se ha encontrado elevada concentración de IL17 en las placas de arteriosclerosis de arterias carótidas de pacientes sometidos a endarterectomías, habiendo correlación entre la severidad de la arteriosclerosis y la concentración de IL17 en dichas arterias (33). Desde los modelos experimentales se ha visto que IL17 puede desestabilizar la placa de arteriosclerosis incrementando la apoptosis de células endoteliales por activación de caspasas 3 y 9 e incrementando la relación Bax/Bcl2 (34). En ratones con ApoE y defecto en la producción de IL17A las placas de arteriosclerosis se desarrollan más lentamente que en los que tienen ApoE con IL17A normal (32). En definitiva, el rol de IL17 en el desarrollo de arteriosclerosis permanece controversial, pero con creciente evidencia hacia su papel proaterogénico. En la tabla 2 se resumen los datos actuales al respecto (35,36).

Tabla 2. Rol de IL17 en la arteriosclerosis

Actividad patogénica	Actividad protectora
Efecto de la IL17 en la producción de IL6, y quimiocinas (CCL2, CXCL1, CXCL8, CXCL10) por células endoteliales, musculares lisas y macrófagos.	Inhibición del interferón gamma.
Inducción de apoptosis de células endoteliales y cardíacas por activación de caspasas 3 y 9.	Inhibición de la expresión de la molécula 1 de adhesión celular vascular.
Estimulación de la producción del factor de von Willebrand por las células endoteliales.	Activación de la producción de colágeno I por células musculares lisas, estabilizando la placa.
Efecto de IL17 en el incremento de la agregación plaquetaria.	Disminución de la producción de quimiocinas CCR2 y CXCR4, inhibiendo la quimiotaxis de macrófagos.
Inducción de la producción de la metaloproteínasa de matriz 9 por los macrófagos (facilitando la ruptura de la placa de ateroma).	

El rol de IL17 y T17 en el desarrollo de enfermedad cardiovascular ha sido confirmado en múltiples estudios. Los pacientes con síndrome coronario agudo, comparados con sujetos sanos o con angina estable, tienen mayor número de linfocitos T17 circulantes, menor cantidad de células Treg y concentraciones más elevadas de IL23 e IL17 (31). Respecto de la hipertensión arterial, datos recientes indican que TNF alfa, IL17 e IL6 son hipertensoras, posiblemente a través de mecanismos que involucran disfunción endotelial, aumento de la contractibilidad de la microvasculatura, producción de formas reactivas al oxígeno y reabsorción de sodio en los riñones. La administración de IL17A en ratones produce disfunción endotelial e hipertensión arterial (37). Un original modelo en ratones mostró el papel de la IL17 producida en la piel con un cuadro psoriasiforme en su salud cardiovascular. En dichos ratones se insertó el gen de IL17A en el marco abierto de lectura de la citokeratina 14 (ratón K14-IL-17Aind/+), logrando un cuadro psoriasiforme cutáneo y elevados niveles séricos de IL17A. Esto resultó en ratones hipertensos, con cardiomegalia y en una mortalidad temprana de los mismos por eventos cardiovasculares (38). Será por ello de especial interés hacer seguimiento de la posible disminución de los eventos cardiovasculares en los pacientes con psoriasis que se encuentren en tratamiento con anticuerpos anti IL17A.

Se han publicado estudios evaluando la relación entre IL17A y el metabolismo lipídico, resistencia a la insulina y obesidad, encontrándose que al menos buena parte del espectro de situaciones comórbidas en la psoriasis guarda relación con dicha interleucina (39,40,41).

RIESGO CARDIOVASCULAR E INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA

Los pacientes con psoriasis tienen una mayor carga de placa ateromatosa coronaria (NCB) y de placa de alto riesgo (HRP) que la población sana de similar grupo etario. Cuando se los compara con pacientes de mayor edad y con dislipemia, los pacientes con psoriasis tienen mayor NCB y similar HRP. En un trabajo reciente se evaluó di-

cho riesgo antes y después de intervención terapéutica durante un año con varios medicamentos (metotrexate, anti TNF, anti p40 y anti IL17A), observándose que en relación directa con la respuesta cutánea había mejoría significativa de NCB (42). Esto resulta de especial interés por dos razones: en primer lugar, porque la intervención terapéutica sobre la patología de base está mostrando efecto positivo sobre la comorbilidad cardiovascular, y en segundo lugar porque el monitoreo de la respuesta cutánea resulta útil para estimar el beneficio cardiovascular (en conjunto con los tradicionales parámetros utilizados a dichos efectos, como la medición de proteína C reactiva, por ejemplo).

Mucho más clásico y reconocido es el efecto del metotrexate asociado a ácido fólico. Un metaanálisis sobre el efecto del metotrexate a bajas dosis en la incidencia de episodios isquémicos cardiovasculares de pacientes tratados por artritis reumatoide y por psoriasis demostró un 27 % de disminución del riesgo cardiovascular, expresado como la disminución en conjunto de los siguientes eventos: angina de reciente aparición, síndrome agudo coronario, necesidad de neovascularización coronaria, ACV o muerte por causa cardiovascular (43). Un paso más allá se encuentra el estudio CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial), en el cual se utiliza el metotrexate a bajas dosis en el post infarto agudo de miocardio de pacientes con síndrome metabólico o diabetes. En este estudio, que aún no ha arrojado resultados, la idea es demostrar que la inflamación guía el proceso de aterogénesis y que el uso de metotrexate puede disminuir la recurrencia de eventos cardiovasculares adversos mediante la reducción de IL6 e IL17 entre otras moléculas proinflamatorias (44).

El registro PSOLAR (Psoriasis Longitudinal Assessment Registry) es un registro internacional de pacientes con criterios para recibir terapias sistémicas o biológicas. Se evaluaron en el mismo los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) definidos como infarto agudo de miocardio (IAM), ACV o muerte por causa cardiovascular en 7.550 pacientes. Se compararon los pacientes expuestos a terapias biológicas (2,8 años de seguimiento en promedio) contra el grupo de fototerapia/tópicos (4,1 años de seguimiento en promedio). Se encontró una incidencia de MACE de 0,22/100PY (100 pacientes/año) en los pacientes expuestos a terapias biológicas vs. 0,34/100PY para el grupo de fototerapia/tópicos (45).

El estudio CANTOS, si bien no involucra pacientes con psoriasis, muestra claramente que el control de la inflamación genera resultados positivos. En este estudio el uso de canakinumab redujo los niveles de proteína C reactiva ultrasensible (hsPCR) y de IL6 en los pacientes con historia de IAM, mientras que el placebo no produjo dichas modificaciones. Consecuentemente con ello, los pacientes tratados con canakinumab a dosis de 150 mg cada tres meses disminuyeron los eventos cardiovasculares recurrentes (28).

Finalmente, es de destacar el relevante efecto antiinflamatorio de las estatinas demostrado a través del estudio JUPITER. Se trata de un estudio de prevención primaria diseñado para demostrar cómo las estatinas en dosis elevadas actuando a través de las vías de la inflamación pueden reducir los eventos cardiovasculares adversos. Para ello se enrolaron 17.802 pacientes con niveles elevados de hsPCR (>2 mg/l) y bajos de LDL (<130 mg/dl) y triglicéridos, a los cuales se les administraron diariamente 20 mg de rosuvastatina. El resultado fue una reducción de LDL al 50 % y de hsPCR del 37 %. Esto se acompañó de una disminución del 54 % de los IAM, 48 % de los ACV y 46 % en necesidad de revascularización coronaria (46). Suena razonable pensar que la marcada reducción de eventos cardiovasculares adversos se debe a la reducción de los niveles de LDL en conjunto con el efecto antiinflamatorio. Por otra parte, cabe recordar que las LDL generan un efecto proinflamatorio a nivel del endotelio vascular, de modo que ambos fenómenos biológicos se encuentran íntimamente vinculados.

LAS CÉLULAS ENDOTELIALES

Las células endoteliales (CE) forman una monocapa que reviste la superficie interna de los vasos sanguíneos (Figura 5), y su masa total en un adulto se estima en 1,5 kg. Son reconocidas sus funciones en el control de la hemodinamia a través de actividades metabólicas que afectan la homeostasis, el tono vascular, la fluidez de la sangre, la coagulación y la adhesión de células de la sangre. En la microcirculación, las células endoteliales de las vénulas son particularmente activas y constituyen el sitio fisiológico para el intercambio de sustancias (permeabilidad) y el tránsito celular. Múltiples circunstancias que incluyen la arteriosclerosis, la hipertensión arterial, los cuadros metabólicos y la inflamación, son capaces de producir disfunción endotelial (47).

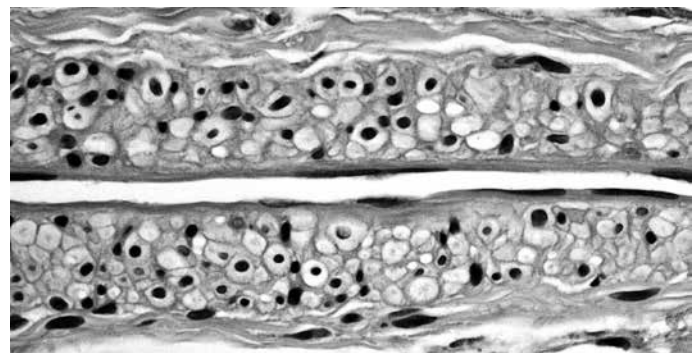


Figura 5: Corte longitudinal de una arteriola en la que se destacan las células endoteliales en su revestimiento interno.

Por otra parte, a medida que nuestro conocimiento sobre la respuesta inmune humana va creciendo, muchos tipos celulares han pasado de ser interpretados como simples espectadores a reconocerles un papel crucial en los procesos inflamatorios. En ese sentido, el papel de las células estromales, incluyendo las CE, ha tomado relevancia. Se reconoce hoy que la CE juega un rol importante en la angio-

génesis patológica, en la atracción de las células inmunes a los sitios de la inflamación, en la plasticidad de los ganglios linfáticos y en mecanismos de inmunorregulación. El endotelio participa también en la inflamación a través de la presentación antigénica y por su transformación en células mesenquimáticas a través del proceso de transición endotelio-mesénquima, el cual está principalmente influenciado por las células residentes del tejido y los procesos reparativos. Es muy posible que fenotipos específicos de CE contribuyan diferencialmente en los procesos patológicos. Se destaca en ese sentido el modo en que las vénulas de endotelio prominente (vénulas cuyas CE son cuboidales y se caracterizan por su enorme capacidad de generar tráfico transendotelial de linfocitos T) se relacionan con la formación de los órganos linfoides terciarios y de ese modo con la perpetuación de algunas respuestas inflamatorias (Figura 6). Es de esperar que en un futuro la identificación muy precisa de los subtipos de CE, así como de sus vías de señalización, permita elegir blancos para terapéuticas antiinflamatorias altamente específicas.

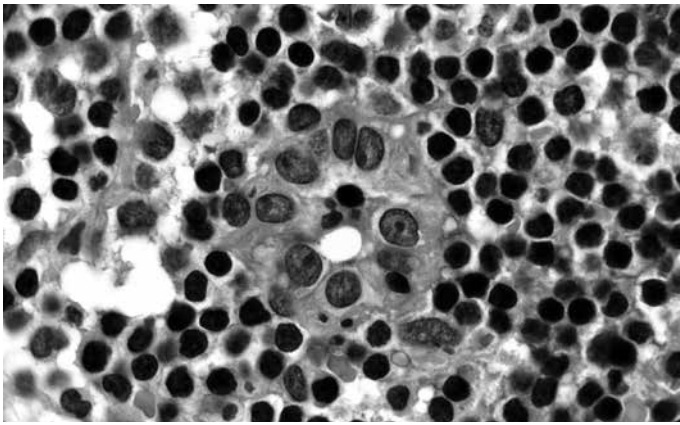


Figura 6: Vénula de endotelio prominente en la zona timo-dependiente de un ganglio linfático.

PUNTOS DESTACADOS

- ✎ La psoriasis tiene un componente autoinmune con linfocitos T autorreactivos contra LL37, ADAMTSL5 y antígenos neolipídicos producidos por PLA2G4D.
- ✎ IL17A tiene un papel central en su patogenia, así como en arteriosclerosis y enfermedad cardiovascular, constituyendo un excelente blanco terapéutico.
- ✎ La intervención terapéutica eficaz sobre la patología de base muestra efecto positivo sobre la comorbilidad cardiovascular.
- ✎ Los endotelios son partícipes activos de las respuestas inmunes y, en un futuro, posibles blancos para terapéuticas antiinflamatorias altamente específicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;370:263-71.
2. de Korte J, Sprangers MA, Mommers FM, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004;9:140-7.
3. Leibold M. Psoriasis. *Lancet* 2003; 361: 1197-1204.
4. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361:496-509.
5. Gladman DD. Clinical features and diagnostic considerations in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41:569-79.
6. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:377-90.
7. Santos Paim de Oliveira MF, de Oliveira Rocha B, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015;90(1):09-20.
8. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007;143:1493-9.
9. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: implications for management. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:393-403.
10. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735-1741.
11. Motoyama S, Ito H, Sarai M, Kondo T, Kawai H, Nagahara Y, Harigaya H, Kan S, Anno H, Takahashi H, Naruse H, Ishii J, Hecht H, Shaw LJ, Ozaki Y, Narula J. Plaque characterization by coronary computed tomography angiography and the likelihood of acute coronary events in mid-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:337-346.
12. Harrington CL, Dey AK, Yunus R, Joshi AA, Mehta NN. Psoriasis as a human model of disease to study inflammatory atherogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017;312:H867-H873.
13. Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun* 2014;5:5621.
14. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 2002; 415:389-95.
15. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007;449:564-9.
16. Ganguly D, Chamilos G, Lande R, Gregorio J, Meller S, Facchinetti V, et al. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J Exp Med* 2009; 206: 1983-94.
17. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med* 2005;202:135-43.
18. Lande R, Chamilos G, Ganguly D, Demaria O, Frasca L, Durr S, et al. Cationic antimicrobial peptides in psoriatic skin cooperate to break innate tolerance to self-DNA. *Eur J Immunol* 2015;45:203-13.
19. Arakawa A, Siewert K, Stohr J, Besgen P, Kim SM, Ruhl G, et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J Exp Med* 2015; 212: 203-12.
20. Fuentes-Duculan J, Bonifacio KM, Hawkes JE, Kunjraiva N, Cueto I, Li X, et al. Autoantigens ADAMTSL5 and LL37 are significantly upregulated in active Psoriasis and localized with keratinocytes, dendritic cells and other leukocytes. *Exp Dermatol* 2017 [Epub ahead of print].
21. Cheung KL, Jarrett R, Subramaniam S, Salimi M, Gutowska-Owsiak D, Chen YL, et al. Psoriatic T cells recognize neolipid antigens generated by mast cell phospholipase delivered by exosomes and presented by CD1a. *J Exp Med* 2016;213:2399-412.
22. Keijsers RR, Joosten I, van Erp PE, et al. Cellular sources of IL-17 in psoriasis: a paradigm shift? *Exp Dermatol* 2014;23:799-803.

23. Martin DA, Towne JE, Kricorian G, et al. The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. *J Invest Dermatol* 2013;133:17–26.
24. Christophers E, Metzler G, Røcken M. Bimodal immune activation in psoriasis. *Br J Dermatol* 2014; 170: 59–65.
25. Johansen C, Usher PA, Kjellerup RB, et al. Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors in lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol* 2009; 160: 319–324.
26. Magariños G, Castro C, Ubogui J. Secukinumab en pacientes con psoriasis de difícil manejo terapéutico. *Autoinmunidad* 2016;1:19–22.
27. Pober JS. Interleukin-17 and atherosclerotic vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:1465–1466.
28. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119–31.
29. Cuniberti LA, Martínez V, Schachter J, Magariños G, et al. Sialic acid as a protective barrier against neointima development. *Atherosclerosis*. 2005;181(2):225–31.
30. Betteridge KB, Arkill KP, Neal CR, et al. Sialic acids regulate microvessel permeability, revealed by novel in vivo studies of endothelial glycocalyx structure and function. *J Physiol* 2017;595:5015–5035.
31. Cheng X, Taleb S, Wang J, et al. Inhibition of IL-17A in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2011;215:471–474.
32. van Bruggen N, Ouyang W. Th17 cells at the crossroads of autoimmunity, inflammation, and atherosclerosis. *Immunity* 2014;40:10–12.
33. Yu XH, Jiang N, Zheng XL, et al. Interleukin-17A in lipid metabolism and atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2014;431:33–39.
34. Yu XH, Fu YC, Zhang DW, et al. Foam cells in atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2013;424:245–252.
35. Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. IL-17 and Th17 cells in atherosclerosis: subtle and contextual roles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35: 258–264.
36. Liuzzo G, Trotta F, Pedicino D. Interleukin-17 in atherosclerosis and cardiovascular disease: the good, the bad, and the unknown. *Eur Heart J* 2013;34:556–559.
37. Harrison DG. The immune system in hypertension. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2014;125:130–140.
38. Karbach S, Croxford AL, Oelze M, Schüler R, et al. Interleukin 17 Drives Vascular Inflammation, Endothelial Dysfunction, and Arterial Hypertension in Psoriasis-Like Skin Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:2658–2668.
39. Shin JH, Shin DW, Noh M. Interleukin-17A inhibits adipocyte differentiation in human mesenchymal stem cells and regulates pro-inflammatory responses in adipocytes. *Biochem Pharmacol* 2009;77:1835–1844.
40. Zuniga LA, Shen WJ, Joyce-Shaik B, et al. IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis and obesity. *J Immunol* 2010;185:6947–6959.
41. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- α , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem* 2003; 278: 45777–45784.
42. Lerman JB, Joshi AA, Chaturvedi A, Aberra TM, et al. Coronary Plaque Characterization in Psoriasis Reveals High-Risk Features That Improve After Treatment in a Prospective Observational Study. *Circulation*. 2017; 136: 263–276.
43. De Vecchis R, Baldi C, Palmisani L. Protective effects of methotrexate against ischemic cardiovascular disorders in patients treated for rheumatoid arthritis or psoriasis: novel therapeutic insights coming from a meta-analysis of the literature data. *Anatol J Cardiol* 2016; 16: 2–9.
44. Ridker PM. Closing the loop on inflammation and atherothrombosis: why perform the CIRT and CANTOS trials? *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2013; 124: 174–90.
45. Bissonnette R, Kerdel F, Naldi L, Papp K, et al. Evaluation of Risk of Major Adverse Cardiovascular Events with Biologic Therapy in Patients with Psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2017; 16: 1002–1013.
46. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2195–207.
47. Stoltz JF, Muller S, Kadi A, Decot V, Menu P, Bensoussan D. Introduction to endothelial cell biology. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2007; 37: 5–8.
48. Al-Soudi A, Kaaj MH, Tas SW. Endothelial cells: From innocent bystanders to active participants in immune responses. *Autoimmun Rev*. 2017; 16: 951–962.

Naturaleza: Informe de investigación original

Área: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Enfermedad autoinmune: Artritis reumatoidea

Recibido 06/07/2017 - Aceptado 25/09/2017

Impacto de la estrategia T2T en artritis reumatoidea

Impact of T2T strategy in rheumatoid arthritis

Rodrigo N. Garcia Salinas¹, Sebastián J. Magri^{1,2}, Facundo Salvatori¹.¹Reumatología y Enfermedades Autoinmunes, Hospital Italiano de La Plata. Buenos Aires, Argentina.²Cátedra de Patología B, Facultad de Medicina. UNLP.

Resumen

Introducción: El tratamiento guiado al objetivo (T2T) en artritis reumatoidea (AR) tiene como resultado final alcanzar la remisión orientando el tratamiento de acuerdo al resultado de medidas objetivas de actividad de la enfermedad. Esta estrategia tiene beneficios clínicos con amplia evidencia en la literatura. Sin embargo, en la práctica habitual presenta ciertas dificultades para llevarse a cabo.

Objetivo: Evaluar si en nuestro centro el seguimiento clínico de los pacientes con AR se adapta a los lineamientos de la estrategia T2T y si su cumplimiento se asocia al logro de la baja actividad de la enfermedad (LDA).

Materiales y métodos: Estudio histórico prospectivo.

Resultados: Se incluyeron 96 pacientes, con una media de seguimiento de 15 meses (DS 7,8), equivalente a 120,6 pacientes/año. se registraron un total de 526 visitas de las cuales 270 fueron de ajuste de tratamiento y, de ellas, 208 (77%) fueron realizados según el valor de CDAI. El 47% (IC: 37-57) alcanzaron LDA en algún momento del seguimiento. En el análisis de las visitas de ajuste de tratamiento (n:270) se observó una media de CDAI de 16 (DS: 10) y el 37% (IC95: 30-44) se encontraban en valores de LDA. LDA se asoció con: tiempo de evolución mayor (p: 0,006), mayor cantidad de visitas (p: 0,003), mayor cantidad de mediciones de actividad (p: 0,0000), mayor tiempo entre visitas (LDA: 4,2 vs. no LDA 2,2 mediana en meses, p: 0,0000) y ser doble seropositivo (0,04). En el análisis multivariado se encontró asociación independiente de LDA con mayor cantidad de mediciones de actividad de la enfermedad.

Conclusión: Hemos encontrado, en nuestra experiencia que tanto el control y decisiones terapéuticas en pacientes con AR se realizan acordes a los principios del T2T. El logro de LDA se asoció en forma independiente con la una mayor cantidad de mediciones de actividad (control estricto).

Palabras Clave: artritis reumatoidea, tratamiento al objetivo.

Abstract

Introduction: Treat to target (T2T) in rheumatoid arthritis (RA) has final outcome of achieving remission by targeting the treatment according to the outcome of objective measures of disease activity. This strategy has clinical benefits with several evidence in the literature. However, in the usual practice it presents certain difficulties to carry out.

Objective: To evaluate whether the clinical follow-up of patients with RA in our center is adapted to the guidelines of the T2T strategy and whether its compliance is associated with the achievement of low disease activity (LDA).

Materials and methods: Prospective historical study.

Results: We included 96 patients, with a mean follow-up of 15 months (DS 7.8), equivalent to 120.6 patients / year. A total of 526 visits were recorded, of which 270 were adjusted for treatment, of which 208 (77%) were performed according to the CDAI value. 47% (CI: 37-57) reached LDA at some point in the follow-up. In the analysis of treatment adjustment visits (n: 270), an average CDAI of 16 (DS: 10) and 37% (IC95: 30-44) were found in LDA values. LDA was associated with: longer evolution time (p: 0.006), higher number of visits (p: 0.003), higher number of activity measurements (p: 0.0000), longer time between visits (LDA: 4.2 vs non LDA 2.2 median in months, p: 0.0000) and double seropositive (0.04). In the multivariate analysis we found an independent association of LDA with a greater number of measures of disease activity.

Conclusion: we have found in our experience that both control and therapeutic decisions in patients with RA are performed according to the principles of T2T. The achievement of LDA was independently associated with a greater number of activity measurements (tight control).

Key words: Rheumatoid Arthritis, Treat to Target

Rodrigo N Garcia Salinas
gsalinasrodrigo@gmail.comSebastián J. Magri
dr.sebastian.magri@gmail.comFacundo Salvatori
fnsalvatori@yahoo.com.arLos autores expresan no poseer
conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Rodrigo N Garcia Salinas
Hospital Italiano La Plata
Av 51 N° 1725 e/ 29 y 30.
1900 La Plata. Pcia. de Buenos Aires.
Argentina.
gsalinasrodrigo@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad reumática crónica de etiología desconocida caracterizada por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico. Afecta del 0,2 al 1 % de la población caucásica, principalmente al grupo etario con mayor capacidad laboral o productiva dentro de la sociedad. El concepto sobre el pronóstico y el tratamiento de la AR ha cambiado notablemente en las dos últimas décadas (1-3).

Los efectos "destructivos" de la AR, recién se hacen evidentes para el paciente luego de un período de al menos 5 años. Sin embargo, ese proceso comienza lenta y tempranamente desde el inicio de la enfermedad, momento en el cual tendríamos alguna oportunidad de mejorar su pronóstico (4,5).

El tratamiento guiado al objetivo (T2T) en AR tiene como resultado final alcanzar la remisión orientando el tratamiento de acuerdo al resultado de medidas objetivas de actividad de la enfermedad. Esta estrategia tiene beneficios clínicos con amplia evidencia en la literatura. Sin embargo, en la práctica habitual presenta ciertas dificultades para su aplicación (6,7).

OBJETIVO

Estimar la prevalencia de adherencia a la estrategia T2T definida como el ajuste del tratamiento decidido a través del CDAI (*clinical disease activity index*). Evaluar que variables de seguimiento T2T se asocian al logro de baja actividad de la enfermedad (LDA).

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio histórico prospectivo de pacientes consecutivos, mayores de edad, con diagnóstico de AR según criterios ACR/EULAR 2010 con seguimiento por nuestro centro entre 1 a 24 meses (*). Se recolectaron las siguientes variables de las historias clínicas electrónicas: datos demográficos, características de la enfermedad y tratamiento (basal y modificaciones subsecuentes). Las características T2T evaluadas en cada paciente fueron: cantidad de visitas total, visitas de ajuste de tratamiento, mediciones de CDAI y HAQ, uso de ecografía, logro de LDA y actitud terapéutica tomada. Así también se utilizó como unidad de análisis la visita T2T obteniendo los siguientes datos: cambio de tratamiento, valor de CDAI, HAQ e intervalo entre visitas (meses). Análisis estadístico: se realizó el análisis descriptivo de las variables y se aplicó test de Chi² (categóricas) y test de Student o Mann Whitney (continuas). Se realizó análisis multivariado de regresión logística se consideró como variable dependiente LDA.

RESULTADOS

Se incluyeron 96 pacientes, con una media de seguimiento de 15 meses (DS 7,8), equivalente a 120,6 pacientes/año. Las características de la población y tratamiento basal se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Características de la muestra	
Características Basales	N: 96 : 120 Pac/año
Seguimiento (meses)	15 (DS 7.8)
Sexo femenino	80 %
Edad (años)	53.7 (DS 13)
Evolución (meses)	36 (RIC 12-52)
AR temprana (2 años)	64 %
FR (+)	85 %
ACPA (+)	75 %
Tratamiento Basal	
Metotrexato	70 %
Dosis de MTX	20 mg (RIC: 15-20)
DMARs + corticoide	26 %
DMARb	11,7 %

Con respecto a las características T2T, se registraron un total de 526 visitas de las cuales 270 fueron de ajuste de tratamiento y, de ellas, 208 (77 %) fueron realizados según el valor de CDAI (Figura 1).

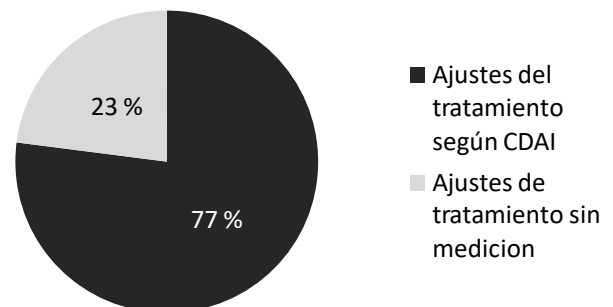


Figura 1. Porcentaje de pacientes a los que se les cambió el tratamiento según el CDAI. EL 77 % de los ajustes de tratamiento se realizaron según el valor de CDAI.

La mediana de cantidad de mediciones en cada paciente de CDAI y HAQ en el seguimiento fue de 2 (RIC: 1-3) 1 (RIC 0-2) respectivamente, y la mediana de tiempo entre visitas fue de 3 meses (RIC: 2-5). En el 32,3 % de la visita de ajuste de tratamiento se tomó en cuenta la ecografía para realizar un cambio en el mismo y en un 14,6 % fueron cambios por evento adverso. Las acciones terapéuticas en cada visita se muestran en la tabla 2, en forma general y estratificada según si el paciente alcanzó o no LDA.

Tabla 2. Frecuencia de acciones terapéuticas en las visitas T2T general y según el estado de actividad por CDAI

Acción terapéutica	General	LDA	No LDA
Sin cambio	30 %	60 %	25 %
Modificación del esteroide	32,2 %	21 %	20 %
Modificación del DMAR	18,1 %	11,7 %	18 %
Inicio de biológico	19 %	1,3 %	26 %

El 47 % (IC: 37-57) del total de pacientes incluidos alcanzaron LDA en algún momento del seguimiento. En el análisis de las visitas de ajuste tratamiento (n: 270) se observó una media de CDAI de 16 (DS: 10) y el 37 % (IC95: 30-44) se encontraban en valores de LDA. LDA se asoció en el análisis univariado con: tiempo de evolución mayor (p: 0.006), mayor cantidad de visitas (p: 0,003), mayor cantidad de mediciones de actividad (p: 0.0000), mayor tiempo entre visitas (LDA: 4,2 vs. no LDA 2,2 mediana en meses, p: 0,0000) y ser doble seropositivo (0,04). Cuando se realizó el análisis multivariado, donde se incluyeron en el modelo aquellas variables con p menor a 0,05 y variables biológicas que determinan severidad, se encontró asociación independiente de LDA con mayor cantidad de mediciones de actividad de la enfermedad, y mayor tiempo entre visita.

Tabla 3. Análisis multivariado de regresión logística: variable dependiente LDA

Variable	OR	IC (95,0 %)		Valor p
Tiempo de evolución	1,005	0,992	1,019	0,438
Cantidad de visitas	0,978	0,859	1,113	0,731
Cantidad de mediciones	2,116	1,330	3,365	0,002
Tiempo entre visitas (m)	1,373	1,027	1,837	0,033
Sexo femenino	0,695	0,185	2,615	0,591
Doble Seropositivo	1,374	0,434	4,344	0,589
Fumador	0,620	0,197	1,956	0,415

DISCUSIÓN

Las pautas básicas que pueden asegurar un posible éxito en el manejo de la AR son, en primera instancia, poder tratar al paciente en el periodo conocido como: "ventana de oportunidad"; esto es un lapso de tiempo corto entre el inicio de los síntomas y el inicio de un tratamiento específico para poder cambiar el pronóstico de los pacientes con AR.

Evaluar estrictamente al paciente al inicio de la enfermedad y regularmente a lo largo de la misma, utilizando elementos que nos permitan un adecuado seguimiento, como por ejemplo el recuento de articulaciones inflamadas y dolorosas, cuestionarios de autoevaluación del estado funcional, radiografías de manos y pies evaluadas por índice radiológico e indicadores bioquímicos de infla-

mación, es la segunda pauta básica para lograr el éxito terapéutico. Los estudios TICORA y CAMERA confirmaron que aquellos pacientes evaluados en forma objetiva y estricta presentaron mejor evolución clínica, funcional y radiológica que aquellos evaluados de manera rutinaria por el médico tratante, sin un control objetivo de la enfermedad (8-12).

Estas "buenas prácticas de tratamiento" han sido resumidas en lo que conocemos como "tratamiento hacia el blanco", "tratamiento hacia el objetivo" o *treat to target* T2T). Ningún reumatólogo concibe hoy el tratamiento de los pacientes con AR sin seguir las premisas básicas del T2T. El principal objetivo del tratamiento de la AR es lograr la remisión de la enfermedad, y en los casos en que esto es imposible a pesar de haberlo intentado afanosamente, lograr al menos un estado de baja actividad de la enfermedad. Las premisas básicas para lograr este objetivo se basan en el control objetivo y estricto de la enfermedad y en el tratamiento intensivo con las medicaciones específicas. En nuestro trabajo utilizamos como herramienta de medición de actividad el CDAI, es válido aclarar que el DAS 28 es el índice más utilizado (13,14).

Es de fundamental importancia que estas premisas sean consensuadas entre el médico y el paciente. La inclusión del paciente en la comprensión de estos conceptos es de fundamental importancia para lograr los objetivos y asegurar una mejor adherencia a las pautas de tratamiento. Cabe destacar que, en trabajos de investigación, ya sean utilizando un protocolo de seguimiento preestablecido, o como el nuestro, a través de la revisión de historias clínicas, evaluar la participación del paciente es muy complicado. Sin embargo, existe una versión del T2T adaptada a pacientes que fue validada en la Argentina, en esta experiencia pudimos observar que la frase que fue más complicada comprender fue las que se referían al concepto de remisión (15-17).

Con respecto al tratamiento, las recomendaciones del T2T están incluidas en las principales guías de las sociedades científicas, la liga europea (EULAR), el colegio americano (ACR) y en las de la sociedad argentina de reumatología (SAR). Esto quiere decir que el T2T guía, de alguna forma, nuestras decisiones, tomando actitudes terapéuticas de acuerdo a mediciones clínicas validadas. En nuestra experiencia podemos ver que la acción terapéutica más frecuente fue la modificación de la dosis de corticoides, aunque cuando el paciente se encontraba en LDA la decisión mas frecuente fue no cambiar el tratamiento. Por otro lado cuando el paciente estaba activo (CDAI mayor a 10) el cambio terapéutico más frecuente fue el inicio de un tratamiento biológico (18-20).

Con respecto a la adherencia a la estrategia, algunos estudios demostraron que oscila alrededor de 60 %, con diferentes formas de medir la misma. En nuestro país

Waimann y col realizaron un estudio en el consorcio argentino de artritis temprana, definiendo la adherencia a la estrategia a los cambios en el tratamiento cuando el paciente no había logrado la remisión por DAS 28, el resultado fue que el 42 % cambiaron el tratamiento en la visita. En nuestra experiencia realizamos una revisión de historias clínicas en forma histórica prospectiva 96 pacientes que registraron un total de 270 visitas donde se cambió el tratamiento y de ellas un 77 % se realizaron según el resultado obtenido en el CDAI, de estos pacientes alcanzaron baja actividad de la enfermedad (LDA) el 47 %. El logro de LDA se asoció en forma independiente con el número de visitas realizadas (mayor control estricto).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, et al: Text book of Rheumatology. Philadelphia, WB Saunders, 1989.
2. Mc Carty DJ: Arthritis and Allied Conditions. A text book of Rheumatology. Philadelphia, Lea & Ferbyger, 1985.
3. O'Sullivan JM, Cathcart ES: The prevalence of rheumatoid arthritis: Follow-up evaluation of the effect of criteria on rates in Sudbury, Massachusetts. *Ann Intern Med* 1972;76:573-577.
4. Lard LR, Visser H, Speyer I, et al: Early vs delayed treatment in patients with recent onset rheumatoid arthritis. Comparison of two cohorts who receive different treatment strategies. *Am J Med* 2001.
5. van Aken J, Lard LR, Cessie S, Hayes JMW, Breedveld FC, Huizinga TWJ: Radiological outcome after four years of early vs delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis.
6. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631-637.
7. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016;75:3-15.
8. Finch A, Liery H, van Herckenrode CA, de Pablo P: Long term impact of early treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis. A meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2006;55:864-72
9. Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):894-898.
10. Marcos J, Waimann CA, Dal Pra F, et al: General characteristics of an early arthritis cohort in Argentina: Rheumatology (Oxford), 2011;50:110-16
11. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al: Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-69
12. Verstappen SMJ, J. W. Veen, M. J. Heurkens, A. H. Schenk, Y. ter Borg, E. J. Blaauw, A. A. Bijlsma, J. W. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Annals of the Rheumatic Diseases* 2007;1443-1449.
13. Garcia Salinas R: Mediciones clínicas en artritis reumatoidea. *AR Artritis Reumatoidea* 2010:1-6.
14. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016. 22;388(10055):2023-2038.
15. Velzaco Zamora JL, Chichotky Y, Garcia Salinas R, *et al.* Adaptación de la versión para pacientes de las recomendaciones para el tratamiento hacia un objetivo (T2T) en artritis reumatoidea para su uso en Argentina. *Rev Arg Reumatol*. 2015;26(4):12-18.
16. De Witt MPT, Smolen JS, Gossec L, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: the patient version of the international recommendations. *Ann Rheum Dis* 2011;70:891-895.
17. Arora NK, Ayanian JZ, Guadagnoli E. Examining the relationship of patients attitudes and beliefs with their self-reported level of participation in medical decision-making. *Med Care* 2005;43:865-72.
18. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar 6.
19. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jan;68(1):1-25.
20. Sociedad Argentina de Reumatología: Actualización de las guías de práctica clínica en el tratamiento de la artritis reumatoidea. *Revista Argentina de Reumatología*, 2013.
21. Waimann Christian A, Citera G, Dal Pra F, et al. Adherence to a Treat-to-Target (T2T) strategy in early rheumatoid arthritis. Is it feasible in daily clinical practice? *Arthritis Rheum* 2014;66(Suppl):S1037.

Naturaleza: Revisión crítica.

Área: Inmunocardiología.

Enfermedad autoinmune: Inflamación coronaria.

Recibido 07/10/2017 - Aceptado 05/11/2017

Inflamación y aterosclerosis coronaria: un camino hacia nuevos horizontes terapéuticos

Inflammation and coronary atherosclerosis: a path to new therapeutic horizons

Mirta D. Lobianco, Maia Matsudo.

División Cardiología.
Hospital de Clínicas José de San Martín.

Resumen

Cada año la enfermedad coronaria aterosclerótica ocasiona más de siete millones de muertes en el mundo, siendo la principal causa de morbi-mortalidad. Más aún, en las últimas décadas, el envejecimiento de la población se acompaña de un incremento en la mortalidad cardiovascular global. La aterosclerosis vascular se considera un proceso inflamatorio que inicia con disfunción endotelial, oxidación de lipoproteínas de baja densidad, acumulación de monocitos en la íntima, con posterior formación de células espumosas y liberación de citoquinas inflamatorias. Hasta la actualidad el objetivo terapéutico fue lograr el descenso de lipoproteínas de baja densidad. Hoy se plantea la posibilidad de nuevos tratamientos antiinflamatorios. La inhibición de la interleuquina-1 podría modular la cascada de la inflamación. Así disminuirían los niveles de interleuquina-6 y proteína C reactiva, potentes reactantes de fase aguda. Recientemente se propone que los anticuerpos monoclonales, como el canakinumab, podrían ser nuevos pilares en el tratamiento de los pacientes de bajo y moderado riesgo cardiovascular con reactantes de fase aguda elevados. En el presente trabajo se revisan las primeras evidencias clínicas del tratamiento de la aterosclerosis mediante la modulación de la inflamación.

Palabras Clave: aterosclerosis, inflamación, síndrome coronario agudo, proteína C reactiva, canakinumab.

Abstract

Each year coronary atherosclerotic disease causes more than seven million deaths worldwide, being the main cause of morbidity and mortality. Moreover, in recent decades, the aging of the population is accompanied by an increase in global cardiovascular mortality. Vascular atherosclerosis is considered an inflammatory process that begins with endothelial dysfunction, oxidation of low-density lipoproteins, accumulation of monocytes in the intima, with subsequent formation of foam cells and release of inflammatory cytokines. Until now, the therapeutic objective was to achieve low-density lipoprotein descent. Today, the possibility of new anti-inflammatory treatments is being considered. Inhibition of interleukin-1 could modulate the cascade of inflammation. This would reduce the levels of interleukin-6 and C-reactive protein, potent acute phase reactants. It has recently been proposed that monoclonal antibodies, such as canakinumab, could be new pillars in the treatment of patients with low and moderate cardiovascular risk with elevated acute phase reactants. In the present paper, we review the first clinical evidence of the treatment of atherosclerosis by modulating inflammation.

Key words: atherosclerosis, inflammation, acute coronary syndrome, C-reactive protein, canakinumab.

Las autoras expresan no poseer
conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Mirta Daniela Lobianco.

Hospital de Clínicas
José de San Martín.
Av. Córdoba 2351, 7° piso, sala 6.
C1120AA CABA. Argentina.
danielalobianco27@gmail.com

INTRODUCCIÓN

En el año 1856, Rudolf Virchow plantea el rol de los componentes plasmáticos como los causantes de la aterosclerosis, y desarrolla una hipótesis: la respuesta inflamatoria del endotelio vascular es una de las principales

causas de aterosclerosis (1). En los años 90' se adjudica la causa de la aterosclerosis a gérmenes como *Chlamydia pneumoniae*, Herpes y Citomegalovirus. Esta teoría es sostenida por hallazgos microbiológicos en el interior de las

placas de ateroma y por la presencia de títulos elevados de anticuerpos (1). En la actualidad, la inflamación es considerada esencial en el proceso de ateromatosis. Las estatinas son las primeras drogas que disminuyen la inflamación, aunque su principal efecto en la ateromatosis vascular es descender los lípidos de baja densidad. Recientemente el estudio CANTOS utiliza la terapia inmunológica como tratamiento de la inflamación. En consecuencia, el canakinumab es el primer anticuerpo monoclonal con impacto clínico en el tratamiento de la enfermedad coronaria.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es actualizar los mecanismos involucrados en la respuesta inflamatoria y resumir brevemente los resultados que arroja el estudio CANTOS.

FISIOPATOLOGÍA DE LA INFLAMACIÓN ARTERIAL

El endotelio vascular normal no es afín a la unión de leucocitos, pero la exposición a una dieta rica en grasas trans desencadena una respuesta inflamatoria endotelial originando pequeñas placas de ateroma. Este endotelio expresa entonces, moléculas de adhesión de células vasculares conocidas como proteínas de adhesión de células vasculares (*vascular cell adhesion protein 1* [VCAM-1]) que aumentan la adherencia de linfocitos y monocitos plasmáticos al ateroma en formación permitiendo el crecimiento del mismo (2,3). Estos fenómenos afectan preferentemente los sitios de bifurcación del árbol arterial donde el flujo sanguíneo es turbulento. La ausencia de flujo laminar estimula la expresión de moléculas de adhesión intercelular-1 (*intercellular adhesion molecule 1* [ICAM-1]) que colaboran en la génesis de la placa.

Cybulsky y col. en 2001 descubren una mutación en el gen que codifica las VCAM-1 que interrumpe la formación del ateroma, dando mayor verosimilitud a la citada teoría (4). Una vez que los linfocitos y monocitos se unen a VCAM-1, el endotelio libera citoquinas (factor estimulante de colonias de macrófagos) que son capaces de transportar estos elementos celulares al interior de la pared vascular y estimulan la diferenciación de los monocitos a macrófagos. Estos macrófagos son los encargados de oxidar las partículas de lípidos de baja densidad (*low-density lipoprotein* [LDL]) por intermedio de la mieloperoxidasa y mecanismos de glicosilación originando células espumosas, componente principal del ateroma. El óxido nítrico (ON), potente vasodilatador y antiinflamatorio arterial, se encuentra disminuido en las arterias que son expuestas a flujo sanguíneo turbulento y se sostiene que, por el contrario, en aquellos vasos expuestos a flujo laminar, el ON disminuye la expresión de VCAM-1.

Por otra parte, la infiltración linfocitaria también está presente en la placa de ateroma. Los linfocitos CD4+ reaccionan

a los antígenos de los LDL oxidados (5). Cuando el receptor de la célula T está ligado al antígeno se desencadena la activación T y aumenta la liberación de citoquinas inflamatorias como interleuquina 1 (IL-1), interferón G y factor de necrosis tumoral (TNF α) (6). Estas citoquinas inflamatorias estimulan la producción de grandes cantidades de IL-6. A su vez, la IL-6 estimula la síntesis hepática de reactivantes de fase aguda, dentro de los que se encuentran la proteína C reactiva (PCR) y el fibrinógeno (5). Existen otros mediadores de la inflamación que se relacionan directamente con los factores de riesgo cardiovascular. En la hipertensión arterial (HTA), la angiotensina II estimula la producción de anión superóxido, eleva la expresión de IL-6 y de proteína "quimioatrayente" de monocitos-1 (MCP-1) en las células musculares lisas, como así también, los niveles de VCAM-1 (7). La obesidad estimula la inflamación por intermedio de la síntesis de TNF α e IL-6 en el tejido adiposo. La diabetes facilita el estrés oxidativo mediado por especies reactivas de oxígeno.

VALORES ELEVADOS DE MARCADORES INFLAMATORIOS. INTERPRETACIÓN

Los procesos inflamatorios en el árbol coronario generan aumento de reactivantes de fase aguda (PCR, eritrosedimentación, IL-6, antagonistas del receptor de IL-1). Dentro de ellos, la PCR es el más estudiado hasta el momento. Los aumentos en los niveles de estos marcadores se correlacionan con un mal pronóstico intrahospitalario, alta prevalencia de isquemia y ateromatosis grave, pero principalmente son sinónimo de placas ateromatosas inestables (8). Si se analizan los valores en individuos sanos, solo el 10 % tiene PCR > 3 mg/L. En el otro extremo se encuentran aquellos pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) precedido por angina inestable (AI). De estos, el 90 % tiene valores de PCR > 3 mg/L (9).

En estudios realizados en pacientes en prevención primaria, la administración de estatinas a aquellos individuos que tienen valores de LDL menores a 149 mg/dl y PCR por encima de la media disminuye los eventos coronarios en el grupo estatina comparado con placebo. Estos resultados ponen en evidencia el efecto antiinflamatorio y pleiotrópico (independiente de los niveles de colesterol LDL) de las estatinas. Este beneficio no está presente en el grupo de pacientes con LDL bajo y PCR menor a la media (10). Numerosos estudios verifican que niveles elevados de PCR predicen futuros eventos cardiovasculares (8). El principal desafío para el clínico es identificar los pacientes de bajo y moderado riesgo cardiovascular con PCR e IL-6 elevadas, para reevaluar su riesgo como alto e instrumentar estrategias terapéuticas de mayor intensidad.

NUEVOS HORIZONTES EN EL TRATAMIENTO DE LA INFLAMACIÓN: ESTUDIO CANTOS

Hasta la actualidad, todos los esfuerzos terapéuticos para disminuir los eventos cardiovasculares están dirigidos a disminuir los niveles de colesterol, principalmente de LDL mediante el uso de estatinas. Hoy se sabe que la inflamación de la placa aterosclerótica es un factor pronóstico de eventos coronarios.

En agosto de 2017 se presenta el estudio CANTOS, el primer estudio que dirige la terapia de anticuerpos monoclonales para disminuir la inflamación de la placa aterosclerótica. Previo a la publicación del estudio CANTOS, el canakinumab (anticuerpo monoclonal dirigido a inhibir la IL-1 β) solamente es utilizado en pacientes con enfermedades reumatológicas y resulta en una importante disminución en la concentración de IL-1. A su vez, bajos niveles de IL-1 son acompañados de un descenso en los niveles de IL-6 y PCR (11). Ante estos hallazgos y con la hipótesis de que el canakinumab disminuiría la inflamación a nivel de la placa de ateroma por intermedio del descenso de la IL-1 sin modificar los niveles de LDL, se decide poner en marcha este estudio (12).

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego, multicéntrico y multinacional (incluye 39 países, dentro de los que se encuentra Argentina) que compara canakinumab con placebo. El mismo se lleva a cabo entre abril 2011 y marzo 2014, con extensión hasta junio 2017 (12). Se aleatorizan 10.061 pacientes, hombres y mujeres, mayores de 18 años, con antecedente de IAM, valores de PCR ultrasensible ≥ 2 mg/dl y bajo tratamiento anti isquémico óptimo durante al menos las 4 semanas previas (12). Se excluyen las mujeres embarazadas o que amamantan o que desean el embarazo, pacientes en plan de angioplastia o cirugía de revascularización miocárdica, antecedente de cirugía de revascularización miocárdica en los 3 años previos, antecedente de cirugía mayor no cardíaca o procedimiento endoscópico dentro de los 6 meses previos, insuficiencia cardíaca en clase funcional IV de la New York Heart Association, hipertensión arterial no controlada ($>160/100$), diabetes mellitus no controlada, síndrome nefrótico, filtrado glomerular <30 ml/min/1,73 m², hepatopatía (cirrosis, hepatitis B o C, aumento de transaminasas o de bilirrubina), antecedentes de neoplasia (excepto carcinoma basocelular), antecedente de abuso de alcohol, tuberculosis activa o latente o factores predisponentes (hacinamiento, exposición laboral) o PPD positiva, antecedente de enfermedad infecciosa crónica o recurrente, pacientes inmunocomprometidos (virus de la inmunodeficiencia humana, con o sin tratamiento antirretroviral; bajo corticoterapia en altas dosis prolongada; bajo tratamiento con altas dosis de metotrexato), pacientes vacunados a virus vivo en 3 meses previos y aquellos con pronóstico de vida menor a 5 años (excepto de causa cardiovascular) (12).

Los puntos finales del estudio son:

- ✎ primarios: IAM no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y muerte de causa cardiovascular (MACE);
- ✎ secundarios: primario más angina inestable con requerimiento de revascularización urgente (MACE+), muerte por todas las causas, IAM no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y muerte por todas las causas.

Del total de 10.061 pacientes el 25,7 % son mujeres y el 40,0 % tienen diabetes. La edad media de los participantes es de 61 años. El 66,7 % de los pacientes se los somete a una intervención coronaria percutánea y el 14,0 % a cirugía de revascularización miocárdica, durante el periodo del ensayo. El mismo compara tres dosis de canakinumab (50 mg, 150 mg y 300 mg, administradas por vía subcutánea cada 3 meses) contra placebo (12). Los resultados de análisis por grupos evidencian reducción del 39 % en el valor de PCR ultrasensible para los grupos que reciben 150/300 mg subcutáneos cada 3 meses.

Además, una reducción del punto final primario MACE de 15 % ($p=0,007$), de MACE+ de 17 % ($p=0,0006$) y de 30 % en la necesidad de revascularización ($p<0,001$). Los pacientes del grupo canakinumab presentan mayor tasa de neutropenia, plaquetopenia e infecciones. Siendo significativamente mayores las muertes por infección y sepsis comparado con el grupo placebo (12). Estos efectos adversos se relacionan directamente con la disminución en la concentración de IL-1 y se atribuyen a disminución de la inmunidad celular y humoral.

En una segunda etapa se analiza un subgrupo de pacientes que desarrollaron cáncer de pulmón durante el transcurso del estudio. Es factible pensar que al ser el tabaquismo un factor de riesgo cardiovascular, la incidencia en los pacientes con enfermedad coronaria es más elevada si se los compara con la población sana. De los 10.061 pacientes, 24 % son fumadores actuales, y el 47 % son ex fumadores, y la concentración media de PCR ultrasensible es de 4,2 mg/l (13). Durante la mediana del período de seguimiento de 3,7 años, la mortalidad total por cáncer de pulmón es menor en los grupos que reciben canakinumab si se lo compara con el grupo placebo (13). Los efectos son dependientes de la dosis, con reducciones de riesgo relativas de 67 % ($p<0,0001$) para el cáncer de pulmón total y de 77 % ($p=0,0002$) para el cáncer de pulmón mortal en participantes asignados a la dosis de 300 mg de canakinumab (13).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La enfermedad coronaria es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. En las últimas décadas se han desarrollado múltiples ensayos clínicos con el fin de disminuir su prevalencia por medio de la reducción de los valores de LDL. En la actualidad, la teoría de la inflamación de la pla-

ca aterosclerótica resulta en una búsqueda incansable de nuevos objetivos de tratamiento. A pesar que canakinumab ha mostrado resultados prometedores, debe evaluarse el riesgo beneficio sobre la inhibición de la IL-1 para evaluar el costo beneficio, dado que la prevalencia de enfermedad coronaria está en aumento y el costo de esta terapia se estima en ciento de miles de dólares anuales. Aún faltan más ensayos clínicos controlados que verifiquen la efectividad de la terapia inmunológica para el tratamiento de la aterosclerosis coronaria. Es importante remarcarle a la paciente que presenta MCPP o tiene antecedentes de haber tenido MCPP la posibilidad de recurrencia en los próximos embarazos.

A pesar de ser escasa la información, se aconseja a las pacientes que persisten con deterioro de la FEY del VI evitar nuevos embarazos, por la posibilidad de empeoramiento de la misma y muerte (7,13).

BIBLIOGRAFÍA

1. Hu H, Pierce GN, Zhong G. The atherogenic effects of chlamydia are dependent on serum cholesterol and specific to *Chlamydia pneumoniae*. *J Clin Invest*. 1999;103:747-53.
2. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr, et al. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. *Arterioscler Thromb*. 1993;13:197-204.
3. Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991;251:788-91.
4. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2001;107:1255-62.
5. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685-95.
6. Szabo SJ, Sullivan BM, Peng SL, et al. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:713-58.
7. Kranzhöfer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, et al. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1623-9.
8. Libby P, Ridker P, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-43.
9. Biasucci LM, Liuzzo G, Colizzi C, et al. Clinical use of C-reactive protein for the prognostic stratification of patients with ischemic heart disease. *Ital Heart J*. 2001;2:164-71.
10. Ridker P, Rifai N, Clearfield M, et al. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001;344:1959-65.
11. Ridker P, Howard CP, Walter V, et al; CANTOS Pilot Investigative Group. Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2012;126:2739-48.
12. Ridker P, Everett BM, Thuren T, et al. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-31.
13. Ridker P, MacFadyen JG, Thuren T, et al. CANTOS Trial Group. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:1833-42.

Naturaleza: Estudio de prueba diagnóstica.

Área: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Síndrome de Sjögren primario.

Recibido 06/07/2017

Aceptado 10/08/2017

Valor de la ultrasonografía de glándulas parótidas en el estudio del síndrome de Sjögren primario

Value of ultrasonography of parotid glands in patients with suspected primary Sjögren Syndrome

Marina Oliver, María L. Santiago, Diego Vila, Paula González, Sebastián Fernández Nacul,
Santiago Scarafia, Anastasia Secco, Marta Mamani.

Sección Reumatología.
Servicio de Clínica Médica.
H.G.A. Bernardino Rivadavia.
servicioreumatologia@hotmail.com

Resumen

Introducción: el ultrasonido de glándulas parótidas (USGP) es una técnica rápida y no invasiva y es considerado una herramienta útil en la detección de compromiso glandular en síndrome de Sjögren primario (SSp). Actualmente hay poca evidencia en relación a la utilidad del mismo comparado con la biopsia de glándula salival menor (BGSM).

Objetivo: determinar el valor diagnóstico del USGP, en los pacientes con sospecha de SSp que requieren BGSM para el cumplimiento de los criterios clasificatorios Americano- Europeos 2002.

Materiales y métodos: se incluyeron pacientes con sospecha de SSp, que concurren a realizarse BGSM. Se realizó USGP bilateral. Variables ultrasonográficas consideradas: heterogeneidad del parénquima, áreas hipoechoicas, focos hiperecóticos, márgenes glandulares y positividad de la señal Power Doppler. Los hallazgos en glándula parótida se podían presentar de forma uni o bilateral y se clasificaron en tres grupos, A: heterogeneidad; B: una o dos variables (excluyendo heterogeneidad); C: tres o más variables.

Resultados: se incluyeron 51 pacientes. El 29,41 % de los pacientes tuvo BGSM positiva. Encontramos que el grupo B fue el que mostró una mayor especificidad (86 % (IC95 %: 77-96)). En todos los casos la sensibilidad fue baja.

Discusión: Habitualmente indicamos la BGSM cuando no podemos descartar el diagnóstico de SSp a través de métodos no invasivos. Consideramos a la clasificación B del USGP, como la de mayor utilidad en la práctica diaria. Sin embargo, si este resultado fuera negativo, proponemos realizar la BGSM.

Palabras claves: síndrome de Sjögren primario, biopsia glándula salival menor, ultrasonografía, parótidas.

Abstract

Introduction: Ultrasound of the parotid gland (USPG) is a rapid non-invasive technique. It is a useful diagnostic tool in the detection of gland involvement in Primary Sjögren Syndrome (pSS). Currently, there is few evidence regarding this tool compared to minor salivary gland biopsy (MSGB).

Objectives: To assess the diagnostic value of USPG in those patients who underwent MSGB by suspected SS.

Materials and Methods: We included patients with suspected pSS which underwent MSGB to define the diagnosis. MSGB and bilateral USPG were performed in all patients. The following ultrasonographic parameters were assessed: heterogeneity of the parenchyma, hypoechoic areas, hyperechoic foci, altered margins and positive Power Doppler signal. The findings in the parotid gland, unilateral or bilateral, were classified into three groups A: heterogeneity, B: One or two variables (excluding heterogeneity) C: Three or more variables (any variable).

Results: 51 patients were included in the study, 29.41 % had positive MSGB. We found that group B showed the highest specificity (86 % (95 %CI: 77-96)). In all cases the sensitivity was low.

Conclusions: We usually indicate the MSGB when pSS cannot be ruled out by non-invasive procedures. We mainly consider the B USPG classification as the one of major utility for daily practice. However, if the USPG result is negative we propose performing a MSGB.

Keywords: Primary Sjögren Syndrome. Minor salivary gland biopsy. Ultrasonography. Parotid glands

Los autores manifiestan no poseer conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Anastasia Secco
H. G. A. Bernardino Rivadavia.
La Heras 2670. C1425ASQ CABA,
Argentina.
servicioreumatologia@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad autoinmune que característicamente afecta las glándulas de secreción exocrina (salivales, lacrimales, entre otras),

generándose así los síntomas cardinales de la patología como son la xeroftalmia, xerostomía y xerodermia (1). Éste tiene además un espectro variable de manifestaciones extra

glandulares como artritis, vasculitis y polineuropatía. La complicación más seria es el desarrollo de linfoma, reportado entre 5-10% de los pacientes en los primeros 10-15 años de la enfermedad (2). Entre los principales factores de riesgo al momento del diagnóstico, asociados con el desarrollo de linfoma, se encuentran la hipocomplementemia, especialmente descenso de C4, presencia de crioglobulinas, purpura palpable, tumefacción parotídea, y la presencia de centros germinales y un *score* de foco linfoplasmocitario mayor o igual a tres en la biopsia de glándula salival menor (BGSM) (1). Por lo tanto, la evaluación de las glándulas salivales tiene valor tanto diagnóstico como pronóstico en el SSp, aportando datos que permiten identificar pacientes con alto riesgo de evolución a linfoma (2).

La BGSM es un procedimiento mínimamente invasivo. La presencia de un score de foco mayor o igual a uno mostró una sensibilidad del 83,5% y una especificidad del 82,3% para el diagnóstico de SSp (3); sin embargo, el procedimiento no está exento de complicaciones y hay pacientes que tienen contraindicaciones para realizarla (1).

El ultrasonido de glándulas parótidas (USGP) es una herramienta no invasiva, económica y que ha ganado reconocimiento en el estudio de pacientes con sospecha de SSp (4). Existen publicaciones recientes que evaluaron la utilidad del mismo para reemplazar a la sialografía en los Criterios Americano-Europeos (5), incorporándolo a los Criterios Americanos 2012 (6) e intentando optimizar el desempeño de estos (7).

El objetivo del presente trabajo es determinar el valor diagnóstico del USGP, en el grupo de pacientes con sospecha de SSp en los cuales se debería realizar BGSM para discriminar el cumplimiento de los criterios clasificatorios Americano-Europeos 2002 para dicha enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de prueba diagnóstica. Se incluyeron consecutivamente pacientes con sospecha de SSp, quienes concurrieron al Servicio de Reumatología del Hospital B. Rivadavia de la Ciudad de Buenos Aires, a realizarse una BGSM durante el año 2013, con el fin de poder ser clasificados con diagnóstico de SSp según criterios Americano-Europeos 2002.

Se excluyeron pacientes con diagnóstico de otra enfermedad autoinmune, serología positiva para hepatitis C o VIH, pacientes con diagnóstico de sarcoidosis, linfoma o quienes hubiesen recibido radioterapia en cabeza y cuello. Se recopilaron datos demográficos, clínicos y serológicos.

El ultrasonografista era ciego a los datos clínicos y de laboratorio. El estudio lo realizó con el paciente en decúbito dorsal y se indicó al paciente rotar la cabeza al lado contralateral al de la glándula parotídea a evaluar. El equipo utilizado fue un ecógrafo MyLab 25 (Esaote Italia®) con transductor lineal de 10-18 MHz.

Se tomaron como variables ultrasonográficas la presencia de heterogeneidad del parénquima, áreas hipocóicas, focos hiperecóticos, márgenes glandulares y la positividad de la señal Power Doppler.

Se propusieron tres grupos para clasificar los hallazgos ecográficos:

- Heterogeneidad en glándula parotídea unilateral o bilateral;
- Una o dos variables (excluyendo heterogeneidad) en glándula parotídea unilateral o bilateral;
- Tres o más variables (cualquier tipo de variable) en glándula parotídea unilateral o bilateral.

La BGSM se realizó el mismo día y fue analizada en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital B. Rivadavia, el equipo de anatomía patológica estaba cegado a los datos clínicos, serológicos y USGP. La BGSM fue considerada en nuestro estudio como el test de referencia.

Almacenamiento y Procesamiento Estadístico

Los datos fueron volcados en una base de datos (Microsoft Excel) y analizados empleando el paquete estadístico (Stata 12.0). Para la estadística descriptiva, las variables categóricas se expresaron en porcentajes y las continuas se expresaron como media y desvío estándar (DS) o mediana y rango intercuartilo (RIC), según distribución y tamaño muestral. Se estimó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos (valor predictivo positivo (VPP), negativo (VPN) y razón de verosimilitud positiva (RV) para evaluar la discriminación del nuevo método (USGP).

Reparos éticos

Antes de dar inicio al siguiente protocolo de investigación científica, el mismo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación (CEI) del Hospital B. Rivadavia. Los pacientes firmaron el correspondiente consentimiento informado.

RESULTADOS

Se incluyeron 51 pacientes, siendo un 96,1% mujeres, con una mediana de edad de 53,5 años (RIC 42-59), con un tiempo de evolución de los síntomas 2,5 años (RIC 1-7). El 82,35% presentaba xerostomía y el 88,23% xeroftalmia. De todos los pacientes evaluados, el 62,5% tenía sialometría positiva (evaluación objetiva de compromiso oral) y el 75% *test* de ojo seco positivos (Rosa de Bengala o Verde de Lisamina y/o *test* de Schirmer), como evidencia objetiva de compromiso ocular. El FAN mayor o igual a 1/320 y/o FR positivo se encontró en el 50% de los casos y el 40,5% tuvieron Anticuerpos Anti Ro y/o Anti La positivos. La BGSM fue positiva (grados III-IV de la clasificación de Chisholm y Mason) en el 29,41% de los pacientes.

Al evaluar el USGP como test diagnóstico encontramos que el grupo B tuvo una especificidad del (86 % (IC95 %: 77-96)), siendo superior a los restantes. En todos los casos la sensibilidad fue baja (tabla 1). En nuestra población la BGSM positiva se asoció con una mayor edad, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (tabla 2).

Tabla 1. Resultados

	S (IC 95 %)	E (IC 95 %)	VPP (IC 95 %)	VPN (IC 95 %)	RV (IC 95 %)
A	47 % (33-60)	69 % (57-82)	39 % (26-52)	77 % (64-88)	15 (7-32)
B	33 % (20-46)	86 % (77-96)	50 % (36-64)	76 % (64-87)	24 (8-71)
C	33 % (20-46)	75 % (63-87)	36 % (23-49)	73 % (61-85)	13 (5-33)

Tabla 2. Caracterización según resultado de BGSM

	Biopsia positiva	Biopsia negativa	p
Sexo (mujeres)	100 %	94 %	1
Edadaños (RIC)	57 (53-65)	50 (35-58)	0,03
Tiempoños (RIC)	5 (2-8.5)	2 (1-6)	0,07

DISCUSIÓN

El SSp continúa siendo un desafío diagnóstico para la mayoría de los reumatólogos en su práctica habitual ya que sus principales síntomas, ojo y boca seca, pueden ser secundarios a otras causas (hepatitis C, diabetes, hipotiroidismo).

Los criterios clasificatorios permanecen en discusión y en el caso en que el resultado de FAN, FR, anticuerpos anti-Ro y/o anti-La no aporten la información necesaria debemos realizar la evaluación de la histología glandular para confirmar el diagnóstico. Por lo tanto, la BGSM tiene un peso importante a la hora de clasificar un paciente como portador de SSp, más aún considerando que la patología puede virar a una enfermedad linfoproliferativa.

BIBLIOGRAFÍA

- Maldonado Cocco JA, Citera G, Paira SO. Reumatología. Buenos Aires: Americana de Publicaciones, 2000.
- Theander E, Mandl T. Primary Sjögren's Syndrome: Diagnostic and Prognostic Value of Salivary Gland Ultrasonography Using a Simplified Scoring System. *Arthritis Care & Research* 2014;66, 7:1102-1107.
- Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, et al. Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care & Research* 2012;64, 4:475-487.
- Carotti M, Ciapetti A. Ultrasonography of the salivary glands: the role of grey-scale and colour/power Doppler. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32,80: S61-S70.
- Divi C, Sandrine J-J, et al. Contribution of Salivary Gland Ultrasonography to the Diagnosis of Sjögren's Syndrome Toward New Diagnostic Criteria? *Arthritis & Rheumatism* 2013; 65,1:216-225
- Divi C, Sandrine J-J, et al. Salivary gland ultrasonography improves the diagnostic performance of the 2012 American College of Rheumatol-

No son un aspecto menor los eventuales riesgos de un procedimiento invasivo como la BGSM y la incomodidad o rechazo por parte del paciente, y aquí es donde la ultrasonografía de las glándulas salivales mayores gana adeptos, ya sea, por la comodidad y aceptabilidad por parte del paciente tanto por la rapidez, accesibilidad y bajo costo de la técnica, comparada con otros métodos de imágenes como la sialografía o RMN.

Diferentes estudios han mostrado correlación entre la ultrasonografía y la BGSM, RMN, sialografía (8) y también con el laboratorio inmunológico y severidad clínica del SSp (9). Se ha analizado su aplicabilidad en el diagnóstico temprano del síndrome (10) y en la diferenciación entre la enfermedad primaria y el cuadro de síntomas SICCA que no conforman la enfermedad propiamente dicha (11).

El presente trabajo cuenta con 51 pacientes, aunque los resultados no son concluyentes consideramos que los hallazgos propuestos en esta clasificación pueden ser tenidos en cuenta para orientar apropiadamente el diagnóstico de aquellos a los que, por distintos motivos, no se les puede realizar BGSM y ser el puntapié para diseñar estudios con mayor número de pacientes y caracterizar los hallazgos ecográficos al punto de reemplazar a la histología en el diagnóstico del SSp.

CONCLUSIÓN

Dado que habitualmente se solicita la BGSM, cuando el SSp no puede descartarse a través de otros métodos no invasivos, consideramos a la clasificación ultrasonográfica B de gran utilidad para la práctica diaria. Sin embargo, si este resultado es negativo, proponemos realizar la BGSM.

Consideramos que se necesitan estudios con mayor número de pacientes para poder tomar estas características ecográficas de forma concluyente para definir el diagnóstico.

ogy classification criteria for Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2014; 53:1604-1607.

- Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, Iwamoto N, Horai Y, et al. Ultrasonography as an additional item in the American College of Rheumatology classification of Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 2014 Nov; 53,11:1977-1983.
- Kenichi O, Takafumi S, et al. A comparison of diagnostic tools for Sjögren syndrome, with emphasis on sialography, histopathology, and ultrasonography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;109:129-134.
- Hammenfors D, Brun J, et al. Diagnostic utility of major salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2015; 33: 56-62.
- Baldini C, Luciano N, et al. Salivary gland ultrasonography: a highly specific tool for the early diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Research & Therapy* 2015;17:146.
- Milic V, Petrovic R, et al. Major salivary gland sonography in Sjogren's syndrome: diagnostic value of a novel ultrasonography score (0-12) for parenchymal inhomogeneity. *Scand J Rheumatol* 2010; 39:160-166.

Naturaleza: Informe de caso

Área: Inmunoneumonología

Enfermedad autoinmune: Síndrome de Sjögren

Recibido 12/07/2017 - Aceptado 15/09/2017

Neumonía organizada como primera manifestación de síndrome de Sjögren: reporte de un caso

Organizing pneumonia as a first manifestation of Sjögren's syndrome: a case report

Miguel Bernardo Zappia¹, Carlos Mosca².

¹División Neumonología.
Hospital de Infecciosas
Dr. Francisco J. Muñiz.

²Médico Consultor de Neumonología.
Hospital de Infecciosas
Dr. Francisco J. Muñiz.
Instituto Vacarezza.
Facultad de Medicina. UBA.

Miguel B. Zappia

miguelbz83@gmail.com

Carlos Mosca

carlosmosca@gmail.com

Resumen

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica caracterizada por infiltración linfocítica de glándulas exócrinas y otros numerosos sitios extraglandulares. Se denomina síndrome de sicca cuando se manifiesta con sequedad de mucosas ocular (xerofthalmia) y bucal (xerostomía) secundaria a esta afectación. Puede presentarse como una enfermedad primaria, llamada SS primario (pSS), o estar asociada a otras enfermedades reumáticas autoinmunes, denominándose SS secundario (sSS). Se sabe que las enfermedades del tejido conectivo pueden asociarse a la neumonía organizada (NO). Sin embargo, esta asociación es rara, ya que hay pocos casos descritos en la bibliografía con signos de NO y que suelen ocurrir en el contexto de una enfermedad ya diagnosticada. En nuestro caso, se presenta una paciente que debuta con manifestación de NO y posterior diagnóstico de síndrome de Sjögren.

Palabras clave: síndrome de Sjögren, neumonía organizada, consolidaciones, vidrio esmerilado.

Abstract

Sjögren's syndrome (SS) is a chronic inflammatory autoimmune disease characterized by lymphocytic infiltration of exocrine glands and numerous other extraglandular sites. It is called Sicca syndrome when it manifests with dry mucous ocular (xerophthalmia) and buccal (xerostomia) secondary to this affection. It may present as a primary disease, called primary SS (pSS), or be associated with other autoimmune rheumatic diseases, called secondary SS (sSS). It is known that connective tissue diseases can be associated with organized pneumonia (OP). However, this association is rare, since there are few cases described in the literature with signs of OP and usually occur in the context of an already diagnosed disease. In our case, we present a patient who debuted with OP manifestation and then Sjögren's syndrome was diagnosed.

Key words: Sjögren's syndrome, organized pneumonia, consolidations, frosted glass.

Los autores expresan no poseer conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Miguel Zappia

Zelarrayan 1553. CABA. Argentina.
miguelbz83@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La NO puede ser criptogénica, o bien secundaria. En estos casos puede estar asociada a diversas condiciones clínicas relacionadas con infecciones, fármacos, radioterapia o enfermedades del tejido conectivo.

La aparición de NO en el contexto de enfermedades del tejido conectivo se considera un factor de mal pronóstico. Entre éstas, la NO se ha observado sobre todo en la artritis reuma-

toide, con menor frecuencia en el síndrome de Sjögren secundario, rara vez en el síndrome de Sjögren primario (pSS), en el lupus eritematoso sistémico y excepcionalmente en la esclerosis sistémica (1).

Aunque no sea frecuente, siempre se tiene que considerar la posibilidad que una NO u otra intersticiopatía idiopática pueda preceder a una enfermedad del colágeno.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 65 años de edad, tabaquista de 30 paquetes/año y antecedentes de cáncer de ovario en 2009, actualmente en remisión. Consultó por cuadro febril asociado a tos, expectoración y disnea que requirió internación donde diagnostican neumonía extrahospitalaria y administran antibioticoterapia durante 10 días. Evolucionó con mejoría parcial del cuadro, continuando con disnea, rales bibasales y con presencia en la tomografía de tórax de imágenes consolidativas subpleurales bilaterales con áreas de vidrio esmerilado y tractos lineales en campos inferiores (figura 1). La enferma vuelve a control con nueva tomografía en la que se evidencia empeoramiento de las imágenes, las cuales fueron interpretadas como probable neumonía organizada (figura 2); se solicitaron pruebas serológicas para patología autoinmune que mostraron: ANA 1/80 patrón nucleolar moteado fino, fracción de complemento C3 y C4 en valores normales, factor reumatoideo negativo.



Figura 1. Corte inferior de tórax que evidencia consolidaciones bilaterales subpleurales asociado a vidrio esmerilado.



Figura 2. TC de tórax que evidencia consolidaciones con broncograma aéreo bilaterales y periféricas

Se le planteó a la paciente la realización de una biopsia pulmonar para confirmar dicho diagnóstico pero la misma se negó al procedimiento. Realizó un examen de laboratorio pulmonar; FVC 1,86 (80 %), VEF1 1,51 (78 %), relación 81, RV 1,31 (70 %), TLC 3,19 (71 %), DLCO 10,45 (51 %), test de marcha con 86 % de desaturación, recorriendo 349 metros (98 % predicho).

Al progresar la disnea requiere que se inicie tratamiento empírico con corticoides (metilprednisona 40 mg/día) por 2 meses, con clara mejoría clínica y una nueva tomografía que evidencia regresión de las imágenes, con desaparición de las consolidaciones, persistiendo vidrio esmerilado y tractos fibrosos subpleurales en lóbulos inferiores (figura 3).



Figura 3. TC de tórax con vidrio esmerilado, engrosamiento de septos y bronquiectasias bilaterales.

A partir del segundo mes disminuye en forma progresiva los corticoides y un nuevo control tomográfico muestra regresión de las lesiones. A los cinco meses de haber comenzado el tratamiento, la paciente refiere comenzar con síndrome sicca (xerostalmia y xerostomía) (2), por lo cual se realiza dosaje de anti-Ro/SSA el cual fue positivo. Se deriva al Servicio de Reumatología, quienes confirman síndrome de Sjögren.

DISCUSIÓN

La neumonía organizada se caracteriza histológicamente por la presencia de tejido de granulación dentro de la luz y de los sacos alveolares. Su definición ha ido modificándose con el tiempo. En 1985, Epler *et al.* analizaron 2500 biopsias de pulmón y descubrieron 57 casos de neumonía con manifestación histopatológica de tejido de granulación, con cuerpos de Masson, que se extendían a los conductos y espacios alveolares; éste proporcionó una descripción clásica de la enfermedad bajo el término de bronquiolititis obliterante con neumonía organizada. Últimamente el comité de consenso ATS/ERS recomendó que se la defina con el término de neumonía organizada (3). La NO pue-

de asociarse con otros patrones histológicos de neumonía intersticial en las enfermedades del colágeno (2). La combinación neumonía intersticial no específica (NINE)/NO, se descubrió principalmente en el síndrome de Sjögren, polimiositis y dermatomiositis (PM/DM) y otras enfermedades reumáticas (3).

Muchos de estos casos son idiopáticos, pero en ocasiones pueden ser secundarios a infecciones pulmonares, reacciones a fármacos o asociados a colagenopatías entre las más frecuentes. Los pacientes suelen presentar fiebre, disnea y afectación general; en las imágenes lo típico es la presencia de áreas consolidativas con broncograma aéreo, parcheadas, uni o bilaterales y de distribución periférica y no segmentarias.

La imposibilidad de una certificación diagnóstica y el empeoramiento clínico de la paciente, sustentó la indicación de un tratamiento empírico con corticoesteroides, con presunción de NO asociada a neumonía extrahospitalaria. La evolución satisfactoria con regresión de las lesiones y la certificación ulterior de SS determinaron el diagnóstico de NO asociado a SS.

El SS es un desorden inflamatorio con infiltración linfocítica de glándulas exócrinas, especialmente las glándulas salivares y lagrimales dando como síntomas sequedad de ojos y boca, pudiendo estar afectados otros órganos, entre ellos los pulmones. Puede ser primario (pSS) como entidad única o secundario (sSS) asociado a otras enfermedades del colágeno.

El diagnóstico de SS se basa en los nuevos criterios de clasificación que se basan en 5 pruebas. Los individuos se clasifican como teniendo SS primario si tienen una puntuación total de ≥ 4 , derivada de la suma de los valores asignados a cada prueba (con sialadenitis linfocítica focal con puntuación ≥ 1 y positividad anti-SSA/Ro con los valores más altos [3 cada uno] y OSS ≥ 5 [o VBS ≥ 4] en al menos 1 ojo, el resultado de la prueba de Schirmer 5 mm/5 minutos en al menos 1 ojo y UWS 0,1 ml/minuto con un valor de 1 cada uno) (4). Ya en desuso los 6 criterios propuestos por el grupo de consenso Americano-Europeo del 2010 que se basaban en síntomas oculares de sequedad, síntomas orales de sequedad o glándulas salivales persistentemente inflamadas,

evidencia objetiva de afectación ocular (*test* de Schirmer o Rosa de Bengala), evidencia objetiva de afectación de las glándulas salivales (flujo salival anormal, sialografía parotídea o gammagrafía salival), y anticuerpos anti Ro (SSA) y/o anti La (SSB) positivos (5).

En nuestro caso la paciente tenía presencia de compromiso ocular/oral, anticuerpo anti-Ro + y certificación en el servicio de reumatología.

La NINE se caracteriza histológicamente por inflamación intersticial y fibrosis que son temporalmente uniformes. En nuestra paciente los hallazgos en las imágenes incluyen además de las opacidades consolidativas, otras de vidrio esmerilado con predominio subpleural y basal. Esto, asociado a la disnea de esfuerzo y patrón restrictivo con DLCO disminuída, podría plantear si la NO como única entidad podría justificar todas las imágenes que presentó la paciente o admitir la posibilidad de estar asociada a una NINE, tal como la bibliografía menciona en algunos casos.

La localización pulmonar puede estar presentes hasta en un 25 % de los casos del SS y se observa con más frecuencia en el pSS donde suele ser menos agresiva respecto del sSS. Lo habitual es que aparezca años después de la manifestación extrapulmonar de la enfermedad y sólo en raras ocasiones preceden a la misma. En nuestro caso se manifestó con antelación y esto refuerza la recomendación de efectuar estudios serológicos completos para descartar eventualmente una conectivopatía.

Siempre se tiene que tener presente que una NO puede ser secundaria y asociarse a una colagenopatía. Lo frecuente es que la colagenopatía sea la primera manifestación y que en el transcurso de la misma se manifieste la NO.

En raras oportunidades la NO antecede, por lo cual la recomendación es hacer estudios serológicos completos para descartar colagenopatías y de ser necesario consultar al reumatólogo.

Recordar que en ocasiones en relación a SS pueden asociarse a más de una neumopatía idiopática (6). Lo habitual en el pSS asociado a NO es que haya buena respuesta terapéutica, tal cual se comprobó en la evolución de la paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Henriet AC, Diot E, Marchand-Adam S, et al. Organising pneumonia can be the inaugural manifestation in connective tissue diseases, including Sjögren's Syndrome. *Eur Respir Rev* 2010;19:116, 161–163.
- Mira-Avendano IC, Abril A. Pulmonary Manifestations of Sjögren Syndrome, Systemic Lupus Erythematosus, and Mixed Connective Tissue Disease. *Rheum Dis Clin N Am* 2015;41:263–277.
- Xue-Ren Li, Shou-Chun Peng, Lu-Qing Wei. Nonspecific interstitial pneumonia overlaps organizing pneumonia in lung-dominant connective tissue disease. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(9):11230–11235.
- Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis & Rheumatology* 2016.
- Kokosi M, Riemer EC, Highland KB. Pulmonary Involvement in Sjögren Syndrome. *Clin Chest Med* 2010;31:489–500.
- Flament T, Bigot A, Chaigne B, et al. Pulmonary manifestations of Sjögren's Syndrome. *Eur Respir Rev* 2016;25:110–123.

Naturaleza: Reporte de caso Área: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Enfermedad autoinmune: Poliangeítis microscópica Recibido 30/06/2016 - Aceptado 25/09/2016

Vasculitis de pequeño vaso aproximación diagnóstica: reporte de caso

*Diagnostic approach to small vessel systemic vasculitis: a case report*Eleonora M. Bresan¹, Ana M. Beron¹, Gustavo Naswetter¹.¹División Reumatología Hospital de Clínicas José de San Martín.Eleonora María Bresan.
dra.ebresan@gmail.comAna María Beron
anitaberon@hotmail.comGustavo Naswetter
gusnaswet@yahoo.com.ar

Resumen

La vasculitis se define como una inflamación de los vasos sanguíneos que compromete o destruye la pared de los vasos sanguíneos produciendo isquemia o hemorragia. Las vasculitis de pequeño vaso presentan un amplio espectro de manifestaciones clínicas que pueden evolucionar desde un cuadro benigno autolimitado a un compromiso fulminante en ausencia de un tratamiento adecuado. Se reporta el caso de una poliangeítis microscópica basándose en la historia clínica, manifestaciones clínicas y hallazgos en estudios por imágenes y anatomopatológicos. Se discute la aproximación diagnóstica, los diagnósticos diferenciales y su manejo terapéutico

Palabras claves: vasculitis de pequeño vaso, síndrome pulmón riñón.

Abstract

Vasculitis is defined as an inflammation directed at vessels, which compromise or destroys the vessel wall leading to hemorrhagic and or ischemic events.

The small-vessel vasculitis include a broad spectrum of disorders that span a clinical spectrum from benign, self limited disease to fulminant conditions that are fatal in the absence of therapy. We report a case of microscopic polyangiitis diagnose on history, clinical, imaging and histopathological findings. We discuss herein the diagnostic approach and management.

Keywords: small vessel vasculitis, pulmonary renal syndrome.

Los autores manifiestan no poseer conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Ana María Beron.

Av. Córdoba 2351.
C1120AAR CABA Argentina.
anitaberon@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis asociadas a ANCA son consideradas un grupo de enfermedades autoinmunes, sistémicas y potencialmente graves que comprometen vasos de pequeño y mediano calibre provocando daño según el órgano afectado (1).

Dentro de este grupo se incluyen la poli angeítis granulomatosa (PGA), la poli angeítis microscópica (PAM), la glomerulonefritis necrotizante pauciinmune idiopática y la poliangeítis granulomatosa con eosinofilia (PGE) (2). Tanto el diagnóstico como el inicio precoz de un tratamiento adecuado son factores fundamentales en el pronóstico y evolución de las mismas (2).

CASO CLÍNICO

Paciente de 28 años de edad, sexo femenino, con antecedentes de vitíligo, consulta por lesiones purpúricas en miembros inferiores de 15 días de evolución, acompañadas de dolor y tumefacción de ambos tobillos, pérdida de peso de 4 Kg en el último mes, astenia, febrícula y malestar general.

Se decide su internación presentando al ingreso un síndrome constitucional, palidez cutáneo mucosa, febrícula (37,5°C), púrpura palpable en miembros inferiores y artritis de ambos tobillos. En el laboratorio se constata Hb: 8,5gr/dl, Hto: 27 %, GB: 7.600/mm³

con fórmula conservada, Plaquetas: 340.000/mm³, VSG: 96 mm/1ª hora, sedimento urinario normal. Rx de tobillos: aumento de la densidad de partes blandas. Resto del examen físico y laboratorio normal.

La paciente evoluciona con deterioro del estado general, anemia, edemas en miembros inferiores, disnea CF IV, hemoptisis, TA: 150-95 mmHg, presentando en los exámenes complementarios los siguientes hallazgos: Hb: 5.5, Hto: 16 %, urea: 56 mg/dl, creatinina: 1.78mg/dl, VSG: 130 mm en la 1ª hora, Coombs (-), sedimento urinario: campo semicubierto de hematíes dismórficos, cilindros granulosos y hemáticos, proteínas +. En la TAC de tórax se observan, infiltrados con patrón alveolar a predominio de ambas bases pulmonares compatible con hemorragia pulmonar. Motivo por el cual se decide realizar una fibrobroncoscopia constatándose un árbol bronquial indemne, sangrado activo en el lavado bronquialveolar presentando macrófagos cargados con hemosiderina.

La paciente recibió tratamiento con 3 pulsos metilprednisolona (1 gr/pulso) seguido de 60 mg de prednisona vo y ciclofosfamida 1 gr/m2 mensual. Evolucionando favorablemente.

DISCUSIÓN

Frente a un cuadro de púrpura palpable no trombocitopénica, asociado a artritis, anemia, eritrosedimentación muy elevada y síndrome constitucional el primer diagnóstico que se debería tener en cuenta es vasculitis de pequeños vasos. Entre ellas:

- ✍ Púrpura de Schölein-Henoch (1) (PSH) y las vasculitis por hipersensibilidad que en el 100 % de los casos presentan síndrome constitucional asociado a púrpura palpable y en un 50-55 % artritis en miembros inferiores (3).
- ✍ Vasculitis asociadas a drogas como la D-penicilamina, hidralacina, sulfasalazina, minoxiciclina, fenitoina y alopurinol (4).
- ✍ Poliarteritis nodosa (PAN) y poliangeitis microscópica (PAM) con una incidencia de compromiso dérmico mayor al 50 % y artritis 20-30 %.
- ✍ Poliangeitis granulomatosa y poliangeitis granulomatosa eosinofílica aunque, en ambos casos, es poco frecuente que inicien con artritis y cuadro purpúrico sin evidencias de compromiso respiratorio (5).
- ✍ Crioglobulinemia con una incidencia del 95 % de púrpura y 10-15 % de artritis al comienzo de la enfermedad (el porcentaje de estas manifestaciones aumenta proporcionalmente al tiempo de evolución) (6).

Otros diagnósticos diferenciales no vasculíticos posibles:

- ✍ Lupus eritematoso sistémico (LES) aunque sólo 3 a 5 % de los pacientes pueden presentar púrpura palpable secundaria a vasculitis leucocitoclástica como primera manifestación de la enfermedad.

- ✍ Síndrome de Sjögren sabiendo que el 45 % de los pacientes pueden tener púrpura palpable a predominio de miembros inferiores y alrededor del 60 % presentan artritis, pero la paciente no refiere antecedentes de síndrome sicca.
- ✍ Artritis reumatoidea en aproximadamente el 2 % de los casos cursa con púrpura palpable en miembros inferiores como expresión de una vasculitis leucocitoclástica (7), pero esta es una manifestación tardía de la enfermedad poliarticular severa como no ocurre en este caso.

La paciente presenta una hemorragia pulmonar difusa definida por hemoptisis, anemia, imágenes de condensación alveolar en la radiografía de tórax y macrófagos cargados con hemosiderina en el LBA y glomerulonefritis caracterizada por el deterioro agudo de la función renal, HTA con edemas en miembros inferiores, sedimento urinario con hematíes dismórficos, proteinuria leve, cilindros hemáticos y granulosos.

La asociación de estas dos patologías constituye un cuadro denominado síndrome pulmón-riñón (SPR) vinculado a distintas etiologías, entre ellas:

- ✍ Vasculitis de pequeños vasos: síndrome de Goodpasture (SGP), PAM que es la causa más frecuente dentro de las vasculitis, poliangeitis granulomatosa, poliangeitis granulomatosa con eosinofilia (6), vasculitis asociadas a drogas (8).
- ✍ LES en un bajo porcentaje (<5%) presenta hemorragia pulmonar secundaria a capilaritis alveolar (7).
- ✍ Infecciones (8).

Dentro de los diagnósticos diferenciales comentados hasta ahora, estaríamos en condiciones de descartar la PSH, crioglobulinemia y PAN por ser raro que estos cuadros cursen con hemorragia pulmonar difusa siendo la incidencia menor del 1 %, el SCS que es más frecuente en varones y, además la paciente no tiene antecedentes de asma o alergia, eosinofilia ni compromiso del sistema nervioso periférico (9) y las vasculitis asociadas a drogas ya que no existen antecedentes de ingesta de tales fármacos.

De acuerdo a los datos obtenidos finalmente se excluyen como diagnósticos diferenciales: el LES (por FAN, anti DNA, RO/SS-A y Sm negativos y glomerulonefritis del tipo paucimune) y el síndrome de Goodpasture (por sexo femenino con Ac anti MB negativo).

Las causas posibles de SPR con glomerulonefritis paucimune son PAM Y poliangeitis granulomatosa. Teniendo en cuenta que: la paciente no presenta antecedentes ni compromiso actual del tracto respiratorio superior (uno de los criterios de clasificación de ACR 1990 para GW) (10); la GW presenta cANCA (+) con una frecuencia de 80 % y pANCA (+) en el 20 % de los casos y en la PAM la incidencia de cANCA (+) es del 15 % y de pANCA 85 % (11), el diagnóstico posible de este caso clínico es PAM.

El término poliangeitis microscópica (PAM) fue reconocido como una entidad distinta a la PAN por Davson y colaboradores en 1948, quienes la describieron como un subgrupo caracterizado por la presencia de glomerulonefritis segmentaria necrotizante. La PAM es una vasculitis necrotizante que compromete capilares, vénulas y arteriolas, aunque también podrían estar afectadas arterias de mediano calibre. Los depósitos inmunes son escasos o ausentes en la pared vascular. Presenta con gran frecuencia glomerulonefritis (90 %) y capilaritis alveolar con hemorragia pulmonar (20-25 %), manifestaciones que la distinguen de la PAN.

Junto con el síndrome de Goodpasture es la causa más frecuente de SPR.

El tratamiento, como también ocurre en el caso de la GW, se basa en terapia de inmunosupresión teniendo en cuenta la alta tasa de mortalidad de estas patologías (cerca del 90 % de mortalidad a los dos años sin tratamiento). Se recomienda iniciar con dosis altas de glucocorticoides (metilprednisolona 1gr/día ev por 3 días seguido de prednisona 1 mg/kg/día vo durante el primer mes y luego descender el 10 % de la dosis mensualmente hasta 10-15 mg/día de mantenimiento) asociado a ciclofosfamida (2-3 mg/kg/día vo o 1 g/m² de superficie corporal ev por mes hasta los 6 meses seguido de 1 g/m² ev cada tres meses, modificando la dosis según la función renal y la cifra de leucocitos) (16). La respuesta al tratamiento esta definida por la evolución clínica junto con el descenso o resolución de los marcadores de inflamación. El tiempo de remisión varia entre los 3 a 6 meses (14), aunque podría extenderse hasta los 12 meses.

El mantenimiento de la ciclofosfamida por 12 a 24 meses después de que la remisión completa ha sido inducida, se asocia con beneficios significativos en términos de inducción a la remisión, prevención de las recaídas y disminución franca de las tasas de mortalidad (<20 %) (12). Sin embargo también se asocia con incremento en los efectos adversos, motivo por el cual, actualmente, se sugiere rotar a azatioprina (2 mg/kg/día) una vez obtenida la remisión o luego 6 meses de ciclofosfamida EV y completar 12-24 meses como terapia de mantenimiento (13).

Algunos estudios demostraron la eficacia de la plasmaféresis en hemorragia pulmonar, basados en la remoción de los ANCA potencialmente patogénicos (14).

El uso de rituximab en el tratamiento de inducción de la remisión, mantenimiento y refractariedad a la ciclofosfamida, ha sido evaluado en dos estudios controlados randomizados (RAVE y RITUXVAS). A pesar de las diferencias en los diseños e inclusión de pacientes los resultados son consistentes y complementarios, concluyendo que el rituximab 375 mg/m²/semanales por 4 semanas, es efectivo y seguro como terapia alternativa (15).

BIBLIOGRAFÍA:

1. Van Tiemmereen MM, Heeringa P. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis: recent insights from animal models. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:8-14.
2. Kallenberg CGM. Pathophysiology of ANCA-associated small vessel vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;13:399-405.
3. Mills J, Michel B, Bloch D, *et al*. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Shönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990;33:1114-1121.
4. Choi HK, Merkel PA, Walker AM, *et al*. Drug associated ANCA- positive vasculitis: Prevalence among patients with high titres of anti-myeloperoxidase antibodies. *Arthritis Rheum* 2000;42:405.
5. Guillevin L, Lhote F. Polyarteritis Nodosa, Microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. Clinical aspects and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:911-947.
6. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Casto M, *et al*. Mixed Cryoglobulinemia: Demographic, Clinical and Serologic features and survival in 231 patients. *Seminars in Arthritis and Rheum* 2004;33:355-374.
7. Mendoza A, Garcia Rodríguez A. Manual de la Sociedad de Reumatología Española. Etiopatogenia y manifestaciones clínicas de LES. 3ª ed. Panamericana; 2001:286-300.
8. Somer t, Finegold S. Vasculitides associated with infection, immunization and antimicrobial drugs. *Clin Infect Dis* 1995;20:1010-1036.
9. Masi A, Hunder G, Lie J, *et al*. The American Collage of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic Granulomatosis angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-1100.
10. Laevitt RY, Fauci AS, Bloch DA, *et al*. The American Collage of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's Granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-1107.
11. Allan S, Wilk MD. Utilización clínica de determinaciones serológicas de ANCA. *Rheum Dis Clin North Am* (ed. Español) 2001;4:123-138.
12. Pagnoux C. Update in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol* 2016;3:122-133.
13. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with ANCA. *N Engl J Med* 2003;349:36.
14. Klemmer PJ, Cahlemrskulrat M, Reif MS *et al*. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar haemorrhage in patients with small vessels vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1149.
15. Cartin R, Fervenza F, Specks U. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis with Rituximab. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:15-23.

AUTOINMUNIDAD

Guía para Autores

NOTA

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

ALCANCES

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

PROCESO DE REVISIÓN POR PARES

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

AUTORES Y EDITORES

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

INFORMACIÓN REDUNDANTE O DUPLICADA

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

CONFLICTOS DE INTERÉS

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

PERMISOS PARA REPRODUCIR MATERIAL PREVIAMENTE PUBLICADO

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

TRABAJOS CONSIDERADOS PARA SU PUBLICACIÓN

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

Informes de investigación original

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

Artículos especiales

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

Informes de casos

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

Artículos de revisión

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

Carta al editor

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

Comunicaciones concisas

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

ESTRUCTURA Y CONTENIDO DE LA PRESENTACIÓN

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

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

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

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

2. Página titular

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

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

Ejemplo 2 (libro):

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

Ejemplo 3 (capítulo de un libro):

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

Ejemplo 4 (abstract):

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

Ejemplo 5 (cita de internet):

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

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

TABLAS O CUADROS

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

ILUSTRACIONES (FIGURAS)

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

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

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

PARTICIPACIÓN DE PACIENTES EN ESTUDIOS CLÍNICOS

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

ESTILO DE REDACCIÓN

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

LISTADO DE CONTROL

Verifique que todos los componentes descriptos han sido incluidos:

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

AUTOINMUNIDAD