

# AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

## DIRECTORES

Alfredo Arturi  
Juan José Scali

## SECRETARIO DE REDACCIÓN

Javier E. Rosa

## EDITORES DE ÁREA

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

## COMITÉ ASESOR EDITORIAL

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

## DIRECTOR DE EDICIÓN

Guillermo Prado



Buenos Aires – Volumen 5 – Número 13 – Mayo 2020

### DERMATOSIS INFLAMATORIAS

1. Recomendaciones sobre terapias inmunosupresores en dermatología dentro de la pandemia por COVID-19. Revisión de la literatura  
Gabriel Magariños.

### SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

7. Marcadores pronósticos en el desarrollo de linfoma en el síndrome de Sjögren primarios  
Soledad Retamozo, Pilar Brito-Zerón, Eduardo Cuestas, Manuel Ramos-Casal.

### ENFERMEDAD INTERSTICIAL DIFUSA SECUNDARIA A ARTRITIS REUMATOIDEA

18. Enfermedad pulmonar intersticial difusa secundaria a artritis reumatoidea  
Horacio Matias Castro, Joaquin Maritano Furcada, Valeria Scaglioni, Cecilia Fernández, Francisco Paulin.

### ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS

29. Inmunopatogénesis de las enfermedades inflamatorias intestinales  
Renata Curciarello, Cecilia Muglia, Paula Chavero, Guillermo Docena

### Comité de Redacción

#### Directores

##### Alfredo S. Arturi

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

##### Juan José Scali

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

#### Secretario de Redacción

##### Javier E. Rosa

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

#### Director de Edición

##### Guillermo Prado

Arkhetyp, Arte en Comunicación.

### Editores de Área

#### Inmunocardiología

##### Daniel Piñeiro – Editor

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

##### Secretaría de Redacción

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

#### Inmunodermatología

##### Gabriel Magariños – Editor

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

##### Secretaría de Redacción

##### María Laura Galimberti

Hospital Italiano de Buenos Aires.

##### Carolina Meaggia

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

##### Geraldina Rodríguez Ravello

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

##### Giselle Eleonora Vázquez

Médica dermatóloga  
Psoriasis Medicina Interdisciplinaria

#### Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

##### María M. Katsicas – Editora

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

##### Secretaría de Redacción

##### Ana Laura Tolin

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

##### Alejandra Lampugnani

Departamento de Inmunología.  
Hospital Dr. Guillermo Rawson, San Juan.

##### Alejandro Nitsche – Editor

Jefe de Reumatología.  
Hospital Alemán de Buenos Aires.

##### Secretaría de Redacción

##### Cristina Amitrano

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

##### María Josefina Molina

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

#### Inmunoneumonología

##### Carlos M. Boccia – Editor

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

##### Secretaría de Redacción

##### Liliana Castro Zorrilla

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

##### Rubén Darío Paz

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

#### Inmunooftalmología

##### Ariel Schlaen – Editor

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

##### Secretaría de Redacción

##### María de las Mercedes Frick

Médica Oftalmóloga.  
Hospital de Clínicas José de San Martín.

##### María M. López

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

##### Soledad Ormaechea

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

#### Inmunooncología

##### Sergio M. Daniele – Editor

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

##### Oscar R. De Cristóforo – Editor

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

##### Secretaría de Redacción

##### Ana Laura Carlini

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

##### Ezequiel Pérez

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

##### Javier Serer Ripoll

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

### Comité Asesor Editorial

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Profesor Titular Neumología UBA y USAL

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

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

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

### Comité Asesor Científico Local

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

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

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

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

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

**Emilio Buschiazzo.** Médico de Planta Reumatología. Hosp. Sr. del Milagro. Salta.

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

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

**Santiago Catalán Pellet.** Reumatólogo. Hosp. Municipal Rubén Miravalles. Lincoln.

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

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

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

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

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

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

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

**Paula Girard Bosch.** Médica Reumatóloga. Instituto Médico Platense.

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

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

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

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

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

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

**Victoria Mástire.** Reumatóloga. Instituto Médico Platense.

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

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

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

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

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

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

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

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

**Fernando Sommerleck.** Reumatólogo. Instituto de Rehabilitación Psicosfísica. CABA.

### Comité Asesor Científico Internacional

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

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

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

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

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

**Dennis Mc Gonagle.** NIHR Leeds Musculoskeletal Biomedical Research Unit. Chapel Allerton Hospital, Leeds.

Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine. University of Leeds. UK.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Naturaleza: Revisión.

Área: Inmunodermatología.

Enfermedad autoinmune: Dermatitis inflamatorias.

Recibido 04/05/2020

Aceptado 04/05/2020

# Recomendaciones sobre terapias inmunosupresoras en dermatología dentro de la pandemia por COVID-19. Revisión de la literatura

*Recommendations on immunosuppressive therapies in dermatology within the COVID-19 pandemic. Literature review*

Gabriel Magariños.

## Resumen

La pandemia por COVID-19 genera entre los dermatólogos la urgente necesidad de tomar conductas médicas con los pacientes, en especial los que se encuentran dentro de tratamientos inmunosupresores por dermatosis inflamatorias. En este artículo se revisan las recomendaciones para los pacientes en tratamientos inmunosupresores.

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

## Abstract

*The COVID-19 pandemic generates an urgent need for dermatologists to take medical behaviors with patients, especially those found in immunosuppressive treatments for inflammatory dermatoses. In this article, review the recommendations for patients on immunosuppressive treatments.*

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

Director de Investigación Clínica.  
Psoriasis Medicina Interdisciplinaria.  
Consultor en Dermatología.  
H.M. Dr. Bernardo Houssay.  
Vicente López. Prov. de Buenos Aires.  
Coordinador del Curso Superior de Dermatología del Colegio de Médicos de la Provincia de Buenos Aires.  
Coordinador de la Diplomatura en Psoriasis de UCES/  
Sociedad Argentina de Dermatología.  
Dermatopatólogo del Hospital Británico de Buenos Aires

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

## CORRESPONDENCIA:

**Dr. Gabriel Magariños**  
Bulnes 1937 - 2.º A  
C1425DKG Buenos Aires. Argentina  
Mail:  
gabriel.magariños@gmail.com

## PUNTOS DESTACADOS

**La pandemia por COVID-19 presenta un escenario desconocido frente al manejo de los pacientes con terapias inmunosupresoras por enfermedades inflamatorias dermatológicas.**

**Mantener las terapias inmunosupresoras no parece resultar en un riesgo aumentado para los pacientes frente al COVID-19.**

**Esto es especialmente claro respecto de las terapias biológicas para la psoriasis.**

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

## INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 la ciudad de Wuhan, la capital de la provincia China de Hubei, se convirtió en el centro de un brote de neumonía de causa desconocida. Para el 7 de enero de 2020, los científicos habían aislado un nuevo coronavirus, productor del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2; previamente conocido como 2019-nCoV), de estos pacientes con neumonía (1,2), el que luego, en febrero de 2020, fue designado por la OMS (Organización Mundial de la Salud) enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (3). Al momento de escribir este artículo hay un estatus de pandemia con 3,349,786 casos confirmados y 238,628 muertes por COVID-19 a nivel mundial, con una tasa de mortalidad que en Europa ha oscilado entre 40 y 60 personas cada 100,000 habitantes (4). Es de destacar que a la fecha no existen tratamientos efectivos ni vacunas para el control de esta enfermedad. El CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ha definido como grupos de riesgo de padecer mayor enfermedad o morir por COVID-19 a los pacientes con:

- a) edad mayor de 65 años;
- b) asma o enfermedad pulmonar crónica;
- c) diabetes;
- d) obesidad severa;
- e) enfermedad cardiovascular seria;
- f) insuficiencia renal crónica (especialmente quienes se encuentran en diálisis);
- g) internación en institutos geriátricos;
- h) hepatopatía crónica;
- i) inmunosupresión (5).

Dentro de este último grupo los dermatólogos debemos considerar especialmente a los pacientes con inmunosupresión iatrogénica debida a dermatosis inflamatorias crónicas, incluyendo psoriasis, dermatitis atópica, enfermedades ampollares, colagenopatías, pioderma gangrenoso y alopecia areata, entre otras. El motivo de la siguiente revisión es sintetizar en un único documento las principales recomendaciones para el manejo de los pacientes respecto de los tratamientos inmunosupresores y la pandemia por COVID-19.

## LOS INICIOS DE LA PANDEMIA

El 11 de marzo de 2020 la OMS declaró la pandemia por COVID-19 (6). Como nunca en la historia de la humanidad los medios de comunicación y redes sociales generaron un fenómeno de hostigamiento comunicacional tan invasivo y violento que mereció por parte de la OMS el neologismo de "infodemia" (7). Paradójicamente, también el término "infodemia" resultó "viralizado" a tal punto que muchos medios de comunicación lo consideraron la palabra de la semana hacia fines de febrero de 2020, aún antes de haberse declarado formalmente el estado de pandemia (8).

La situación de desconcierto generada por los factores mencionados anteriormente, junto con la falta de referencias claras para tomar decisiones llevó a conductas erráticas tanto por parte de los pacientes como de los médicos. Un estudio realizado en Argentina se propuso explorar a través de una encuesta qué conducta tomaron los pacientes y los dermatólogos en relación con los tratamientos inmunosupresores. De los 504 pacientes que respondieron a la encuesta, el 81,9 % tenía psoriasis, el 8,9 % dermatitis atópica y el 4,2 % hidradenitis supurativa. El 88,6 % tenía entre 18 y 60 años. El 49 % (245) estaba bajo tratamiento inmunosupresor. Las fuentes de información más utilizadas fueron radio y televisión (44,2 %) y páginas web (39,7 %). Las medidas de prevención más frecuentes fueron: lavado de manos (95,1 %), uso de alcohol en gel (73,1 %) y respetar la distancia social (62,9 %). En relación con la cuarentena, si bien el 28,2 % la inició por pertenecer a un grupo de riesgo, un 62,5 % decidió iniciarla previo a la declaración oficial decretando la misma. Un 12 % de los pacientes suspendió el tratamiento inmunosupresor sin consultar a su médico. Respondieron a esta encuesta 146 dermatólogos. En cuanto a las fuentes de información, el 83,9 % consultó los sitios web de sociedades científicas y el 74,8 % siguió las recomendaciones de colegas referentes. El 86 % fue consultado por sus pacientes por dudas relacionadas con la COVID-19. En relación con la actividad asistencial presencial, la mitad suspendió todas las citas, la quinta parte las espació y un tercio atendió solo urgencias. La mitad de los médicos utilizó medios electrónicos para resolver consultas (WhatsApp o correo electrónico). Aunque sólo el 13 % recurrió a la telemedicina, el 100 % consideró que en este momento sería de utilidad. En relación con los tratamientos inmunosupresores convencionales, el 64,9 % evaluó individualmente cada caso para definir continuidad, el 25,7 % sólo reforzó pautas de alarma y el 8,8 % no hizo cambios. Respecto de las terapias biológicas, el 78,8 %, 17,4 % y 2,3 % tomó dichas conductas, respectivamente. Un dermatólogo suspendió los tratamientos convencionales y 2 los agentes biológicos. En principio estos datos muestran que los dermatólogos de Argentina que respondieron a la encuesta consideraban a las terapias biológicas de mayor riesgo que las terapias inmunosupresoras clásicas frente a la infección por COVID-19.

Las publicaciones internacionales comenzaron expresando más opiniones que evidencias, llegando a sugerir la limitación drástica de los tratamientos inmunosupresores en los pacientes con psoriasis, lo cual generó controversia en torno de ese punto, predominando la idea de continuar los tratamientos siempre y cuando no hubiera una razón muy fundamentada para interrumpirlos (10,11,12). Los planteos éticos también fueron protagonistas de estas primeras semanas, con frases tales como "el daño potencial de emitir una guía incorrecta debe equilibrarse con los riesgos éticos de no emitir ninguna guía" (13). En este punto el razonamiento predominante llevó a que, si bien no había datos específicos sobre terapias biológicas para tratamiento de las dermatosis inflamatorias y COVID-19, la información de

los ensayos clínicos de fase III sobre las tasas de infección de las vías respiratorias superiores, gripe e infección grave servirían de guía para predecir la posible conducta de los pacientes frente a esta nueva virosis (14).

## LAS PRIMERAS RECOMENDACIONES

Con la idea base de extrapolar la información de los ensayos clínicos de fase III se publicaron recomendaciones de grupos de expertos que incluían metaanálisis respecto del riesgo de infecciones de vías aéreas superiores, nasofaringitis e infecciones serias. Debido al excelente perfil de seguridad de las medicaciones que denotaba el análisis de los datos disponibles, la coincidencia entre todas estas publicaciones fue evaluar caso por caso el costo beneficio y mantener las terapias inmunosupresoras si no se hallaba un motivo relevante para interrumpirla (14,15,16).

Muchas sociedades científicas (17,18,19) coincidieron en categorizar a los pacientes con psoriasis en tres grupos:

✍ En tratamiento inmunosupresor, negativos para COVID-19:

- ✍ Mantener los tratamientos.
- ✍ Evaluar los grupos de riesgo.
- ✍ Extremar las medidas para evitar el contagio.

✍ En tratamiento inmunosupresor, positivos para COVID-19:

- ✍ Suspender los tratamientos.
- ✍ Esperar el alta para evaluar el costo beneficio de retomar el tratamiento.

✍ En condiciones de iniciar una nueva terapia o de rotar el tratamiento actual:

- ✍ No iniciar nuevos tratamientos.
- ✍ Evaluar caso por caso el costo beneficio de iniciar o rotar el tratamiento.
- ✍ Extremar las medidas para evitar el contagio.

En este contexto IPC (International Psoriasis Council) publicó recomendaciones menos detalladas, especificando muy claramente la necesidad de suspender tratamientos en los pacientes infectados por COVID-19, y la necesidad de evaluar los grupos de riesgo (20).

Llevando el razonamiento terapéutico un paso más allá Luis Puig y Tiago Torres enfatizaron el potencial beneficio de sostener las terapias inmunosupresoras que pudieran evitar la denominada "tormenta de citoquinas" que se desencadena en algunos pacientes críticos infectados por COVID-19 (21).

Respecto de la dermatitis atópica, la ETFAD (European Task Force on Atopic Dermatitis) produjo una declaración sobre

dermatitis atópica y la pandemia por COVID-19, recomendando (22):

- ✍ Mantener los tratamientos.
- ✍ Seguir los lineamientos de las autoridades sanitarias.
- ✍ Extremar las medidas de higiene para evitar los contagios.
- ✍ Evaluar grupos de riesgo.
- ✍ Considerar especialmente las comorbilidades respiratorias al evaluar el costo/beneficio de suspender las medicaciones.
- ✍ Si es necesario suspender los tratamientos inmunosupresores implementar estrategias para evitar los rebotes.
- ✍ Considerar que los pacientes atópicos severos tienen riesgo aumentado de virosis cutáneas diseminadas e incremento de nasofaringitis estacionales.
- ✍ Tener en cuenta que dupilumab, por no tener un perfil inmunosupresor, podría ser una buena opción ante el riesgo de esta infección viral.

## DATOS DE LA VIDA REAL

Se generaron plataformas para el registro de pacientes con psoriasis infectados por COVID-19, siendo PsoProtect (un registro auspiciado por múltiples organizaciones incluyendo a The American Academy of Dermatology (AAD), International Federation of Psoriasis Associations (IFPA), International League of Dermatological Societies (ILDS), International Psoriasis Council (IPC), Skin Inflammation & Psoriasis International Network (SPIN), European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) y National Psoriasis Foundation (NPF), entre otras) el primero en generar un primer informe de 100 pacientes registrados (23). El corte de datos es muy limitado, con 44 casos confirmados y 56 sospechosos, 99 de los 100 pacientes con psoriasis en placa, 76 pacientes en terapias biológicas y 90 de los 100 pacientes recuperados. Pese a lo pequeño de la muestra y a las clásicas limitaciones de los registros la tendencia inicial indica que tener a los pacientes en terapias biológicas para la psoriasis no implica un riesgo incrementado frente a la infección por COVID-19.

Los dermatólogos del norte de Italia publicaron una experiencia en la cual documentaron 6 pacientes con psoriasis en tratamiento con terapias biológicas y COVID-19, cuatro de los cuales requirieron hospitalización y dos pudieron ser de manejo ambulatorio (24). Los pacientes hospitalizados estaban en tratamiento con guselkumab, adalimumab, ustekinumab y secukinumab, mientras que los ambulatorios se encontraban en tratamiento con guselkumab y etanercept. En todos los casos la recuperación fue completa.

Una experiencia multidisciplinaria reportada por médicos de New York reunió 86 pacientes que sufrían enfermedades inflamatorias inmunomediadas, infectados por COVID-19 (25). Los pacientes sufrían de psoriasis (n = 14), artritis psoriásica (n = 21), artritis reumatoide (n = 20), colitis ulcerosa (n = 17), enfermedad de Crohn (n = 20) y espondilitis anquilosante (n = 9). Los pacientes estaban en tratamiento con metotrexate (n = 17), hidroxiquina (n = 8), glucocorticoides (n = 8), anti-TNF (n = 38), anti-IL-17 (n = 6), anti-IL-23 (n = 3), anti-IL-12/23 (n = 6) e inhibidor JAK (n = 6). 79 % de los pacientes se habían recuperado completamente a la fecha de la publicación, mientras que hubo 2 pacientes con cuadros críticos, uno de los cuales llegó al óbito. De los pacientes críticos uno de ellos estaba en tratamiento con metotrexate por artritis psoriásica y el que sufrió el óbito se encontraba en fototerapia por psoriasis y falleció en el servicio de emergencias, antes de lograr ser admitido formalmente para su hospitalización.

Una serie de casos de la "zona roja" de la Lombardía, al norte de Italia, incluyó 22 pacientes con psoriasis o artritis psoriásica en tratamiento biológico y COVID-19 positivo, mostrando buena evolución en todos ellos, sin necesidad de internación en unidad de cuidados intensivos y sin óbitos (26). Los pacientes se encontraban en tratamiento con ustekinumab (n = 7), adalimumab (n = 4), ixekizumab (n = 4), etanercept (n = 3), secukinumab (n = 3) y guselkumab (n = 1).

Considerando que todos estos datos son dispersos, poco comparables entre sí y relativamente escasos, igualmente permiten visualizar que no existe un riesgo elevado de mantener en terapias biológicas a nuestros pacientes con psoriasis y artritis psoriásica.

## RECOMENDACIONES

Resumiendo los datos obtenidos de la bibliografía citada, y sumando un magnífico trabajo de los dermatólogos de Australia y Nueva Zelanda (27) podemos destacar los siguientes puntos:

### 1. Medidas preventivas durante la pandemia por COVID-19

- Lavado regular de manos con agua y jabón; especialmente antes de aplicar cremas en la cara y el cuerpo. Retrasar el uso de cremas de manos emolientes durante 10-30 minutos después de lavarse las manos.
- Evite tocarse la cara, los ojos o la boca con las manos sin lavar.
- Cubrirse con el pliegue del codo la boca y la nariz al toser o estornudar.
- Evitar viajes al extranjero o interestatales.
- Quedarse en casa a menos que sea por atención médica o trabajo necesario.
- Evitar compartir artículos del hogar como cubiertos y toallas.

- Limpia regularmente los objetos cotidianos de alto contacto.
- Practicar buenas técnicas de distanciamiento social: esto incluye pararse al menos a un metro y medio de la persona que está a su lado.
- Dejar de dar la mano, besos o abrazos como saludo.
- Evitar grandes reuniones, lugares llenos de gente o espacios cerrados.
- Seguir los consejos actuales de su gobierno estatal/federal con respecto a actividades no esenciales.

### 2. Seguimiento dermatológico de los pacientes tratados con inmunosupresores

- Considere realizar visitas de seguimiento por telemedicina.
- Considere reducir la frecuencia de las investigaciones de monitoreo de rutina.
- Refuerce los consejos para mejorar las comorbilidades, en particular el tabaquismo y la obesidad.
- Para omalizumab y dupilumab, después de las primeras inyecciones, considere dejar que los pacientes se autoinyecten en casa.

### 3. Conducta frente a pacientes en tratamiento inmunosupresor con infección de vías aéreas superiores

- En pacientes que desarrollan síntomas o signos de una infección del tracto respiratorio superior (pero no se sospecha COVID-19), considere la reducción de la dosis o la interrupción temporal durante 1-2 semanas, hasta la resolución del cuadro.
- Implemente la detección de patógenos respiratorios no COVID-19.
- Los pacientes deben ser referidos para la prueba COVID-19 si cumplen con los criterios de prueba locales y el aislamiento hasta la confirmación de los resultados de la prueba COVID-19.

### 4. Conducta frente a pacientes en tratamiento inmunosupresor con infección sospechosa o confirmada por COVID-19

- En pacientes con infección sospechada o confirmada de COVID-19, todos los inmunomoduladores utilizados para enfermedades de la piel deben suspenderse de inmediato, con la posible excepción (a evaluar caso por caso) de la terapia con corticosteroides.
- Para los pacientes con un agente biológico, suspenda o posponga la siguiente dosis si cae dentro de los 31 días posteriores al inicio de la infección.
- Solo reinicie la terapia biológica tras la resolución de la enfermedad y/o la confirmación de una prueba de PCR negativa que indique que no hay replicación viral.
- Los inmunosupresores convencionales deben suspenderse durante 31 días desde el inicio de la infección y solo deben reiniciarse después de la resolución completa de la enfermedad y/o la confirmación de la prueba de PCR negativa que indica que no hay replicación viral.

- e. Los médicos deben mantener un alto índice de sospecha de infección grave si no es posible la interrupción de los inmunomoduladores o si la recuperación es limitada a pesar de su interrupción.

### 5. Inicio de tratamiento inmunosupresor durante la pandemia por COVID-19:

- a. Hasta que haya más evidencia disponible, es aconsejable tener precaución al comenzar nuevos inmunomoduladores hasta que se controle la pandemia.  
 b. El inicio de inmunomoduladores en pacientes que padecen enfermedades graves de la piel debe realizarse junto con el paciente; se debe tomar una decisión conjunta e informada con riesgos y beneficios claramente definidos.  
 c. Se debe tener especial precaución cuando se inician los agentes inmunomoduladores asociados con un mayor riesgo definido de infección grave, especialmente los anticuerpos inhibidores de TNF-alfa, rituximab y algunos inmunomoduladores no biológicos. Se deben considerar dosis reducidas.

### 6. Identificación de grupos de riesgo frente a la pandemia por COVID-19

- a. Mayores de 65 años  
 b. Comorbilidades crónicas múltiples o no controladas, que incluyen (entre otras) enfermedad pulmonar o cardiovascular crónica, enfermedad renal crónica, diabetes, hipertensión, VIH no controlado y algunas enfermedades malignas.  
 c. Altas dosis o inmunosupresores múltiples.  
 d. Antecedentes de infecciones graves o recurrentes del tracto respiratorio.

### 7. Ajustes de dosis, para los pacientes de los grupos de riesgo o para las situaciones de riesgo elevado transitorio:

- |                           |                                       |
|---------------------------|---------------------------------------|
| a. Azatioprina            | 0.5 mgr/kgr/día.                      |
| b. Ciclosporina           | 1 mgr/kgr/día.                        |
| c. Metotrexate            | 10 mgr/sem.                           |
| d. Micofenolato           | 1 gr/día.                             |
| e. Corticoides sistémicos | 10 mgr/día (prednisona).              |
| f. Retinoides             | No requieren ajuste de dosis.         |
| g. Biológicos             | Considerar el espaciamiento de dosis. |

## COMENTARIOS

La pandemia por COVID-19 nos pone frente a un escenario inesperado y desconocido. Buscar evidencia en los datos previos de ensayos clínicos es de utilidad para normatizar conductas mientras se van obteniendo datos de la vida real. El trabajo interdisciplinario y el registro resultan fundamentales para esta tarea, mientras que el acompañamiento y la contención de los pacientes son las bases para llegar al mejor resultado posible en tiempos de incertidumbre.

## BIBLIOGRAFÍA

- Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *JAMA* 2020; published online Jan 30. DOI:10.1001/jama.2020.1097.
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv* 2020; published online Feb 11. DOI:10.1101/2020.02.07.937862 (preprint).
- Chan JWM, Ng CK, Chan YH, et al. Short-term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax* 2003; 58: 686–89.
- World health organization. <https://covid19.who.int/>
- Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html>
- World health organization. <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- World health organization. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200202-sitrep-13-ncov-v3.pdf>
- Washington Examiner. Word of the Week: 'Infodemic'. <https://www.washingtonexaminer.com/opinion/word-of-the-week-infodemic>
- S Zimman M J Cura P C Luna C M Echeverría L D Mazzuocolo. Impacto de la pandemia COVID-19 en los tratamientos inmunomoduladores / inmunosupresores en dermatología: actitudes de los pacientes y los dermatólogos en Argentina. *Actas dermosifiliográficas* <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2020.04.004>
- Claudio Conforti, Roberta Giuffrida, Caterina Dianzani, Nicola Di Meo, Iris Zalaudek. COVID-19 and psoriasis: is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action. *Dermatol Ther.* 2020 Mar 11; e13298. <https://doi.org/doi:10.1111/dth.13298>
- Ayman Abdelmaksoud, Mohamad Goldust, Michelangelo Vestita. Comment on "COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action" *Dermatol Ther.* 01 April 2020 <https://doi.org/10.1111/dth.13360>
- Vito Di Lernia. Antipsoriatic Treatments During COVID-19 Outbreak. *Dermatol Ther.* 2020 Mar 29; e13345. <https://doi.org/doi:10.1111/dth.13345>
- Esther E. Freeman, Devon E. McMahon. Creating Dermatology Guidelines for Covid-19: The Pitfalls of Applying Evidence Based Medicine to an Emerging Infectious Disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*, April 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.002>
- Nicholas D Brownstone, Quinn G Thibodeaux, Vidhatha D Reddy, Bridget A Myers, Stephanie Y Chan, Tina Bhutani, Wilson Liao. Novel Coronavirus Disease (COVID-19) and Biologic Therapy in Psoriasis: Infection Risk and Patient Counseling in Uncertain Times. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020 Apr 16;1-11. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00377-9>
- Lebwohl M, Rivera-Oyola R, Murrell DF. Should biologics for psoriasis be interrupted in the era of COVID-19? *J Am Acad Dermatol.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.031>
- Rademaker M, Baker C, Foley P, Sullivan J, Wang C. Advice regarding COVID-19 and use of immunomodulators, in patients with severe dermatological diseases. *Australas J Dermatol.* 2020. <https://doi.org/10.1111/ajd.13295>
- American Academy of Dermatology. Managing your practice through the COVID-19 outbreak. <https://www.aad.org/member/practice/managing/coronavirus>
- Recommendation from the EADV Psoriasis Task Force/ SPIN. <https://eadv.org/covid-19/task-force>
- SOARPSO. Actualización de recomendaciones coronavirus (COVID-19). [https://www.soarpsso.org/noticia\\_detalle.php?IdNoticia=1427](https://www.soarpsso.org/noticia_detalle.php?IdNoticia=1427)
- IPC Statement on the Coronavirus (COVID-19) Outbreak. <https://www.psoriasis-council.org/blog/Statement-on-COVID-19-and-Psoriasis.htm#>
- Tiago Torres, Luis Puig. Managing Cutaneous Immune-Mediated Diseases During the COVID-19 Pandemic. *Am J Clin Dermatol.* 2020 Apr 10: 1–5. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00514-2>



22. Andreas Wollenberg, Carsten Flohr, Dagmar Simon, Michael J Cork, Jacob P. Thyssen, Thomas Bieber, Marjolein S. de Bruin-Weller, Stephan Weidinger, Mette Deleuran, Alain Taieb, Carle Paul, Magdalena Trzeciak, Thomas Werfel, Julien Seneschal, Sebastien Barbarot, Ulf Darsow, Antonio Torrelo, Jean-Francois Stalder, Åke Svensson, Dirkjan Hijnen, Carlo Gelmetti, Zsuzsann Szalai, Uwe Gieler, Linda De Raeve, Barbara Kunz, Phyllis Spuls, Laura B von Kobyletzki, Regina Fölster-Holst, Pavel V. Chernyshov, Stéphanie Cristen-Zaech, Annice Heratizadeh, Johannes Ring, Christian Vestergaard. European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) statement on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2)-infection and atopic dermatitis. *JEAV*, 29 March 2020 <https://doi.org/10.1111/jdv.16411>
23. Psoriasis Registry for Outcomes, Therapy and Epidemiology of COVID-19 Infection. <https://psoprotect.org/>
24. P. Gisondi, P. Facheris, P. Dapavo, S. Piaserico, A. Conti, L. Naldi, S. Cazzaniga, P. Malagoli, A. Costanzo. The impact of COVID-19 pandemic on patients with chronic plaque psoriasis being treated with biologic therapy: the Northern Italy experience. *BJD*, 28 April 2020 <https://doi.org/10.1111/bjd.19158>
25. Samrachana Adhikari, David Hudesman, Jose U. Scher. Covid-19 in Immune-Mediated Inflammatory Diseases — Case Series from New York. *NEJM* April 29, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009567>
26. Giovanni Damiani, Alessia Pacifico, Nicola L. Bragazzi, COVID-19 Dermatological Italian Task Force, Young Dermatologists Italian Network, Piergiorgio Malagoli. Biologics increase the risk of SARS-CoV-2 infection and hospitalization, but not ICU admission and death: real-life data from a large cohort during RED-ZONE declaration. *BJD*, 01 May 2020. <https://doi.org/10.1111/dth.13475>
27. Charlie Wang, Marius Rademaker, Christopher Baker, Peter Foley. COVID-19 and the use of immunomodulatory and biologic agents for severe cutaneous disease: An Australia/New Zealand consensus statement. *Australasian Journal of Dermatology*, 07 April 2020. <https://doi.org/10.1111/ajd.13313>

Naturaleza: Revisión crítica.

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Síndrome de Sjögren primario.

Recibido 05/03/2020

Aceptado 20/04/2020

# Marcadores pronósticos en el desarrollo de linfoma en el síndrome de Sjögren primario

*Prognostic markers of lymphoma development in primary Sjögren syndrome*

Soledad Retamozo<sup>1,2,3</sup>, Pilar Brito-Zerón<sup>3,4,5</sup>, Eduardo Cuestas<sup>2,6,7</sup>, Manuel Ramos-Casals<sup>3,5,8</sup>.

## Resumen

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta principalmente a mujeres entre la cuarta y sexta décadas de la vida cuyo espectro clínico se extiende desde la sequedad de las mucosas hasta el compromiso sistémico. Desde 1978, el síndrome de Sjögren se ha asociado con un mayor riesgo de linfoma, una de las complicaciones más graves que puede desarrollar un paciente. Los pacientes con el síndrome de Sjögren primario tienen un riesgo de desarrollar linfoma de 10 a 44 veces mayor que los individuos sanos, mayor que el reportado para el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide. El estrecho vínculo entre el linfoma y el síndrome de Sjögren está claramente ejemplificado por el tipo específico de linfoma que surge principalmente de los linfomas de células B de bajo grado (predominantemente del tipo histológico de la zona marginal) con afectación extranodal primaria de las glándulas salivales mayores (principalmente de la parótida), con un papel principal de los marcadores crioglobulinémicos (tanto clínicos como inmunológicos). Los estudios más recientes respaldan que un mayor número de factores de riesgo detectados en un individuo conduce a un mayor riesgo de linfoma. Un estrecho seguimiento de los grupos de alto riesgo es mandatoria, con evaluaciones longitudinales de todos los factores de riesgo conocidos, incluidos los marcadores relacionados con la crioglobulina y la medición del índice del EULAR de la actividad de la enfermedad del síndrome de Sjögren.

**Palabras claves:** linfoma, marcadores pronósticos, síndrome de Sjögren.

## Abstract

*Sjögren syndrome is a systemic autoimmune disease that principally affects women between the fourth and sixth decades of life who present with sicca symptomatology caused by dryness of the main mucosal surfaces. The clinical spectrum of Sjögren syndrome extends from dryness to systemic involvement. Since 1978, Sjögren syndrome has been closely associated with an enhanced risk of lymphoma, one of the most severe complications a patient may develop. Primary Sjögren syndrome patients have a 10–44-fold greater risk of lymphoma than healthy individuals, higher than that reported for systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.*

*The close link between lymphoma and Sjögren syndrome is clearly exemplified by the very specific type of lymphoma arising in Sjögren syndrome patients, mainly low-grade B-cell lymphomas (predominantly a marginal zone histological type) with primary extranodal involvement of the major salivary glands (overwhelmingly parotid), with a primordial role of cryoglobulinemic-related markers (both clinical and immunological).*

*The most recent studies support a higher number of risk factors detected in an individual lead to a higher lymphoma risk. A close follow-up of high-risk groups with longitudinal assessments of all known risk factors, including cryoglobulin-related markers and EULAR. Sjögren's syndrome disease activity index measurement in particular, is mandatory.*

**Keywords:** Lymphoma; prognostic markers; Sjögren's syndrome.

1. Instituto Modelo de Cardiología Privado SRL,
2. Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC). Prov. de Córdoba. Argentina.
3. Laboratorio de Enfermedades Autoinmunes Josep Font, IDIBAPS-CELLEX, Barcelona, España.
4. Unidad de Enfermedades Autoinmunes, Departamento de Medicina Interna, Hospital CIMA-Sanitas.
5. Servicio de Enfermedades Autoinmunes, ICMD, Hospital Clínic. Barcelona. España.
6. Servicio de Pediatría y Neonatología. Hospital Privado Universitario de Córdoba.
7. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Córdoba, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (INICSA-UNC-CONICET), Córdoba. Prov. de Córdoba, Argentina.
8. Departamento de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España.

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses.

## CORRESPONDENCIA:

**Dra. Soledad Retamozo**  
Instituto Modelo de Cardiología Privado SRL,  
Sagrada Familia 359. 5000 Córdoba. Prov. de Córdoba. Argentina.  
soleretamozo@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sjögren primario (SSp) es una enfermedad autoinmune sistémica que puede presentarse de muchas maneras, con un espectro clínico que se extiende desde los síntomas de sequedad hasta la afectación sistémica (manifestaciones extraglandulares) (1). Aunque las características de la sequedad afectan principalmente la calidad de vida y pueden causar complicaciones locales que afectan a las mucosas, la afectación sistémica marca el pronóstico de la enfermedad.

Los pacientes con SSp pueden desarrollar una gran variedad de manifestaciones sistémicas, ya sea como la manifestación inicial o durante la evolución de la enfermedad (2). Junto con la vasculitis crioglobulinémica y la enfermedad pulmonar intersticial, el linfoma es la complicación sistémica que confiere una mortalidad prematura a pacientes con SSp, agregando una tasa de riesgo de mortalidad elevada de 9,4 casos por cada 1.000 pacientes año (3).

Aunque los pacientes con enfermedades autoinmunes constituyen solo el 5 % de los pacientes diagnosticados con linfoma no Hodgkin (LNH), el desarrollo de linfoma (4) debe considerarse una situación importante para los pacientes con SSp (5) y en la mayoría de los casos una complicación grave que un paciente con SSp puede desarrollar durante el seguimiento. Los pacientes con SSp tienen mayor riesgo de linfoma que los pacientes con otras enfermedades autoinmunes (7 y 4 veces en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y artritis reumatoide (AR), respectivamente) y que en individuos sanos (> 10 veces) (6).

La hipótesis de la linfomagénesis en el SSp sugiere un papel clave para una estimulación continua de las células B por autoantígenos expresados anormalmente en las glándulas exocrinas y otros órganos que contienen tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT) en un proceso de múltiples pasos donde el primer evento es la estimulación crónica. En el sitio de los órganos afectados por el daño autoinmune de las células B policlonales, especialmente las células B con actividad del factor reumatoide (FR). Una consecuencia de la activación policlonal de las células B autoinmunes podría ser la mayor frecuencia de factores pro-oncogénicos que promueven un aumento anormal de la supervivencia de las células B, lo que pone al paciente en alto riesgo de una transformación maligna de células B (7).

Esta revisión describe lo que se conoce sobre la estrecha asociación entre el SSp y el linfoma. Resumiremos el conocimiento actual sobre la prevalencia del linfoma en el SSp, tipos y subtipos, y especialmente sobre los factores de riesgo personales que pueden aumentar el riesgo. Con la excepción de los artículos clásicos más importantes, centramos esta revisión en estudios que han aplicado los criterios de clasificación 2002/2016 (8,9) para las definiciones de casos de SSp y del SS asociado (criterios de clasificación 2002).

## ACTUALIZACIÓN DEL LINFOMA Y DEL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

### Nivel de riesgo general

En 1978, Kassan y cols. describieron siete pacientes con LNH dentro de su cohorte de 142 pacientes con síndrome sicca de los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. (10). Por primera vez, los autores estimaron una razón de incidencia estandarizada (SIR) para el LNH en el SSp de 44.4 y para aquellos con SS asociado a la AR de 42.9. Desde entonces, más de 40 estudios se han centrado en el análisis del riesgo de linfoma en pacientes con SSp (Tabla 1), (10–42), incluidos 13.762 pacientes, de los cuales 706 (5,1 %) fueron diagnosticados con linfoma. Se puede observar una clara diferenciación de acuerdo con el diseño del estudio: aunque los estudios clínicos describieron un SIR que oscila entre 10.5 (31) y 48.1 (21), aquellos que usan bases de datos administrativas (usando códigos de Clasificación Internacional de Enfermedades para identificar casos de SS) informaron SIR más bajos, entre 1.9 (43) y 9 (26). Un estudio reciente de Argentina (44), demostró un SIR de 41,40 (IC del 95%: 10,12-102,1) del linfoma no Hodgkin en pacientes con SSp en comparación con el grupo control. Mientras que la base de datos multicéntrica GESSAR (Grupo de Estudio del síndrome de Sjögren de la Sociedad Argentina de Reumatología) (45), que es un estudio observacional y descriptivo, encontró una prevalencia de linfoma del 2.35 % (IC95 % CI: 1.2-3.4 %) y una tasa de incidencia del linfoma del 0,54 por 100 pacientes-año (IC 95 %: -0,26 a 1,34).

### SUBTIPOS DE LINFOMA

Aunque la gran mayoría de las células que infiltran las glándulas salivales de los pacientes con SSp son células T (1), la mayoría de los linfomas descritos son de origen de células B. Entre los 598 linfomas relacionados con el SSp incluidos en 20 estudios, (11,14,16–22,25–28,33,35,36,39,41,42,46–50), solo 11 (2 %) fueron linfomas de células T. Los tres subtipos de linfomas que representan más del 90 % de los casos reportados en el SSp son: el linfoma MALT, el linfoma difuso de células B grandes (LDLBC) y el linfoma de la ZM (20,27,33,35,39,42). El mieloma de células plasmáticas rara vez se ha reportado, aunque un estudio reciente (51) ha confirmado un mayor riesgo en pacientes con SSp que se presentan con gammapatía monoclonal. Entre los cánceres hematológicos no de células B, los pacientes con SSp pueden desarrollar neoplasia/leucemia mieloide, enfermedad de Hodgkin o linfoma de células T/NK. En 2006, Friedman y cols. (52) propusieron a la leucemia de linfocitos granulares grandes de células T (CD3p) como una asociación poco reconocida con el SSp.

Los linfomas MALT representan el 63 % de las neoplasias hematológicas notificadas en pacientes con SSp en las principales series (30,34,35,39,42,46,47,49). Las glándulas

TABLA 1. Principales estudios que analizan el desarrollo de linfoma en pacientes con SS primario.

| Autor                    | Año  | País                | N.º de pacientes SSp | Criterios | Diseño del estudio                                   | N.º de linfomas |
|--------------------------|------|---------------------|----------------------|-----------|--|-----------------|
| Kassan y cols (10)       | 1978 | Estados Unidos      | 142                  | ND        | Retrospectivo  | 7               |
| Tzioufas y cols (11)     | 1996 | Grecia              | 103                  | 1993      | Prospectivo  | 7               |
| Valesini y cols (12)     | 1997 | Italia              | 331                  | 1993      | Retrospectivo  | 9               |
| Kauppi y cols (13)       | 1997 | Finlandia           | 676                  | ND        | Registro nacional de altas hospitalarias finlandesas | 11              |
| Sutcliffe y cols (14)    | 1998 | Reino Unido         | 72                   | 1993      | Retrospectivo  | 5               |
| Davidson y col (15)      | 1999 | Reino Unido         | 100                  | Fox       | Retrospectivo  | 3               |
| Pertovaara y cols (16)   | 2001 | Finlandia           | 110                  | Fox       | Retrospectivo  | 3               |
| Ioannidis y cols (17)    | 2002 | Grecia              | 723                  | 1993      | Retrospectivo  | 30              |
| Lazarus y cols (18)      | 2006 | Reino Unido         | 112                  | 1993      | Retrospectivo  | 11              |
| Theander y cols (19)     | 2006 | Suecia              | 507                  | 2002      | Regulación sueca del cáncer/CIE7                     | 11              |
| Baimpa y cols (20)       | 2009 | Grecia              | 536                  | 2002      | Un centro (prospectivo)                              | 40              |
| Zhang y cols (21)        | 2010 | China               | 1320                 | 2002      | Registro de Shanghai/CIE10                           | 10              |
| Solans-Laqué y cols (22) | 2011 | España              | 244                  | 1993      | Prospectivo  | 11              |
| Martel y cols (23)       | 2011 | Francia             | 445                  | 2002      | Retrospectivo  | 18              |
| Theander y cols (24)     | 2011 | Suecia              | 175                  | 2002      | Retrospectivo  | 7               |
| Baldini y cols (25)      | 2012 | Italia              | 563                  | 2002      | Prospectivo  | 12              |
| Johnsen y cols (26)      | 2012 | Noruega             | 443                  | 2002      | Reg Noruega/CIE10                                    | 7               |
| Voulgarelis y cols (27)  | 2012 | Grecia              | 584                  | 1993      | Prospectivo  | 53              |
| Weng y cols (28)         | 2012 | Taiwan              | 7852                 | 2002      | NHI/CIE9   | 28              |
| Gottenberg y cols (29)   | 2013 | Francia             | 395                  | 2002      | Prospectivo  | 16              |
| Risselada y cols (30)    | 2013 | Países Bajos        | 195                  | 2002      | Retrospectivo  | 21              |
| Abrol y cols (31)        | 2014 | Reino Unido         | 152                  | 2002      | Retrospectivo  | 11              |
| Quartuccio y cols (32)   | 2014 | Italia              | 661                  | 2002      | Retrospectivo, multicéntrico transversal             | 40              |
| Risselada y cols (33)    | 2014 | Países Bajos        | 174                  | 2002      | Retrospectivo  | 16              |
| Baldini y cols (34)      | 2014 | Italia              | 1145                 | 2002      | Retrospectivo  | 50              |
| Nocturne y cols (35)     | 2015 | Francia             | 385                  | 2002      | Prospectivo  | 23              |
| Nocturne y cols (36)     | 2015 | Reino Unido/Francia | 1179                 | 2002      | Prospectivo  | 78              |
| Fragkioudaki y cols (37) | 2016 | Grecia              | 473                  | 2002      | Prospectivo  | 92              |
| Baldini y cols (38)      | 2017 | Italia              | 147                  | 2002      | Estudio prospectivo observacional de centro único    | 5               |
| Brító Zerón y cols (39)  | 2017 | España              | 1300                 | 2002      | Prospectivo  | 61              |
| Chiu YH y cols (40)      | 2017 | Taiwan              | 16,396               | CIE       | Estudio de casos y controles basado en la población. | 30              |
| Sene y cols (41)         | 2018 | Francia             | 115                  | 2002      | Retrospectivo  | 8               |
| De Vita y cols (42)      | 2018 | Italia              | 255                  | 2002      | Prospectivo  | 30              |

CIE: clasificación internacional de enfermedades; N.º número; ND: no disponible; NHI: Institutos Nacionales de Salud; SSp: síndrome de Sjoögren primario

salivales (principalmente las parótidas) son la localización más frecuente de los linfomas MALT en el SSp, pero otras localizaciones de la mucosa podrían también verse afectadas. En la gran mayoría de los casos, los pacientes presentan un agrandamiento indolente de la glándula parótida, y la diferenciación clínica de una hiperplasia parotídea benigna no es fácil (la hiperplasia es frecuentemente bilateral, es autolimitada, mientras que el linfoma es más a menudo unilateral, y la tumefacción es fija y con frecuencia de consistencia dura). El linfoma MALT localizado es a menudo multifocal dentro del órgano afectado (es decir, estómago, piel), aunque esto puede no reflejar una enfermedad verdaderamente diseminada. Los linfomas MALT se presentan en más de una localización extraganglionar en el 20 % de los pacientes, lo que enfatiza la necesidad de una estadificación completa al momento del diagnóstico. Los pacientes con afectación de los ganglios linfáticos o de médula ósea (10-20 %) en la presentación, pero no aquellos con afectación de múltiples sitios de la muco-

sa, están asociados con un peor pronóstico; los linfomas MALT pueden transformarse en LDLBC en el curso de la enfermedad, pero no se conoce el porcentaje de LDLBC que surgen de los linfomas MALT o de linfomas foliculares preexistentes.

Varios estudios han estimado un riesgo diferenciado para cada subtipo de LNH (12,13,21,28,39,40,43,46,47,53-57). Se ha informado de manera homogénea un mayor riesgo relativo (RR) para los tres subtipos principales de LNH descritos en el SSp (MALT, DLBC y ZM), mientras que no se demostró un mayor riesgo de linfoma folicular (46,47), leucemia (13,39) u otros subtipos de linfomas (46,47). Los resultados son conflictivos para el mieloma múltiple, con algunos estudios que muestran un mayor riesgo (21,28) y otros resultados no significativos (13,53). Tres estudios (13,39,55) han confirmado un mayor riesgo de desarrollar linfoma Hodgkin en pacientes con el SSp, con un riesgo que oscila entre 5 y 19,4 veces mayor.

## COMPROMISO NODAL Y EXTRANODAL

En 1999, Voulgarelis y cols. (58) publicaron la primera caracterización detallada del linfoma relacionado con el SSp en 33 pacientes seguidos en nueve centros europeos: el linfoma era exclusivamente extranodal en el 36 %, tanto ganglionar como extra ganglionar en el 45 % y exclusivamente ganglionar en el 18 % restante de los casos. Los linfomas se clasificaron como de bajo grado en el 70 % de los pacientes, y entre los que presentaban afectación extranodal, el 69 % afectaba las glándulas salivales. La afectación predominante de las glándulas salivales es una característica clave de la linfomagénesis impulsada etiopatogénicamente en el SSp, debido a que los linfomas de las glándulas salivales representan menos del 5 % de todos los linfomas y solo del 5 al 10 % de todos los cánceres de las glándulas salivales. Los subtipos histológicos más frecuentes son el linfoma MALT y el LDLBC de novo o derivados de un LZM anterior. En una serie retrospectiva de 180 pacientes, la glándula salival fue el sitio más común entre los linfomas MALT no gástricos (59). Similar a otros linfomas MALT, hay alguna evidencia de una correlación entre el desarrollo del linfoma y la estimulación antigénica crónica asociada con la infección crónica por el VHC o el SSp (59,60).

Las localizaciones principales del linfoma fueron descritos en 337 pacientes con SSp: (11,15,16,18-20,22,26, 27, 30, 36,39,41,42,49,50,61-63), donde 235 (70 %) pacientes desarrollaron linfoma en las glándulas salivales. Las glándulas salivales en las que surge el linfoma se especificaron en 132 casos (las glándulas parótidas en 100 casos, las glándulas salivales menores en 23 y las glándulas submaxilares en los nueve casos restantes). Los pulmones (7 %), el estómago (6 %) y los anexos oculares (5 %) se vieron afectados con mucha menos frecuencia. El destacado tropismo del linfoma relacionado con el SSp para afectar las glándulas parótidas se confirma claramente en varios estudios que mostraron que los pacientes con SSp tienen un riesgo de 22-260 veces mayor de desarrollar linfoma de células B de la glándula parótida y un riesgo de 90-1000 veces mayor de desarrollo del linfoma MALT de la glándula parótida en comparación con la población general (43,47,57).

## MARCADORES PRONÓSTICOS

La identificación de marcadores para apoyar la toma de decisiones es fundamental para la medicina personalizada, especialmente en escenarios clínicos que son potencialmente mortales. A pesar de la amenaza de que el linfoma solo se aplique al 5 % de los pacientes con SSp, es de suma importancia tener marcadores que ayuden a los médicos a identificar qué pacientes pueden tener un riesgo mayor o menor de desarrollar linfoma y, por lo tanto, ingresar a aquellos pacientes con alto riesgo a programas de detección temprana. Los marcadores predictivos guían el desarrollo/uso de terapias personalizadas, mientras que

los marcadores pronósticos guían en otros aspectos de la atención médica y en la planificación de ensayos clínicos (64). Sin embargo, estos dos términos rara vez se definen estrictamente y a menudo se usan indistintamente. En esta revisión, hemos utilizado el término "factor pronóstico" de acuerdo con la definición propuesta por Clark y cols. (65) como una característica o medida que está asociada con el resultado clínico en ausencia de tratamiento o que puede considerarse como una medida de la historia natural de la enfermedad. La relación causal entre un factor pronóstico y el punto final del estudio (desarrollo del linfoma) solo puede establecerse mediante estudios que sigan un diseño prospectivo controlado (66). El número de factores pronósticos asociados con el desarrollo del linfoma en pacientes con SSp es amplio (Tabla 2).

## MARCADORES EPIDEMIOLÓGICOS

Varios estudios realizados en una pequeña serie de pacientes han sugerido una influencia clave de la edad al momento del diagnóstico en el fenotipo del SSp en los dos extremos de la pirámide de edad poblacional (67). Un estudio no controlado encontró que los pacientes con un inicio temprano de la enfermedad desarrollaron linfoma con mayor frecuencia que aquellos con un inicio de la enfermedad a una edad avanzada (68), aunque los estudios posteriores en cohortes más grandes no han confirmado que la edad al momento del diagnóstico sea un marcador pronóstico del desarrollo del linfoma (19,22,26,69).

Sin embargo, la característica epidemiológica más homogéneamente relacionada con un mayor riesgo de linfoma es el género. El linfoma se diagnostica antes (70) y con una frecuencia mayor (39,41,48,55,71-73) (riesgo de 3 a 28 veces mayor) en los hombres en comparación con las mujeres, aunque algunos otros estudios no encontraron diferencias significativas (26,28). Un estudio reciente, el SIR estimado para todos los cánceres combinados fue mayor en hombres que en mujeres (2.29 vs. 1.87), y todos los SIR para los principales grupos hematológicos de cáncer fueron significativamente mayores en hombres que en mujeres (43 vs. 36) para múltiples mieloma y enfermedades inmunoproliferativas (74), frente a 16 para el linfoma de Hodgkin y 18 frente a 5 para el LNH, respectivamente) (39).

## MARCADORES CLÍNICOS

Varios estudios han analizado las manifestaciones clínicas como posibles marcadores pronósticos del desarrollo del linfoma. Los síntomas sicca (ojos secos y boca seca) no se correlacionaron con el linfoma (17,26,39,55).

En contraste, el análisis de la actividad sistémica órgano por órgano mostró correlaciones significativas, especialmente en tres dominios específicos del índice del EULAR de actividad de la enfermedad del síndrome de Sjögren (ESSDAI) (75):

**TABLA 2. Factores pronósticos en el desarrollo del linfoma analizados en al menos 2 estudios prospectivos.**

| Factor pronóstico                        | Número de estudios |                     | Rango de OR  |              | Referencias  |
|--|--------------------|---------------------|--------------|--------------|--|
|  | Mayor riesgo (n)   | Sin diferencias (n) | Valor mínimo | Valor máximo |  |
| Edad al diagnóstico                      | 1                  | 4                   | --           | --           | 20, 22, 26, 68, 69   |
| Género masculino                         | 3                  | 3                   | 1.58         | 28.73        | 26, 28, 39, 41, 48, 55, 71-73                                  |
| Boca seca                                | 0                  | 4                   | --           | --           | 12, 17, 26, 55   |
| Ojos secos                               | 0                  | 3                   | --           | --           | 17, 26, 55   |
| Agrandamiento parotídeo                  | 11                 | 1                   | 2.84         | 15.10        | 6, 14, 17, 19, 22, 25, 30, 36, 37, 41, 42, 55                  |
| Artralgias                               | 0                  | 2                   | --           | --           | 12, 56   |
| Esplenomegalia                           | 5                  | 1                   | 3.97         | 19.90        | 12, 17, 20, 27, 37, 41   |
| Linfoadenopatía                          | 7                  | 0                   | 2.62         | 9.70         | 12, 14, 17, 20, 27, 37, 55                                     |
| Púrpura cutánea/vasculitis               | 6                  | 1                   | 3.30         | 16.30        | 17, 19, 22, 30, 31, 37, 95                                     |
| Actividad sistémica                      | 5                  | 0                   | 1.07         | 2.58         | 28, 39, 49, 55, 69   |
| Anemia                                   | 2                  | 1                   | 0.89         | 3.43         | 22, 27, 39   |
| Leucopenia                               | 3                  | 1                   | 0.51         | 8.70         | 22, 32, 39, 41   |
| Linfopenia                               | 3                  | 2                   | 2.12         | 16.47        | 20, 22, 27, 36, 39   |
| Neutropenia                              | 1                  | 1                   | 1.24         | 8.97         | 20, 39   |
| ANA                                      | 0                  | 4                   | 1.15         | 2.56         | 17, 32, 39, 69   |
| Factor reumatoideo                       | 3                  | 4                   | 0.94         | 3.50         | 17, 19, 32, 36, 37, 39, 69                                     |
| Anti-Ro/La                               | 3                  | 4                   | 0.66         | 4.5          | 17, 19, 26, 37, 39, 69, 77                                     |
| Niveles de C4 bajos                      | 15                 | 2                   | 1.76         | 39.7         | 17, 19, 20, 22, 24, 25, 29, 30, 32, 35, 36, 37, 39, 41, 95, 96 |
| Niveles de C3 bajos                      | 6                  | 2                   | 3.25         | 36.65        | 17, 19, 22, 32, 30, 39, 69, 96                                 |
| Niveles de CH50 bajos                    | 3                  | 0                   | --           | 7.66         | 24, 69, 96   |
| Crioglobulinas                           | 10                 | 2                   | 1.9          | 22.3         | 20, 23, 27, 28, 29, 32, 36, 37, 39, 41, 69, 95                 |
| Igs                                      | 3                  | 1                   | 1.3          | 5.7          | 32, 37, 39, 97   |
| Hipergamma/IgG elevada                   | 2                  | 1                   | 2.54         | 4.06         | 19, 22, 32   |
| CD4/CD8 < 0.8                            | 3                  | 0                   | --           | 10.92        | 19, 29, 61   |
| Beta2-microglobulina elevada             | 2                  | 0                   | --           | 1.9          | 16, 29   |
| BAFF elevado                             | 2                  | 0                   | --           | --           | 29, 35   |
| Focus score                              | 2                  | 1                   | 1.84         | 5.8          | 33, 37, 39   |
| Estructuras de centro germinal ectópicas | 2                  | 1                   | --           | 7.8          | 24, 84, 85   |

ANA: anticuerpo antinuclear; BAFF: moléculas estimuladoras de células B; Igs: inmunoglobulinas; n: número; OR; odds ratios

ción con pacientes sin agrandamiento de la parótida. Esto es de sentido común teniendo en cuenta que dos tercios de los linfomas en el SSp surgen en las glándulas parótidas (los linfomas MALT surgen de poblaciones linfoides inducidas por inflamación crónica en sitios extranodales) y que estos linfomas de bajo grado a menudo tienen una tasa de progresión lenta e indolente. Kassan y cols. (10) describieron que el riesgo para los pacientes con agrandamiento de la parótida era considerablemente mayor que para los que no (66.7 vs. 12.5). Quartuccio y cols. (32) describieron recientemente que en pacientes que presentan agrandamiento de la parótida, solo aquellos que presentan otros biomarcadores pronósticos mostraron tener un mayor riesgo de linfoma.

✍ **Dominio de linfoadenopatía:** las adenomegalias se han descrito de manera homogénea como un marcador pronóstico del desarrollo de linfoma en el SSp, junto con el antecedente de esplenomegalia (Tabla 2). El linfoma MALT se mantiene localizado de manera característica durante un período prolongado dentro del tejido de origen, a menudo se produce afectación de los ganglios linfáticos regionales y del bazo. Sin embargo, el agrandamiento difuso de los ganglios linfáticos es más típico de los linfomas no MALT. Solo un estudio ha analizado si la actividad en los diferentes dominios del ESSDAI podría correlacionarse con diferentes subtipos de linfoma en el SSp. Brito-Zerón y cols. (39) confirmaron que la actividad en el dominio de linfoadenopatía al diagnóstico del SSp se asoció con un alto riesgo en todos los subtipos de neoplasia hematológica, mientras que la actividad en el dominio glandular solo se asoció con el desarrollo de linfoma MALT, la actividad en el dominio biológico con el linfoma no MALT y la actividad en los dominios constitucional, pulmonar y hematológico con el desarrollo de cánceres de células no B. Estos perfiles diferenciados de alto riesgo, que están presentes al diagnóstico del SSp, pueden ayudar a los médicos a identificar qué pacientes pueden tener un alto riesgo de desarrollar un subtipo específico de cáncer hematológico.

✍ **Dominio cutáneo:** la vasculitis sistémica (principalmente relacionada con las crioglobulinas) es una de las principales causas sistémicas de morbilidad y mortalidad en pacientes con SSp (76). Sin embargo, la expresión clínica de la vasculitis depende de la ubicación de los vasos afectados, aunque la piel es el órgano predominantemente involucrado. El ESSDAI clasifica a la actividad vasculítica cutánea como moderada o alta de acuerdo con la extensión cutánea (<math>< 18\%</math> del área de superficie corporal involucrada, respectivamente) y a la presencia de úlceras (alta actividad). La presencia de púrpura de la piel (complicada por úlceras o no) se ha relacionado de manera homogénea como un marcador pronóstico clave del desarrollo de linfoma en el SSp (Tabla 2). Recientemente, confirmamos una estrecha asociación entre la vasculitis crioglobulinémica (VC) y el linfoma, que fue más elevada en pacientes con VC (cociente de riesgos [HR] = 7,47) que en aquellos sin (HR = 2,56); Además, los pacientes con crioglobulinas negativas estaban protegidos contra

✍ **Dominio glandular:** se ha encontrado al antecedente de agrandamiento parotídeo como marcador pronóstico del desarrollo de linfoma en 11 de 12 estudios (Tabla 2) que confieren un riesgo de 3 a 15 veces mayor en compara-

el linfoma (HR=0,39) en comparación con los pacientes con VC. No todas las características incluidas en los criterios de la VC tenían el mismo peso de asociación con un mal resultado: la fiebre, la púrpura (tanto subjetiva como objetiva) y las úlceras cutáneas se asociaron con el linfoma, mientras que la afectación articular fue un factor protector. Estos resultados sugieren que algunas características cutáneas pueden tener una influencia más elevada en el pronóstico que otras, y la aplicación de los criterios de la VC puede ayudar a diferenciar entre la VC y la púrpura hipergammaglobulinémica (77) cuando un paciente con SSp se presenta con púrpura cutánea (78). En pacientes con SSp, la crioglobulinemia debe diferenciarse de la púrpura hipergammaglobulinémica, que está relacionada con la hiperactividad policlonal de células B, mientras que la VC es un proceso vasculítico impulsado por células monoclonales que debe considerarse como una condición prelinfomatosa (77,79).

## MARCADORES DE LABORATORIO

Algunos marcadores séricos que forman parte del escenario biológico del SSp se han correlacionado con un mayor riesgo de desarrollo de linfoma, incluidas algunas características de laboratorio relacionadas con la estimulación policlonal de células B característica de la enfermedad (hipergammaglobulinemia policlonal sérica o niveles elevados de beta2-microglobulina y niveles elevados del factor activador de células B). Sin embargo, los marcadores de laboratorio que se describen con mayor frecuencia como marcadores pronósticos son las citopenias, especialmente un recuento bajo de glóbulos blancos. Theander y cols. (19) primero confirmaron que los pacientes con SSp pueden presentar linfocitopenia T CD4 $\beta$ , principalmente en asociación con anticuerpos anti-Ro, y los mismos autores confirmaron a la linfocitopenia T CD4 $\beta$  como predictor significativo de enfermedad linfoproliferativa. La leucopenia/linfopenia se ha confirmado como un marcador predictivo de linfoma en nueve estudios adicionales (Tabla 2).

## MARCADORES INMUNOLÓGICOS

✍ Autoanticuerpos. Ningún estudio ha identificado al ANA positivo como un marcador de desarrollo de linfoma, (17,32,39,69), mientras que el papel pronóstico de los anticuerpos anti-Ro/La es controvertido. En 2002, Loannidis y cols. (17) describieron un mayor riesgo de desarrollar linfoma en pacientes portadores de anticuerpos anti-Ro y anti-La, aunque el análisis multivariado no confirmó esta asociación; usando un diseño de estudio diferente (estudio de casos y controles), el mismo grupo confirmó en el año 2002 que los anticuerpos anti-Ro/La eran predictores independientes para el desarrollo de LNH (37). Un estudio italiano multicéntrico que incluyó a 661 pacientes (77) también confirmó que los anticuerpos anti-La estaban relacio-

nados con el desarrollo de LNH, y que los pacientes con SSp negativos para anticuerpos anti-Ro/La tenían un menor riesgo de desarrollar linfoma y un nivel más bajo de expansión de células B (80). En contraste, los grandes estudios de otros países como Suecia (19), España (39,69) o Noruega (26) no encontraron asociación estadísticamente significativa.

✍ Marcadores relacionados con las crioglobulinas. Entre todos los marcadores pronósticos, aquellos relacionados con las crioglobulinas deben considerarse como los predictores más fuertes para el desarrollo de linfoma en pacientes con SSp (Tabla 2), incluidas las crioglobulinas séricas, los factores del complemento C3/C4, el FR y las inmunoglobulinas monoclonales séricas. Estos marcadores criorelacionados están estrechamente asociados con una mayor actividad de la enfermedad sistémica. Un estudio (67) informó una puntuación media de ESSDAI de 17.7 en pacientes con crioglobulinas, 11.3 en aquellos con C3 bajo y 9.2 en aquellos con C4 bajo, en comparación con 3.8 en pacientes con marcadores negativos, mientras que Quartuccio y cols. (81) también confirmaron que el ESSDAI y las puntuaciones clínicas del ESSDAI fueron significativamente más altas en pacientes con crioglobulinas positivas ( $p < 0,0001$ , para ambas puntuaciones). La crioglobulinemia se asocia significativamente con los dominios del ESSDAI que están más estrechamente relacionados con el desarrollo del linfoma (constitucional, linfadenopatía, glandular, hematológico y biológico). Junto con las crioglobulinas, la hipocomplementemia es el otro factor pronóstico inmunológico clave en el SSp. Varios estudios en cohortes nacionales multicéntricas a nivel mundial han encontrado una asociación significativa entre los niveles bajos de complemento y las características sistémicas del SSp que se encuentran más estrechamente relacionadas con el linfoma (fiebre, vasculitis cutánea, crioglobulinemia) (82). La hipocomplementemia está estrechamente asociada con el desarrollo de linfoma y la muerte, aunque hay más estudios que encontraron una asociación con el desarrollo de linfoma y la hipocomplementemia del tipo C4 más que para la hipocomplementemia del tipo C3 (82).

## MARCADORES HISTOPATOLÓGICOS

La característica histopatológica clave del SSp es la sialoadenitis linfocítica focal (agregados múltiples y densos de linfocitos en el tejido glandular perivascular o periductal). Los requisitos para una evaluación histológica correcta son un número adecuado de lóbulos afectados y la determinación de una puntuación promedio del foco (*focus score*, FS). El hallazgo de un FS  $\geq 1$  en 4 mm<sup>2</sup> de tejido glandular es denominado como sialoadenitis linfocítica focal (SLF). La presencia de un FS  $\geq 1$  se considera como la manifestación histológica sugerente del SSp. Varios estudios han encontrado un fenotipo sistémico grave en pacientes que presentan un FS alto en una biopsia de glándula salival, y han correlacionado el FS con una frecuencia más alta de parotidomegalia, enfer-

medad sistémica, marcadores inmunológicos positivos y riesgo de linfoma (82).

Los centros germinales (CG) son estructuras que surgen en los folículos de células B de los órganos linfoides secundarios en respuesta a la estimulación antigénica. Salomonsson y cols. fueron los primeros en observar estos hallazgos en una gran serie de pacientes con SSp en 2003 (83). Varios estudios demostraron que los pacientes con CG en una biopsia de glándula salival tenían un FS más alto y una mayor frecuencia de parotidomegalia, afectación sistémica, hiper gammaglobulinemia y autoanticuerpos positivos (82). Theander y cols. también describieron una estrecha asociación entre los CG y el desarrollo de linfoma (24), aunque este hallazgo no ha sido confirmado por estudios posteriores (84,85). Algunas variaciones genéticas pueden explicar por qué las estructuras ectópicas similares a los CG están presentes solo en algunos pacientes con SSp, lo que respalda la hipótesis de que los pacientes con presencia de GC versus ausencia de GC podrían tener distintos fenotipos de la enfermedad (86).

## **ESCENARIO CLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO DEL LINFOMA RELACIONADO CON EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO**

Se considera que el LNH que surge en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas subyacentes tiene características específicas en comparación con el LNH diagnosticado en poblaciones no autoinmunes (87,88). Un reciente estudio chino confirmó diferencias significativas entre pacientes con LNH con y sin enfermedades autoinmunes asociadas (4), con una elevada frecuencia de afectación extranodal (87 %) y asociaciones significativas entre sitios extranodales específicos del linfoma y de las enfermedades autoinmunes. Aunque la supervivencia no difirió significativamente entre los pacientes con LNH con y sin enfermedades autoinmunes, un antecedente previo de tratamiento con corticosteroides sistémicos se asoció significativamente con una peor supervivencia (HR = 7.33,  $p = 0.006$ ).

El escenario clínico y epidemiológico de la linfoproliferación relacionada con el SSp es altamente específico e incluye una gran cantidad de marcadores pronósticos, un amplio escenario histopatológico, la influencia potencial de los tratamientos recibidos o una historia natural aún poco clara que a menudo dificulta un diagnóstico temprano. Algunas recomendaciones prácticas podrían ayudar a los médicos a mejorar el proceso de diagnóstico cuando se sospecha una enfermedad linfoproliferativa en un paciente con SSp.

## **EFFECTO SINÉRGICO DE LOS MARCADORES PRONÓSTICOS**

Los estudios más recientes que investigan el papel de los marcadores pronósticos en el desarrollo del linfoma re-

lacionado con el SSp proponen un modelo sinérgico de riesgo, ya que a medida que los pacientes presentan más factores pronósticos, mayor es el riesgo de desarrollar linfoma. Fragkioudaki y cols. (37) propusieron una puntuación de riesgo predictivo para el desarrollo de LNH que incluye siete marcadores pronósticos, y encontraron que los pacientes que presentaban al menos tres factores tenían un 40 % de probabilidad de desarrollar LNH, y que era del 100 % para aquellos que presentaban los siete factores pronósticos. Zhang y cols. (21) encontraron que el riesgo de malignidad se incrementó aproximadamente 30 veces en pacientes con tres o más factores de riesgo, en comparación con aquellos sin factores de riesgo (se incrementó solo 3 veces en aquellos pacientes que tienen un solo factor de riesgo), mientras que Retamozo y cols. (78) encontraron que cuantos más marcadores clínicos e inmunológicos relacionados con la vasculitis crioglobulinémica tenga el paciente con SSp, mayor será el riesgo de linfoma (tanto en los análisis univariados como en los multivariados). Quartuccio y cols. (32) utilizaron cuatro biomarcadores independientes e informaron que la sensibilidad para diagnosticar el linfoma en presencia de al menos dos de estos marcadores fue del 72 %, con una especificidad del 79 % y valores predictivos positivos y negativos del 44 % y 92 %, respectivamente.

## **CÓMO PREDECIR UN RIESGO DIFERENCIADO PARA LOS SUBTIPOS DE LINFOMA**

Casi todos los estudios publicados en el SSp han relacionado los posibles marcadores pronósticos con el riesgo general de desarrollar linfoma. Sin embargo, el LNH comprende subtipos biológicamente y clínicamente heterogéneos, y varios estudios hematológicos han identificado diferentes perfiles de factores de riesgo entre los subtipos de linfoma. Los riesgos difieren estadísticamente de manera significativa entre los subtipos de LNH con los factores de historial médico (como enfermedades autoinmunes o infección por el VH), antecedentes familiares de leucemia y mieloma múltiple, consumo de alcohol, consumo de cigarrillos y ciertas ocupaciones laborales (89). Debido a que los diferentes subtipos no solo tienen diferencias en las presentaciones clínicas, sino también una frecuencia diferente y, lógicamente, un enfoque terapéutico y pronóstico diferente, la identificación de factores predictivos para el desarrollo de los diferentes subtipos de linfoma de células B parece racional. Pocos estudios se han centrado en identificar diferentes perfiles de riesgo relacionados con los escenarios histopatológicos del linfoma en pacientes con SSp. En un estudio, la edad de los pacientes con LDLBC fue mayor que la de los pacientes con linfomas de células B de ZM (LMZBC), y el tiempo entre el diagnóstico del SSp y el linfoma fue más largo para el LDLBC (20). El mismo estudio identificó en el análisis multivariado que la crioglobulinemia, neutropenia, niveles bajos de C4, la linfadenopatía y la esplenomegalia como factores de riesgo independientes para el LMZBC, mientras que solo se identificó a la linfocitopenia como factor de riesgo para el linfoma no-MZBC (20). Se ha confirmado en un estudio re-



ciente que muestra el papel pronóstico de estos factores de riesgo que puede variar de acuerdo con el subtipo de cáncer hematológico. Brito-Zerón P y col. Encontraron un mayor riesgo de linfoma MALT en pacientes que presentan actividad sistémica, crioglobulinas positivas y niveles bajos de C3 al diagnóstico del SSp, mientras que el riesgo de linfomas de células B no MALT no estaba relacionado con la actividad sistémica, con la anemia, gammapatía monoclonal, crioglobulinas y los niveles bajos de C4 al diagnóstico del SSp, que son los principales factores de riesgo. Para los cánceres hematológicos no de células B, los factores de riesgo fueron la actividad sistémica, las citopenias (anemia, trombocitopenia y leucopenia) y la presencia de crioglobulinas (39).

## **TRATAMIENTOS Y RIESGO DE LINFOMA EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO**

Una pregunta importante para la linfomagénesis asociada con las enfermedades autoinmunes es el papel potencial de los agentes inmunosupresores y biológicos como factores pronósticos del desarrollo del linfoma (90-92). El uso de estas terapias es relativamente infrecuente en el SSp, y entre las terapias biológicas, las más utilizadas son las terapias contra las células B. La eficacia potencial de los tratamientos dirigidos contra las células B y si tales intervenciones reducen el riesgo de linfomagénesis es una pregunta abierta. Los efectos de la depleción de las células B en el SSp, como la reducción del número de manifestaciones extraglandulares o el número de CG en la glándula parótida, respaldan un papel potencial, pero se requieren más estudios para confirmar dichos hallazgos. Se necesitarán largos períodos de seguimiento y el uso de biomarcadores sustitutos para confirmar los cambios en el perfil de riesgo de linfoma antes de que esta pregunta pueda ser respondida definitivamente. Con respecto a la influencia de las terapias inmunosupresoras en el desarrollo del cáncer, recientemente hemos encontrado un mayor riesgo de desarrollar cáncer hematológico en pacientes que han recibido corticosteroides/inmunosupresores, aunque las diferencias no fueron significativas en el modelo ajustado, incluidos aquellos factores en los que se incluye la actividad sistémica. Debido a que los pacientes más activos son aquellos que fueron tratados principalmente con corticosteroides/inmunosupresores, el ajuste de las comparaciones para la actividad sistémica arrojó diferencias no significativas (91).

## **LINFOMA PREEXISTENTE**

El linfoma preexistente se ha considerado tradicionalmente un criterio de exclusión para los criterios de clasificación del SSp. Sin embargo, los criterios de clasificación del American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2016 no aceptan esta exclusión. Un estudio reciente (93) ha explorado si existen diferencias entre los pacientes con SSp con y sin linfoma preexistente en el momento del diagnóstico del SSp. El género masculino, las

adenomegalias, el linfoma MALT y el linfoma de las glándulas salivales fueron más frecuentes en pacientes con un linfoma preexistente. En una proporción sustancial de pacientes, particularmente en hombres, el SSp permaneció sin diagnosticar hasta después del diagnóstico del linfoma. No es raro en la práctica diaria que un diagnóstico de linfoma sea la primera pista para descubrir un SSp subyacente o no diagnosticado. El hematólogo puede ser el primer médico en preguntar a estos pacientes acerca de un historial previo de síntomas de sequedad, que, en la mayoría de los casos, datan de hace mucho tiempo. Los linfomas en las glándulas parótidas, las glándulas lagrimales y el paladar han sido publicados como el primer signo de SSp no diagnosticado (94).

## **RIESGO DIFERENCIADO DEL LINFOMA EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO VERSUS EL ASOCIADO**

En los últimos 50 años, la literatura científica ha utilizado el término "secundario" para pacientes con SS diagnosticado con otra enfermedad autoinmune sistémica y "primario" para aquellos sin. Esta terminología está en debate, y no existen pautas estandarizadas sobre cuándo/por qué estos términos deben usarse debido a una heterogeneidad significativa (y a veces arbitraria) para su uso. Se usa principalmente en pacientes con AR concomitante, esclerosis sistémica o LES, pero rara vez se aplica en aquellos con otras enfermedades sistémicas (sarcoidosis, vasculitis, síndrome antifosfolípido) o con enfermedades autoinmunes concomitantes específicas de órganos (tiroiditis autoinmune, colangitis biliar primaria, hepatitis autoinmune). Además, algunos autores han utilizado el término "secundario" para pacientes con sequedad clínica que no cumplen con los criterios del SSp, y algunos autores han propuesto un uso diferenciado de acuerdo con la enfermedad asociada (asociada para pacientes con LES, secundaria para aquellos con AR). Sin embargo, la distinción entre SSp y asociado solo refleja una situación clínica de coexistencia o superposición encontrada con frecuencia en pacientes con enfermedades autoinmunes. Para el manejo práctico de los pacientes, no tiene sentido separar a los pacientes "primarios" y "secundarios" porque el objetivo clave debe ser el mismo, el manejo del SS en ambas poblaciones.

Varios estudios han sugerido un riesgo potencial diferenciado de desarrollo de linfoma en pacientes con SSp o asociado (10,12,13,43,46,56,57). Algunos estudios descriptivos no han reportado casos de linfoma entre pacientes con SS asociado en comparación con aquellos con enfermedad primaria (12,56), tres estudios han encontrado un mayor riesgo para pacientes con enfermedad primaria (10,13,43) y solo uno encontró un mayor riesgo en pacientes con enfermedad asociada en comparación con SSp (46,47). Con lo cual la población considerada con diagnóstico de síndrome de Sjögren secundario o asocia-

do en estos estudios es heterogénea dado que no está bien definido si los pacientes realmente tienen síndrome de Sjögren o solamente sicca.

## CONCLUSIONES

Investigaciones recientes respaldan la opinión de que el aumento en el número de factores de riesgo aumenta el riesgo de linfoma, pero la capacidad de predecir la linfomagénesis a partir de estos factores de riesgo identificados sigue siendo imperfecta. Al explorar la asociación entre el SSp y el riesgo de linfoma, se deben tener en cuenta varios factores, incluida la forma en que se diagnosticó la enfermedad (criterios de clasificación, códigos administrativos), la duración media del seguimiento o el estudio de covariables (índice de masa corporal, tabaquismo), consumo de alcohol, terapia inmunosupresora) que pueden sesgar los resultados.

Desde una perspectiva clínica, es obligatorio un seguimiento más cercano de los grupos de alto riesgo con evaluaciones longitudinales de todos los factores de riesgo conocidos, incluidos los marcadores relacionados con las crioglobulinas y el aumento de la actividad de la enfermedad según lo evaluado en particular por el instrumento ESSDAI.

La investigación ahora debe estar dirigida a comprender el mecanismo de la linfomagénesis en el SS y en el diseño de estrategias de intervención para prevenir tales eventos, con un objetivo específico dirigido a explorar la presentación clínica diferenciada y la predilección por subtipos específicos de linfoma, junto con estudios diseñados específicamente para explorar si el riesgo (o incluso el pronóstico) se ha reducido en los últimos años debido a un diagnóstico precoz. Hasta que futuros estudios confirmen esto, no podemos asegurar que la investigación sobre la predicción del linfoma en el SSp esté logrando su objetivo principal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16047.
2. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. Primary Sjögren syndrome. *BMJ* 2012;344:e3821.
3. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. Mortality and causes of death in primary Sjögren's syndrome: A prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004;50:1261-269.
4. Hu S, Zhou D, Wu Y, et al. Autoimmune disease-associated non-Hodgkin's lymphoma: A large retrospective study from China. *Ann Hematol* 2019;98:445-455.
5. Brito-Zerón P, Kostov B, Solans R, et al. SS Study Group, Autoimmune Diseases Study Group (GEAS), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI). Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: Predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis* 2016;75:348-355.
6. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: A meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:2337-2344.
7. Theander E, Baecklund E. Cancer. In: Ramos-Casals M, Stone J, Moutsopoulos H (eds). *Sjögren's Syndrome. Diagnosis and Therapeutics*. London: Springer-Verlag, 2012. pp. 477-492.
8. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;6:554-558.
9. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis* 2017;76:9-16.
10. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978;89:888-92.
11. Tzioufas AG, Boumba DS, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:767-772.
12. Valesini G, Priori R, Bavoillot D, et al. Differential risk of non-Hodgkin's lymphoma in Italian patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1997;24:2376-2380.
13. Kauppi M, Pukkala E, Isomaki H. Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with Sjögren's syndrome compared with patients with rheumatoid arthritis (Finland). *Cancer Causes Control* 1997;8:201-204.
14. Sutcliffe N, Inanc M, Speight P, Isenberg D. Predictors of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:80-87.
15. Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID. Primary Sjögren's syndrome in the North East of England: A long-term follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:245-253.
16. Pertovaara M, Pukkala E, Laippala P, Miettinen A, Pasternack A. A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjögren's syndrome: Clinical, immunological, and epidemiological aspects. *Ann Rheum Dis* 2001;60:467-472.
17. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:741-747.
18. Lazarus MN, Isenberg DA. Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1062-1064.
19. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's

- syndrome: A cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 2006;65:796-803.
20. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome: Clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:284-293.
  21. Zhang W, Feng S, Yan S, et al. Incidence of malignancy in primary Sjögren's syndrome in a Chinese cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:571-577.
  22. Solans-Laqué R, López-Hernandez A, Bosch-Gil JA, Palacios A, Campillo M, Vilardell-Tarres M. Risk, predictors, and clinical characteristics of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:415-423.
  23. Martel C, Gondran G, Launay D, et al. Active immunological profile is associated with systemic Sjögren's syndrome. *J Clin Immunol* 2011;31:840-847.
  24. Theander E, Vasaitis L, Bäcklund E, et al. Lymphoid organization in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1363-1368.
  25. Baldini C, Pepe P, Luciano N, et al. A clinical prediction rule for lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2012;39:804-808.
  26. Johnsen SJ, Brun JG, Gørransson LG, et al. Risk of non-Hodgkin's lymphoma in primary Sjögren's syndrome: A population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:816-821.
  27. Voulgarelis M, Ziakas PD, Papageorgiou A, Baimpa E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Prognosis and outcome of non-Hodgkin lymphoma in primary Sjögren syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:1-9.
  28. Weng MY, Huang YT, Liu MF, Lu TH. Incidence of cancer in a nationwide population cohort of 7852 patients with primary Sjögren's syndrome in Taiwan. *Ann Rheum Dis* 2012;71:524-527.
  29. Gottenberg JE, Seror R, Miceli-Richard C, et al. Serum levels of beta2-microglobulin and free light chains of immunoglobulins are associated with systemic disease activity in primary Sjögren's syndrome. Data at enrollment in the prospective ASSESS cohort. *PLoS One* 2013;8:e59868.
  30. Risselada AP, Kruijze AA, Bijlsma JW. Clinical features distinguishing lymphoma development in primary Sjögren's syndrome: A retrospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:171-177.
  31. Abrol E, González-Pulido C, Praena-Fernández JM, Isenberg DA. A retrospective study of long-term outcomes in 152 patients with primary Sjögren's syndrome: 25-year experience. *Clin Med (Lond)* 2014;14:157-164.
  32. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, et al. Biomarkers of lymphoma in Sjögren's syndrome and evaluation of the lymphoma risk in prelymphomatous conditions: Results of a multicenter study. *J Autoimmun* 2014;51:75-80.
  33. Risselada AP, Kruijze AA, Goldschmeding R, Lafeber FP, Bijlsma JW, van Roon JA. The prognostic value of routinely performed minor salivary gland assessments in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1537-1540.
  34. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, et al. Primary Sjögren's syndrome as a multi-organ disease: Impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:839-844.
  35. Nocturne G, Seror R, Fogel O, et al. CXCL13 and ccl11 serum levels and lymphoma and disease activity in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:3226-3233.
  36. Nocturne G, Virone A, Ng WF, et al. Rheumatoid factor and disease activity are independent predictors of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:977-985.
  37. Fragkioudaki S, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Predicting the risk for lymphoma development in Sjögren syndrome: An easy tool for clinical use. *Medicine (Baltimore)* 2016;95: e3766.
  38. Baldini C, Santini E, Rossi C, Donati V, Solini A. The P2X7 receptor-NLRP3 inflammasome complex predicts the development of non-Hodgkin's lymphoma in Sjögren's syndrome: A prospective, observational, single-centre study. *J Intern Med* 2017;282:175-186.
  39. Brito-Zerón P, Kostov B, Fraile G, et al. SS Study Group GEASSEMI. Characterization and risk estimate of cancer in patients with primary Sjögren syndrome. *J Hematol Oncol* 2017;10:90.
  40. Chiu YH, Chung CH, Lin KT, et al. Predictable biomarkers of developing lymphoma in patients with Sjögren syndrome: A nationwide population-based cohort study. *Oncotarget* 2017;8:50098-50108.
  41. Sène D, Ismael S, Forien M, et al. Ectopic germinal center-like structures in minor salivary gland biopsy tissue predict lymphoma occurrence in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:1481-1488.
  42. De Vita S, Gandolfo S, Zandonella Callegher S. The evaluation of disease activity in Sjögren's syndrome based on the degree of MALT involvement: Glandular swelling and cryoglobulinaemia compared to ESSDAI in a cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36 (Suppl 112):1501-56.
  43. Anderson LA, Gadalla S, Morton LM, et al. Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. *Int J Cancer* 2009;125:398-405.
  44. Brom M, Moyano S, Gandino IJ, Scolnik M, Soriano ER. Incidence of Cancer in a Cohort of Patients with Primary Sjögren Syndrome in Argentina. *Rheumatol Int* 2019;39:1697-1702.
  45. Schenone LN, Pellet AC, Mamani M, et al. Development of lymphoma in patients with primary Sjögren syndrome. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 2019;14: 69-74.
  46. Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J, et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:51-60.
  47. Ekstrom Smedby K, Vajdic CM, Falster M, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: A pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood* 2008;111:4029-4038.
  48. Ansell P, Simpson J, Lightfoot T, et al. Non-Hodgkin lymphoma and autoimmunity: Does gender matter? *Int J Cancer* 2011;129:460-466.
  49. Papageorgiou A, Ziogas DC, Mavragani CP, et al. Predicting the outcome of Sjögren's syndrome-associated non-Hodgkin's lymphoma patients. *PLoS One* 2015;10: e0116189.
  50. Kapsogeorgou EK, Papageorgiou A, Protogerou AD, Voulgarelis M, Tzioufas AG. Low miR200b-5p levels in minor salivary glands: A novel molecular marker predicting lymphoma development in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1200-1207.
  51. Tomi AL, Belkhir R, Nocturne G, et al. Brief report: Monoclonal gammopathy and risk of lymphoma and multiple myeloma in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1245-1250.
  52. Friedman J, Schattner A, Shvidel L, Berrebi A. Characterization of T-cell large granular lymphocyte leukemia associated with Sjögren's syndrome: An important but under-recognized association. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:306-311.
  53. Soderberg KC, Jonsson F, Winqvist O, Hagmar L, Feychting M. Autoimmune diseases, asthma and risk of haematological malignancies: A nationwide case-control study in Sweden. *Eur J Cancer* 2006;42:3028-3033.
  54. Mellemkjaer L, Pfeiffer RM, Engels EA, et al. Autoimmune disease in individuals and close family members and susceptibility to non-Hodgkin's lymphoma. *Arthritis Rheum* 2008;58:657-666.
  55. Fallah M, Liu X, Ji J, Forsti A, Sundquist K, Hemminki K. Autoimmune diseases associated with non-Hodgkin lymphoma: A nationwide cohort study. *Ann Oncol* 2014;25:2025-2030.
  56. Kruijze AA, Hené RJ, van der Heide A, et al. Long-term follow up of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:297-303.
  57. Engels EA, Parsons R, Besson C, et al. Comprehensive evaluation of medical conditions associated with risk of non-Hodgkin lymphoma using Medicare claims (MedWAS). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:1105-1013.
  58. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: A multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1999;42:1765-1772.
  59. Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, et al. International Extranodal Lymphoma Study Group. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 2003;101:2489-2495.

60. Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, et al. Prevalence of HCV infection in nongastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Ann Oncol* 2007;18:346-350.
61. Ismail F, Mahmoud A, Abdelhaleem H, Mamdoh A, Geneidy M, Kamal E. Primary Sjögren's syndrome and B-non-Hodgkin lymphoma: Role of CD4p T lymphocytopenia. *Rheumatol Int* 2013;33:1021-1025.
62. Haacke EA, van der Vegt B, Vissink A, Spijkervet FKL, Bootsma H, Kroese FGM. Germinal centres in diagnostic labial gland biopsies of patients with primary Sjögren's syndrome are not predictive for parotid MALT lymphoma development. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1781-1784.
63. Zampeli E, Kalogirou EM, Piperi E, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Tongue atrophy in Sjögren syndrome patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Autoimmune epithelitis beyond the epithelial cells of salivary glands? *J Rheumatol* 2018;45:1565-1571.
64. Sechidis K, Papangelou K, Metcalfe PD, Svensson D, Weatherall J, Brown G. Distinguishing prognostic and predictive biomarkers: An information theoretic approach. *Bioinformatics* 2018;34:4139.
65. Clark GM. Prognostic factors versus predictive factors: Examples from a clinical trial of erlotinib. *Mol Oncol* 2008;1: 406-412.
66. Dahlberg S, Liu PY. Prognostic factors in clinical trials. *Breast Cancer Res Treat* 1992;22: 193-196.
67. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Ng WF, et al. Sjögren Big Data Consortium. How immunological profile drives clinical phenotype of primary Sjögren's syndrome at diagnosis: Analysis of 10,500 patients (Sjögren Big Data Project). *Clin Exp Rheumatol* 2018;36 (Suppl 112):102-112.
68. Ramos-Casals M, Cervera R, Font J, et al. Young onset of primary Sjögren's syndrome: Clinical and immunological characteristics. *Lupus* 1998;7:202-206.
69. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bove A, et al. Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1359-1362.
70. Gondran G, Fauchais A, Lambert M, et al. Primary Sjögren's syndrome in men. *Scand J Rheumatol* 2008;37:300-305.
71. Ramírez Sepúlveda JI, Kvarnstrom M, Eriksson P, et al. Longterm follow-up in primary Sjögren's syndrome reveals differences in clinical presentation between female and male patients. *Biol Sex Differ* 2017;8:25.
72. Anaya JM, Liu GT, D'Souza E, Ogawa N, Luan X, Talal N. Primary Sjögren's syndrome in men. *Ann Rheum Dis* 1995;54:748-751.
73. Baldini C, Pepe P, Luciano N, et al. A clinical prediction rule for lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2012;39:804-808.
74. Zinzani PL. The many faces of marginal zone lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:426-432.
75. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zerón P, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): A user guide. *RMD Open* 2015;1: e000022.
76. Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, et al. Cryoglobulinaemia. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:11.
77. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, et al. Clinical and biological differences between cryoglobulinaemic and hypergammaglobulinaemic purpura in primary Sjögren's syndrome: Results of a large multicentre study. *Scand J Rheumatol* 2015;44:36-41.
78. Retamozo S, Gheithi H, Quartuccio L, et al. Cryoglobulinaemic vasculitis at diagnosis predicts mortality in primary Sjögren syndrome: Analysis of 515 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1443-1451.
79. Flores-Chávez A, Kostov B, Solans R, et al;GEAS-SS SEMI Registry. Severe, life-threatening phenotype of primary Sjögren's syndrome: Clinical characterisation and outcomes in 1580 patients (GEAS-SS Registry). *Clin Exp Rheumatol* 2018;36 (Suppl 112):121-129.
80. Quartuccio L, Baldini C, Bartoloni E, et al. Anti-SSA/SSB-negative Sjögren's syndrome shows a lower prevalence of lymphoproliferative manifestations, and a lower risk of lymphoma evolution. *Autoimmun Rev* 2015;14:1019-1022.
81. Quartuccio L, Baldini C, Bartoloni E, et al. GRIS Group (Gruppo di Ricerca Italiano sulla Sindrome di Sjögren). Correlation between ESSDAI and ClinESSDAI in a real-life cohort of patients with Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35:546-547.
82. Brito-Zerón P, Retamozo S, Ramos-Casals M. Phenotyping Sjögren's syndrome: Towards a personalised management of the disease. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36 (Suppl 112):198-209.
83. Salomonsson S, Jonsson M V, Skarstein K, et al. Cellular basis of ectopic germinal center formation and autoantibody production in the target organ of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2003;48:3187-3201.
84. Johnsen SJ, Berget E, Jonsson MV, Helgeland L, Omdal R, Jonsson R. Evaluation of germinal center-like structures and B cell clonality in patients with primary Sjögren syndrome with and without lymphoma. *J Rheumatol* 2014;41:2214-2222.
85. Haacke EA, van der Vegt B, Vissink A, Spijkervet FKL, Bootsma H, Kroese FGM. Germinal centres in diagnostic labial gland biopsies of patients with primary Sjögren's syndrome are not predictive for parotid MALT lymphoma development. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1781-1784.
86. Reksten TR, Johnsen SJA, Jonsson MV, et al. Genetic associations to germinal centre formation in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1253-1258.
87. Jachiet V, Mekinian A, Carrat F, et al. French Network of systemic and immune disorders associated with hemopathies and cancer (MINHE-MON). Autoimmune manifestations associated with lymphoma: Characteristics and outcome in a multicenter retrospective cohort study. *Leuk Lymphoma* 2018;59:1399-1405.
88. Grignano E, Mekinian A, Jachiet V, Coppo P, Fain O. Autoimmune and inflammatory disorders associated with lymphoid hematological malignancies. *Rev Med Interne* 2017;38:374-382.
89. Morton LM, Slager SL, Cerhan JR. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014;2014:130-144.
90. Klein A, Polliack A, Gafter-Gvili A. Rheumatoid arthritis and lymphoma: Incidence, pathogenesis, biology, and outcome. *Hematol Oncol* 2018;36:733-739.
91. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: A systematic review and metaanalysis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1895-1904.
92. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Joseph L, et al. Lymphoma risk in systemic lupus: Effects of disease activity versus treatment. *Ann Rheum Dis* 2014;73:138-142.
93. Vasaitis L, Nordmark G, Theander E, et al. Comparison of patients with and without pre-existing lymphoma at diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2018;1-6.
94. Brito-Zerón P, Theander E, Baldini C, et al;Eular Sjögren Syndrome Task Force. Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:137-156.
95. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:296-304.
96. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S, et al SS-HCV Study Group. Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus: A multicenter analysis of 137 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:81-89.
97. Brito-Zerón P, Retamozo S, Gandía M, et al. Monoclonal gammopathy related to Sjögren syndrome: A key marker of disease prognosis and outcomes. *J Autoimmun* 2012;39:43-48.

Naturaleza: Revisión.

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas.

Enfermedad autoinmune:

Enfermedad intersticial difusa secundaria a artritis reumatoidea.

Recibido 30/03/2020

Aceptado 11/04/2020

# Enfermedad pulmonar intersticial difusa secundaria a artritis reumatoidea

## *Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis*

Horacio Matias Castro, Joaquin Maritano Furcada, Valeria Scaglioni, Cecilia Fernández, Francisco Paulin.

**Horacio Matías Castro**  
Médico especialista en Neumonología.  
Equipo de enfermedades pulmonares intersticiales difusas,  
Sección de Neumonología,  
Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA. Argentina.

**Joaquin Maritano Furcada**  
Médico especialista en Neumonología.  
Equipo de enfermedades pulmonares intersticiales difusas,  
Sección de Neumonología,  
Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA. Argentina.

**Valeria Scaglioni**  
Médica especialista en Inmunología y Reumatología.  
Equipo de enfermedades pulmonares intersticiales difusas,  
Sección de Reumatología,  
Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA. Argentina.

**Cecilia Fernández**  
Médica Especialista en Neumonología.  
Neumonóloga del Grupo Multidisciplinario EPID.  
H.G.A. Juan A. Fernández. CABA. Argentina.

**Francisco Paulin**  
Médico Especialista en Medicina Interna e  
Inmunología Clínica. Médico de planta de Clínica Médica.  
Coordinador científico del Grupo Multidisciplinario de  
Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (EPID).  
H.G.A. Juan A. Fernández. CABA. Argentina.

### Resumen

La enfermedad pulmonar intersticial difusa es una manifestación extra articular frecuente en la artritis reumatoidea. Tiene implicancias en la sobrevida y la calidad de vida. La prevalencia es variable según los criterios para definirla. Los factores de riesgo para su desarrollo son: sexo masculino, mayor edad, actividad de enfermedad y tabaquismo entre otros. Conocer el subtipo de enfermedad pulmonar intersticial es relevante por sus implicancias pronósticas y de tratamiento. El más frecuente es el patrón de neumonía intersticial usual y en segundo lugar la neumonía intersticial inespecífica. La evaluación se basa en la clínica, las pruebas de función pulmonar y la tomografía de tórax. Alrededor de la mitad de los pacientes presentan una declinación pulmonar progresiva. No existe un consenso determinado sobre el tratamiento. Se deben considerar los riesgos y beneficios del mismo. La terapéutica se suele basar en inmunosupresores. En aquellos con perfil fibrosante progresivo los antifibróticos surgen como una nueva alternativa.

**Palabras claves:** artritis reumatoide; enfermedad pulmonar intersticial; diagnóstico; tratamiento.

### Abstract

*Interstitial lung disease is a common extra-articular manifestation in rheumatoid arthritis. It has implications for survival and quality of life. The prevalence is variable according to the methodology used. The risk factors for the development described are: male sex, older age, disease activity and smoking, among others. Knowing the lung disease subtype is relevant for its prognostic and treatment implications. The most frequent pattern is usual interstitial pneumonia and secondly, non-specific interstitial pneumonia. Evaluation is based on clinical, lung function tests and chest to-mography. About half of the patients have a progressive decline in lung function. There is no specific consensus on treatment in the absence of randomized clinical trials. Not all patients should receive treatment, and the risks and benefits of treatment should be considered. Treatment is usually based on immunosuppressants. In those with a progressive fibrosing profile, antifibrotics emerge as a new alternative*

**Keywords:** Arthritis rheumatoid, Interstitial lung disease; Diagnosis; Therapeutics.

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses.

### CORRESPONDENCIA:

**Dr. Horacio Matías Castro**  
Hospital Italiano de Buenos Aires.  
Perón 4190. C1199AB CABA. Argentina.  
matias.castro@hospitalitaliano.org.ar

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoidea (AR) es una enfermedad crónica, sistémica e inflamatoria de causa desconocida que puede presentar múltiples manifestaciones extraarticulares (1). Se estima que estas manifestaciones extraarticulares pueden presentarse en el 40 % de los pacientes con AR a lo largo de su evolución (2). El compromiso pulmonar es frecuente, pudiendo afectar al parénquima, la vía aérea, la pleura y la vasculatura (3). La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) se destaca por su frecuencia e impacto en la supervivencia y calidad de vida (4,5). Aquellos pacientes con EPID relacionada a AR (EPID-AR) presentan un riesgo de muerte 3 veces mayor que los que presentan solo AR (6). Además la EPID puede preceder a la afectación articular en el 10-20 % de los casos (7,8).

El objetivo de esta revisión es resumir la evidencia disponible de la EPID-AR con respecto su epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento.

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de EPID-AR en la literatura es variable al depender de los criterios de definición (enfermedad sintomática, estudios funcionales respiratorios o radiología), los diseños utilizados y la población analizada. Si consideramos las manifestaciones clínicas la prevalencia de la EPID-AR es del 10-14 % (9,10) y asciende al 19-44 % si la evaluación utiliza la tomografía computarizada torácica (10-12).

No existen estudios epidemiológicos que informen la prevalencia de EPID-AR en la Argentina. Se ha registrado una prevalencia de compromiso pulmonar de un 59 % en un estudio realizado en Brasil (13). Sin embargo, limitaciones inherentes a los métodos de rastreo sugieren un subregistro de las EPID en este estudio. En Estados Unidos la prevalencia estimada es de 3.2 a 6 casos por 100.000 personas y la incidencia de 2.7 a 3.8 casos por 100.000 personas (14).

## FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para el desarrollo de EPID se relacionan con:

- ✍ Características del paciente: sexo masculino, genética y mayor edad (>60 años).
- ✍ Características de la enfermedad: factor reumatoideo (FR) +, anticuerpos antipeptidos citrulinados cíclicos (CCP) +, nivel de CCP, actividad de la enfermedad articular según el *Disease Activity Score* (DAS28) y años de evolución o duración de la enfermedad.
- ✍ Factores ambientales: el tabaquismo.

Existen algunas variables claramente asociadas, mientras que en otros casos la asociación es controversial, con resul-

tados discordantes entre los diferentes estudios. El género masculino, el tabaquismo y la actividad y severidad del compromiso articular se encuentran fuertemente ligados a la presencia de EPID en la mayoría de los estudios (4,15-19). Por el contrario, su relación con la positividad y los títulos de FR y anti-CCP y la edad del paciente no han tenido una asociación consistente en la bibliografía (6,15,20-23). Con respecto a la genética, una variante en el gen MUC5B (gen que codifica una proteína que confiere características lubricantes y fibroelásticas al mucus) se ha asociado con un incremento del triple de riesgo de desarrollar EPID-AR (24). A su vez la variante del MUC5B se ha asociado con el patrón de neumonía intersticial usual (usual interstitial pneumonia, UIP, por sus siglas en inglés), en la tomografía de tórax (24). Los alelos HLA-B40 (25), HBL-DRB1 (26) y HLA-DQB1 (27) se han asociado con el desarrollo de EPID-AR.

Se ha diseñado una regla de predicción clínica que incluye 5 factores (sexo masculino, tabaquismo, valores elevados de eritrosedimentación globular, valores elevados de otro sistema de evaluación de actividad articular inflamatoria en AR como el (Clinical Disease Activity Index-CDAI), y la presencia de otras manifestaciones extraarticulares), con 90 % de sensibilidad y 64 % de especificidad, aunque no ha sido sometida aún a validación externa (23). Otra regla de predicción, que incluyó género, edad, tabaquismo, anti-CCP y FR demostró un área bajo la curva ROC de 0.88 en dos cohortes (de entrenamiento y validación) (28). La performance del método mejoró a una AUC de 0.97 cuando se le agregaron tres marcadores moleculares. Múltiples marcadores moleculares como CA15-3, CA125, CA19-9 (29), MMP-7, IP-10/CXCL10 (30) y LOXL2 (31) han demostrado asociación con la presencia de EPID-AR. Sin embargo, su utilidad y aplicabilidad clínica resta por demostrarse.

La importancia de la determinación y el reconocimiento de factores de riesgo radican en la posibilidad de detectar en forma temprana el compromiso pulmonar y realizar un tratamiento adecuado y precoz, con el consecuente impacto en el pronóstico.

## FISIOPATOLOGÍA

La citrulinización es el evento central en la patogenia de la AR. Por efecto de una enzima denominada peptidil arginina deaminasa, se produce la desaminación de la arginina, transformándose en citrulina (32). Como consecuencia, la proteína en cuestión incorpora epítopes inmunogénicos que pueden desencadenar fenómenos autoinmunes en individuos con predisposición genética. Este proceso conduce a la síntesis de anticuerpos antipeptidos citrulinados (altamente específicos de esta enfermedad) con el consecuente daño articular y pulmonar (6,33,34). Es sabido que la lesión sinovial está mediada por macrófagos activados en un perfil inflamatorio, neutrófilos, sinoviocitos tipo-fibroblastos, y que ciertas citoquinas, como el TNF alfa y la interleuquina 6 (IL6) juegan un rol importante (35).

Dado que la EPID y la sinovitis son dos manifestaciones de la misma enfermedad, es lógico suponer que los mecanismos que median el daño en ambos tejidos son los mismos. Sin embargo, hay elementos que permiten sospechar que esto no siempre es así. En primer lugar, existen tratamientos muy efectivos para el componente articular (por ejemplo los agentes anti-TNF), que no mejoran e incluso pueden ser perjudiciales para tratar el componente pulmonar (36–38). En segundo lugar, los infiltrados inflamatorios hallados en ambos tejidos son diferentes. En las piezas de pulmón predominan los infiltrados de linfocitos B formando en ocasiones folículos con centros germinales, mientras que en las piezas de tejido sinovial predominan los macrófagos, neutrófilos y los sinoviocitos tipo fibroblasto (34,39). Esto pareciera señalar que mientras los actores de la inmunidad innata son fundamentales en el daño articular, intervienen poco en el daño pulmonar, en el que la inmunidad adaptativa podría jugar un rol preponderante. En tercer lugar, es cada vez más reconocido que la EPID en pacientes con AR no siempre es de naturaleza inflamatoria, pudiendo ser en un porcentaje importante de pacientes una enfermedad primariamente fibrótica.

La EPID en pacientes con AR se presenta con dos fenotipos clínicos marcadamente diferentes. Por un lado se encuentran los pacientes con una patente tomográfica/histológica de tipo UIP, los cuales son predominantemente hombres, de edad avanzada, con mayor relación con el tabaco, y una sobrevivencia de alrededor de 3 años. A diferencia de estos, los pacientes con una patente diferente de UIP son predominantemente mujeres, de menor edad, y con una mejor sobrevivencia, representando el “polo inflamatorio” de la enfermedad (40).

Es posible que estos diferentes fenotipos están expresando diferentes mecanismos subyacentes. Tradicionalmente se consideraba la EPID como el impacto en pulmón de un fenómeno inflamatorio sistémico primariamente articular. Según esta hipótesis, la respuesta inmune frente a péptidos citrulinados en el pulmón daría lugar a un daño mediado por la inmunidad humoral y por células inflamatorias, principalmente de los perfiles Th1 y Th17 (35). Posteriormente, en una etapa de reparación, el perfil Th2 (a través de la IL4 e IL13) y el Th17 tendrían la capacidad de activar al fibroblasto, llevando a la fibrosis del intersticio pulmonar (41,42). En los últimos años se comenzó a plantear que la citrulinización de proteínas y el desencadenamiento de una respuesta inmune contra éstas podría tener su comienzo en un pulmón afectado por una EPID primaria (por ejemplo fibrosis pulmonar idiopática, FPI), dando lugar al daño articular en una segunda instancia (43). Apoya esta hipótesis el hallazgo de un fenotipo de EPID prácticamente indistinguible de la FPI en pacientes con AR y EPID tipo UIP, situación infrecuente en contexto de otras enfermedades del tejido conectivo (44,45). Esta última observación alerta sobre la posibilidad de que los mecanismos pro fibróticos de la FPI, dirigidos principalmente por la célula epitelial alveolar, estén involucrados en la UIP asociada a AR. Estudios recientes mostraron que ambas patologías comparten predisposición genética (por

ejemplo polimorfismos del promotor del MUC5B, o mutaciones del complejo telomerasa) lo cual pareciera avalar esta última hipótesis (24).

A modo de resumen, se podría decir que existen entonces dos fenotipos de EPID en pacientes con AR, que obedecen a diferentes mecanismos. Por un lado, habría un mecanismo tipo FPI, no inflamatorio, dirigido por la célula epitelial alveolar, de peor pronóstico, que podría anteceder al desarrollo de artritis en algunos casos (fenotipo UIP). Por otro, un mecanismo inflamatorio, con mayor participación de la inmunidad adaptativa, y con mejor pronóstico (fenotipo no UIP). En este contexto es necesario alcanzar un conocimiento aún más profundo de los mecanismos involucrados, para poder aplicar tratamientos dirigidos a blancos específicos.

## **SUBTIPOS DE ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES DIFUSAS**

La AR puede presentar diferentes subtipos de EPID. El patrón más frecuente es la UIP que se observa en el 40–62 % de los casos. En segundo lugar está la neumonía intersticial inespecífica (*non specific interstitial pneumonia*, NSIP, por sus siglas en inglés) que ocurre en el 11–32 % de los pacientes. Con menor frecuencia podemos encontrar: la neumonía en organización (NO), daño alveolar difuso, neumonía intersticial linfocítica y la neumonía intersticial descamativa (3,7).

## **EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO**

La evaluación consta de tres pilares fundamentales: manifestaciones clínicas, examen funcional respiratorio y la tomografía de tórax.

### **Presentación clínica**

Los síntomas más frecuentes son la tos seca y la disnea de esfuerzo. Al examen físico, el 15 % de los pacientes pueden presentar acropaquías y en el 80 % pueden encontrarse rales crepitantes tipo velcro en la auscultación pulmonar (46). La severidad y extensión del compromiso pulmonar no se correlaciona necesariamente con la severidad de la AR (47).

### **Examen funcional respiratorio**

Los estudios funcionales respiratorios cuantifican la fisiología pulmonar en forma reproducible y estandarizada, permitiendo estimar severidad, progresión y pronóstico (48). La patente espirométrica de las intersticiopatías es el patrón restrictivo, es decir la caída de la capacidad vital forzada (CVF) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) con una relación VEF1/CVF conservada (49). Esto se toma como equivalente a la disminución de la capacidad pulmonar total, la que puede ser medida por pletismografía, cosa que no suele hacerse al ser un estudio con menor disponibilidad. La difusión de monóxido de car-

bono (DLCO) suele estar significativamente más baja que la CVF y disminuir en forma más temprana, siendo el parámetro funcional más sensible para detectar la intersticiopatía. Debe mencionarse que ambos métodos pueden ser normales en presencia de intersticiopatías (12).

Sumado a lo anterior, al ser un estudio que demanda esfuerzo y operador dependiente, existe variabilidad entre maniobras, operadores técnicos, laboratorios e intra-pacientes. Cambios mayores al 10 % de CVF y 15 % de DLCO se consideran significativos en el seguimiento longitudinal, según diferentes estudios (49,50). Se demostró tanto en la caída del porcentaje del valor predicho (Ej: reducción de CVF de 70 a 60 %) como en el valor absoluto del valor basal (Ej: reducción de CVF de 2 L a 1.8 L) (51).

## Imágenes

La tomografía de tórax de alta resolución es esencial para caracterizar el subtipo de EPID, valorar la progresión de la enfermedad y los posibles diagnósticos diferenciales. No está estandarizado a quiénes, cuándo y cada cuanto se debería repetir el estudio. Se sugiere realizar la tomografía en caso de síntomas o alteraciones del examen funcional respiratorio (resultados por debajo del límite inferior de la normalidad).

El patrón de UIP se caracteriza por presentar anomalías reticulares, panalización y bronquiectasias por tracción a predominio basal y subpleural (fig. 1A) (52). Los pacientes con AR pueden particularmente presentar panalización exuberante, en región anterior de los lóbulos superiores y tener el signo del borde recto (fig. 1B) (53). La NSIP se caracteriza por presentar opacidades en vidrio esmerilado, anomalías reticulares de predominio basal, bronquiectasias por tracción, líneas de respeto subpleural y ausencia de panalización (fig. 2). Por último la NO presenta consolidaciones con distribución subpleural y peribroncovascular (fig. 3) (54).

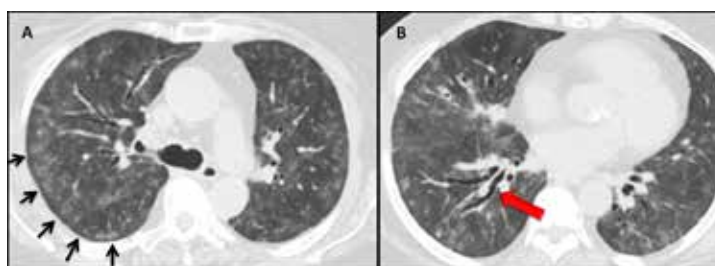
Se suele considerar compromiso extenso cuando hay presencia de fibrosis en >20 % de la tomografía, de acuerdo con la definición de Goh utilizada en esclerodermia (55).

## Ecografía pulmonar

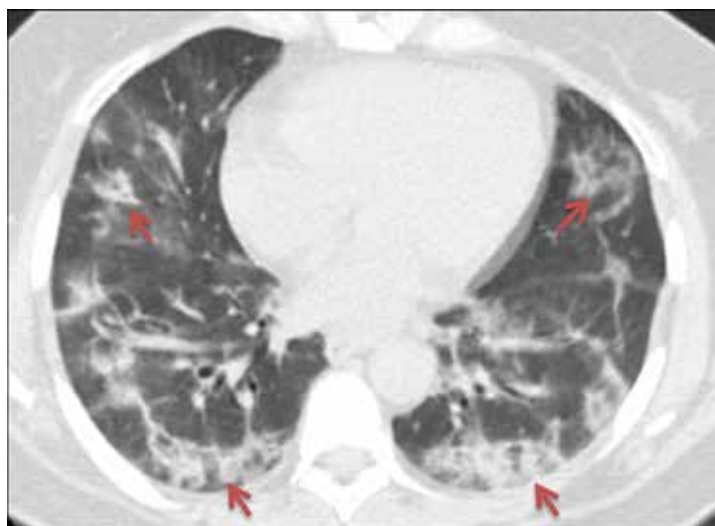
Puede utilizarse como herramienta de rastreo y monitoreo de EPID. Ofrece como ventajas el ser un método diagnóstico económico, seguro y no invasivo. Tiene una alta sensibilidad (95 %) y especificidad (82 %) para determinar la presencia de EPID en pacientes con AR (56). Como desventaja es un procedimiento operador dependiente y se requiere de una curva de aprendizaje.



**Figura 1.** Tomografía de tórax con patrón de UIP. A) Panalización basal y subpleural (flechas negras) asociado a bronquiectasias y aumento del retículo. B) Panalización en lóbulo superior en el segmento anterior (flecha amarilla).



**Figura 2.** Tomografía de tórax con patrón de NSIP. A) Opacidades en vidrio esmerilado bilaterales asociado a línea de respeto subpleural (flechas negras). B) Bronquiectasias centrales (Flecha roja) y opacidades en vidrio esmerilado.



**Figura 3.** Tomografía de tórax con patrón de neumonía en organización. Consolidaciones de distribución periférica y peribroncovascular.

## Broncoscopia y lavado broncoalveolar (LBA)

La broncoscopia y el LBA no suelen ser necesarios en el manejo habitual de los pacientes con EPID-AR. Su principal utilidad es excluir diagnósticos diferenciales, especial-



mente infecciones (57). La celularidad de LBA puede estar aumentada pero no presenta un patrón específico y no se correlaciona con la extensión de la enfermedad por tomografía (58).

### Biopsia pulmonar

La biopsia pulmonar usualmente no es requerida pero puede ser necesaria en situaciones en el que el diagnóstico de la enfermedad del tejido conectivo no esté claro o definido (47). Se sugiere realizar una biopsia cuando el compromiso pulmonar precede al articular o se sospecha un diagnóstico alternativo (toxicidad pulmonar por drogas, malignidad o infecciones). La biopsia transbronquial con fórceps suele ser inadecuada, por lo que en caso de ser necesaria, debe llevarse a cabo una criobiopsia pulmonar o una biopsia quirúrgica guiada por videotoracosopia. Dependiendo la sospecha diagnóstica y las comorbilidades del paciente.

En la anatomía patológica el patrón de UIP relacionado con AR se caracteriza por la presencia de pleuritis crónica, bronquiolitis folicular o celular con infiltrados intersticiales crónicos con un incremento de linfocitos CD4+ (59).

### EXACERBACIÓN AGUDA

En una minoría de los casos, se puede presentar una exacerbación aguda de la EPID. No existe una definición reconocida para este cuadro en EPID-AR, por lo que se suele adaptar la correspondiente a exacerbación de FPI: "empeoramiento de la disnea e infiltrados pulmonares en tomografía de aparición aguda, sin una causa secundaria que lo explique" (60). En una serie retrospectiva, el 20 % presentó una exacerbación aguda durante su evolución, presentándose en general en pacientes de mayor edad, con patrón de UIP y relacionado con la administración de metotrexato (61). Es la complicación de mayor letalidad en EPID-AR, dado que tiene una mortalidad superior al 50 % intraevento (61).

### EVALUACIÓN MULTIDISCIPLINARIA

Se recomienda que todos los pacientes con EPID-AR sean evaluados por un neumólogo con experiencia en EPID. Además, en los casos que existe dudas con respecto al diagnóstico o una intervención terapéutica, se sugiere un análisis de un comité de evaluación multidisciplinaria (CMD). El CMD es el método diagnóstico de referencia para pacientes con EPID (62). El mismo está compuesto por un neumólogo, radiólogo torácico, patólogo y reumatólogo. El CMD discute el diagnóstico, la severidad de la enfermedad, el tratamiento y la identificación de la progresión (63). En muchas ocasiones, las pruebas de función pulmonar, los síntomas y los datos de la tomografía son sugestivos pero inconclusos y el aporte del CMD suele ser fundamental.

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Se sugiere evaluar entre los posibles diagnósticos diferenciales: infecciones oportunistas, toxicidad pulmonar por drogas, insuficiencia cardíaca y malignidad. Los podemos clasificar también en función de su relación con los tratamientos biológicos (Tabla 1).

**Tabla 1. Clasificación de diagnósticos diferenciales de eventos adversos serios en EPID-AR.**

| Cuya causa está asociada al tratamiento biológico   |
|---|
| Infecciones: incluidas infecciones frecuentes ( <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> ) y por organismos atípicos (como <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , micobacterias atípicas, <i>Mycoplasma</i> , <i>Legionella</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> ) |
| Insuficiencia cardíaca  |
| Cuya causa probablemente esté asociada al tratamiento biológico   |
| Progresión de EPID-AR preexistente (anti-TNF)   |
| Neumonitis inducida por drogas  |
| Enfermedad granulomatosa no infecciosa  |
| Cuya causa no está asociada al tratamiento biológico  |
| Tromboembolismo pulmonar  |
| Exacerbación de EPOC  |
| Malignidad  |

Fuente: Adaptado de: Jani, M. *et al.* Nat. Rev. Rheumatol (72).

El riesgo de infección está asociado al uso de inmunosupresores (64). La dosis de prednisona mayor a 10 mg/día se asocia a una mayor tasa de infecciones (65) y una dosis  $\geq 20$  mg/día durante al menos un mes aumenta el riesgo de infección por *Pneumocystis jirovecii*. Los agentes anti-TNF alfa pueden favorecer el desarrollo de micosis profundas e infecciones por micobacterias (tuberculosis y atípicas) (66).

Aunque la evidencia no es concluyente, el uso de infliximab, etanercept, adalimumab y certolizumab se ha asociado con la aparición y empeoramiento de la EPID (67,68). Además, el uso de metotrexato se asocia a un aumento del riesgo de neumonitis aguda (RR: 7.8) en EPID-AR (69). Sin embargo, en un metaanálisis realizado en pacientes que no presentan EPID, esta complicación no fue encontrada (70).

Los pacientes con AR tienen un riesgo incrementado de linfoma y cáncer de pulmón, comparado con la población general, relacionado con la autoinmunidad e inmunosupresión (71).

## TRATAMIENTO

En la actualidad no hay ensayos clínicos controlados y randomizados que hayan evaluado la eficacia y seguridad de los tratamientos disponibles. La mayoría de las recomendaciones se basan en series de casos, estudios de cohorte, opinión de expertos y extrapolaciones de los resultados obtenidos en otras enfermedades del tejido conectivo. No existe una indicación definida de tratamiento en pacientes con EPID-AR, y la decisión de iniciar una terapéutica

depende de la relación riesgos- beneficios, considerando principalmente la severidad y progresión de la enfermedad pulmonar intersticial. Además, se debe considerar el subtipo de EPID que presenta el paciente, dado que el patrón de UIP suele responder menos al tratamiento inmunosupresor. Los factores de riesgo de progresión de la EPID que se han descrito son: presencia de una capacidad pulmonar reducida, medida por DLCO y CVF, al momento del diagnóstico, y la caída de la función pulmonar durante el seguimiento (declinación >10 % de la CVF o DLCO a los 6 meses) (73). Además, la DLCO menor al 54 % se ha asociado a una mayor progresión y peor pronóstico de la enfermedad (74). En la tabla 2 se resumen los factores de riesgo de progresión de las EPID-AR.

**Tabla 2. Factores de riesgo de progresión de EPID-AR.**

| Riesgo de progresión de EPID-AR | Alto                 | Bajo                 |
|---------------------------------|----------------------|----------------------|
| Patrón tomográfico              | UIP                  | NSIP                 |
| Extensión                       | >20 %                | <5 %                 |
| CVF basal                       | <60 % del predictivo | >90 % del predictivo |
| DLCO basal                      | <54 % del predictivo | >80 % del predictivo |
| Cambios en CVF (6-12 meses)     | ≥10 %                | ≤5 %                 |
| Cambios en DLCO (6-12 meses)    | ≥15 %                | ≤5 %                 |

La terapéutica se basa, en líneas generales, en la utilización de inmunomoduladores o inmunosupresores. Los pacientes que se suelen beneficiar con el tratamiento inmunosupresor son aquellos con patrón no UIP (principalmente NSIP y OP), jóvenes y los que presentan empeoramiento de los síntomas respiratorios, de las pruebas de función pulmonar y en la tomografía de tórax durante el seguimiento (5). En aquellos con patrón de UIP, el tratamiento con agentes antifibróticos podría ser una alternativa.

Teniendo en cuenta lo mencionado previamente, y a modo de resumen, se podrían considerar para tratamiento aquellos pacientes que presenten:

- ✍ Caída de la DLCO >15 % o CVF >10 % durante el seguimiento.
- ✍ Compromiso extenso en la tomografía de Tórax (>20 %).
- ✍ DLCO basal <54 %.
- ✍ CVF basal <70 %.
- ✍ Alteración de las pruebas funcionales respiratorias, menor del límite inferior de la normalidad, con síntomas respiratorio.

Antes del inicio de la terapéutica se debería individualizar cada caso en particular, teniendo en cuenta la presencia de comorbilidades y los deseos del paciente. A su vez el reumatólogo debe evaluar si existe actividad o compromiso de la enfermedad a nivel articular, mediante la medición de reactantes de fase aguda (eritrosedimentación o proteína C reactiva), índices de actividad de la enfermedad (*Disease Activity Score* [DAS 28], *Clinical Disease Activity Index* [CDAI], escala visual analógica del dolor y *Simplified Disease Activity Index* [SDAI]) y eventualmente realización de una ecografía doppler articular.

En la práctica clínica por accesibilidad y experiencia se suelen utilizar como primera opción de tratamiento los glucocorticoides e inmunosupresores como la azatioprina y micofenolato. Sin embargo en aquellos pacientes que necesitan terapia con biológicos la Sociedad Británica de Reumatología y la Sociedad Española de Reumatología sugieren como primera línea de tratamiento el uso del abatacept y rituximab (75,76).

## Monitoreo sin tratamiento

Los pacientes asintomáticos con bajo riesgo de progresión, pueden ser monitoreados con evaluación clínica y pruebas de función pulmonar cada 6 a 12 meses, o a intervalos más frecuentes, en caso de aparición de síntomas. Sin embargo, las variantes tipo UIP deben ser monitoreadas rigurosamente por el mayor riesgo de progresión a fibrosis.

## Corticoides sistémicos

Son tradicionalmente administrados como primera línea de tratamiento en EPID-AR, sobre todo en los subtipos no UIP. Sin, No existen estudios que demuestren cuál es la dosis óptima, la vía de administración (oral o endovenoso) ni el tiempo necesario de tratamiento en estos pacientes. La decisión de administrar pulsos endovenosos y la velocidad de descenso de la dosis deberá adecuarse a cada paciente en particular. La dosis utilizada suele ser prednisona 0.5 mg/kg/día durante 1 a 3 meses, con un descenso progresivo hasta lograr una dosis de mantenimiento de 10 mg/día vía oral (57). Se sugiere monitoreo de la glucemia, lípidos y la densidad mineral ósea. Todos los pacientes con corticoterapia crónica deberían recibir suplementos de calcio, vitamina D y evaluar la necesidad de agregar terapia antiresortiva para prevención de osteoporosis (77). Los pacientes que utilizan una dosis ≥20 mg de prednisona por día, durante un periodo mayor de 1 mes, deben recibir profilaxis para *Pneumocystis jiroveci* (78).

## Drogas modificadoras de la enfermedad reumática biológicas (bDMARD)

### Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, que se une específicamente al antígeno CD20 de los linfocitos B, induciendo muerte celular por varias vías: vía apoptosis, ADCC (citotoxicidad mediada por anticuerpos) y lisis dependiente del complemento. Administración y posología: Dosis de 1 gr basal y 1 gr a los 15 días, por infusión intravenosa lenta (79). Se administra cada 6 meses en función de la respuesta, aunque la duración óptima no ha sido determinada. Los eventos adversos más frecuentes son: aumento del riesgo de infecciones y reacciones relacionadas con la infusión. Se debe evaluar su suspensión en caso de infecciones recurrentes o hipogammaglobulinemia severa. Estudios observacionales han mostrado una estabilización o mejoría de las pruebas de función pulmonar y la tomografía de tórax en pacientes con EPID-AR, particularmente en los patrones de NSIP y de NO (80-82).

### **Abatacept**

Es una proteína de fusión (CTLA4-Ig), un modulador selectivo de la coestimulación, inhibe la activación de los linfocitos T, uniéndose a los ligandos CD80 y CD86 en las células presentadoras de antígenos. Puede administrarse en forma subcutánea o intravenosa. El principal evento adverso es el aumento del riesgo de infecciones. Un estudio observacional multicéntrico realizado en España demostró estabilización o mejoría en las pruebas de función pulmonar, escala de disnea y tomografía de tórax en hasta dos tercios de los pacientes (83). La Sociedad Española de Reumatología lo sugiere como opción más segura de tratamiento en pacientes con EPID-AR (76), y como alternativa al rituximab. Se encuentra en curso un ensayo clínico en fase II (NCT03084419).

### **Drogas modificadoras de la enfermedad reumática convencionales (cDMARDs)**

Las drogas más utilizadas en esta categoría incluyen: azatioprina, mofetil micofenolato y ciclofosfamida. Sin embargo, la evidencia a favor del uso de estas drogas está limitada a series de casos y a la experiencia clínica. Además hay que tener en cuenta que el efecto de estas fármacos a nivel articular suele ser modesto (84,85).

### **Azatioprina**

Es un inmunosupresor no selectivo que bloquea la síntesis de purina y la replicación de ADN en los linfocitos (79). Se utiliza en combinación con corticoides sistémicos. La dosis que suele utilizarse es de 1.5-2 mg/kg día vía oral, con un incremento progresivo de la dosis cada 2-4 semanas. Se debe solicitar un hemograma con recuento de plaquetas cada dos semanas en periodo de titulación de dosis y cada 4-6 semanas con dosis estables. También se recomienda monitorear el hepatograma cada 6-8 semanas (86). La determinación del polimorfismo genético de la tiopurina metiltransferasa nos permite pautar la dosis inicial individualizada de azatioprina. Una disminución en la actividad o en la concentración de esta enzima provoca la acumulación de metabolitos tóxicos. Esta prueba permite la identificación de pacientes que desarrollarán toxicidad hematológica severa secundaria al tratamiento con Azatioprina, y se recomienda su realización dependiendo de la disponibilidad en cada centro. Un estudio retrospectivo demostró una mejoría en la CVF y la DLCO en pacientes con EPID relacionada a enfermedades del tejido conectivo (87). Los eventos adversos más frecuentes son intolerancia gastrointestinal, supresión de la médula ósea e infecciones.

### **Mofetil micofenolato**

Es un inhibidor de la proliferación linfocitaria (79). Un estudio retrospectivo demostró un incremento modesto en la CVF y mayor reducción en la dosis de prednisona (88). La dosis utilizada es de 1.5-3 gramos diarios, dividido en dos tomas y con titulación gradual. Los eventos adversos más frecuentes son: alteraciones gastrointestinales, citopenias e infecciones.

Es mejor tolerado que la azatioprina (87). Se sugiere realizar un hemograma a las 2 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente cada 6-8 semanas.

Otras drogas: no existe suficiente evidencia para recomendar o desaconsejar el uso de tocilizumab (anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de IL-6) o tofacitinib (inhibidor de JAK kinasa). Existe un estudio observacional que sugiere un potencial beneficio del uso de tocilizumab (89).

### **Antifibróticos**

La EPID-AR con patrón de UIP comparte características con la FPI (24,43). Los agentes antifibróticos han demostrado disminuir la progresión de la enfermedad en pacientes con FPI (90,91). Por este motivo surge como opción de tratamiento en las EPID-AR con patrón de UIP. En la actualidad disponemos del nintedanib (inhibidor triple de los receptores de tirosina cinasa, que presenta actividad antifactor de crecimiento derivado de plaquetas), antifactor de crecimiento de fibroblastos y antifactor de crecimiento vascular endotelial y la pirfenidona (reduce el factor transformador de crecimiento B y el factor de crecimiento plaquetario) (92). Un análisis *post hoc* del estudio INBUILD (93) demostró que el nintedanib disminuyó la caída de la CVF en enfermedades fibrosantes no FPI, incluso en el grupo que incluía EPID-AR (13% de los sujetos incluidos en el estudio) (94). Por otra parte, se encuentra en curso el estudio NCT02808871, que evalúa la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la pirfenidona en relación al placebo, en pacientes con EPID-AR (95). En la figura 4 se resume el algoritmo de manejo de pacientes con EPID-AR.

### **Medidas generales**

Se debe desaconsejar el hábito tabáquico, que es el único factor de riesgo prevenible. Todos los pacientes deben ser vacunados anualmente contra influenza y recibir una dosis de vacuna antineumocócica no conjugada (polisacárida 23 serotipos) (96,97). Aquellos que reciben inmunosupresores se les debe aplicar la vacuna antineumocócica conjugada (13 serotipos) (97).

### **Cuidados paliativos**

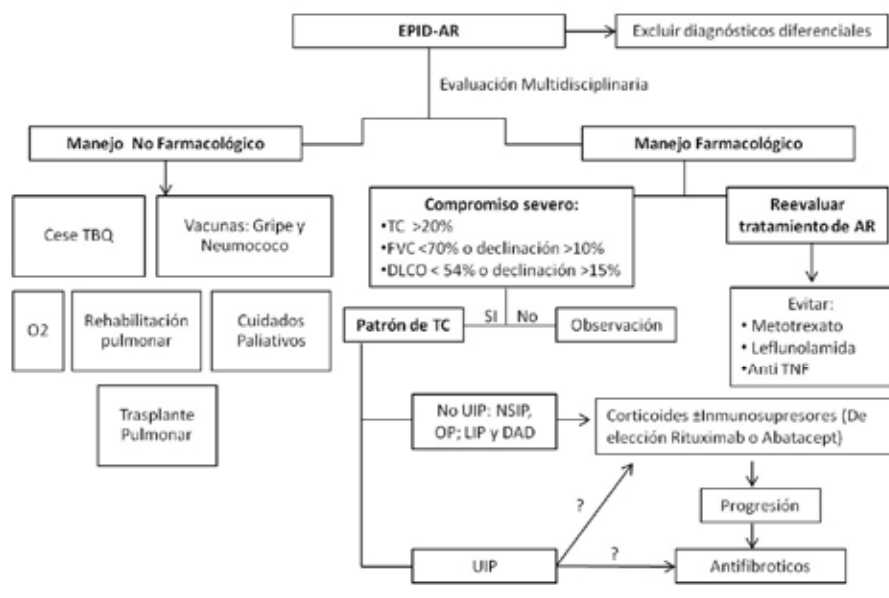
Muchos pacientes presentan un deterioro de su calidad de vida por disnea y dolor en los últimos años de su vida. Por lo que se sugiere seguimiento con cuidados paliativos en fases avanzadas de la enfermedad (98).

### **Oxigenoterapia ambulatoria**

Es una alternativa para aquellos pacientes con desaturación severa en la marcha y disnea de esfuerzo. Aunque es controversial, podría mejorar la calidad de vida, disnea y tolerancia al ejercicio (99)

### **Rehabilitación pulmonar**

La rehabilitación pulmonar ha demostrado mejoras en la calidad de vida, disnea y tolerancia al ejercicio (100).



## PRONÓSTICO

La EPID-AR es una enfermedad generalmente progresiva, con una sobrevida media de entre 3 y 8 años (103). Alrededor del 50 % de los pacientes presentan una caída del examen funcional respiratorio o progresión tomográfica durante su evolución. En una cohorte de EPID-AR seguida durante 5 años hubo un 40 % de caída en las pruebas de función pulmonar (73). En forma similar, un estudio de pacientes con EPID-AR preclínica demostró que a 18 meses de seguimiento, un 57 % tuvo progresión del compromiso pulmonar por tomografía de Tórax (11,73). Estudios poblacionales han demostrado que los grupos con EPID-AR duplican la mortalidad, comparado con pacientes con AR sin EPID (39 % vs.18.2 % a 5 años de seguimiento) (8).

Los aspectos clínicos, radiológicos y fisiológicos tienen un rol en el reconocimiento de pacientes con mayor riesgo a largo plazo. Se han descriptos como factores independientes de mortalidad: sexo masculino, mayor edad, mayor duración de enfermedad, mayor actividad articular, el patrón de UIP (comparado con NSIP), así como la CVF predicha al diagnóstico, la caída de la CVF mayor al 10 % y la DLCO predicha (48,73,102,103).

Un estudio de cohorte reciente de pacientes con EPID-AR determinó que un sistema de estadificación, combinando el uso de la tomografía con la espirometría, permitió clasificar a aquellos con fenotipo de fibrosis progresiva y menor sobrevida (105).

Un estudio de cohorte reciente de pacientes con EPID-AR determinó que un sistema de estadificación, combinando el uso de la tomografía con la espirometría, permitió clasificar a aquellos con fenotipo de fibrosis progresiva y menor sobrevida (105).

**Figura 4.** Algoritmo de tratamiento de EPID-AR. Una vez excluidos los diagnósticos diferenciales los pacientes deben ser evaluados por un equipo multidisciplinario para definir el manejo farmacológico y no farmacológico. Se deben considerar la severidad del compromiso pulmonar, el compromiso articular, el tratamiento con el que está el paciente y el patrón tomográfico.\*: El tratamiento del patrón de UIP no está claramente determinado, la respuesta a inmunosupresores podría ser limitada por lo que el uso de antifibróticos surge como una alternativa promisoría. En aquellos con compromiso articular se podría utilizar inmunosupresores +/- agentes antifibróticos pero en ausencia de compromiso articular los antifibróticos surgirían como principal terapéutica.  
**Abreviaturas:** EPID-AR: enfermedad pulmonar intersticial relacionada con artritis reumatoidea; TC: tomografía computarizada; TBQ: tabaquismo; FVC: capacidad vital forzada; DLCO: difusión de monóxido de carbono; UIP: neumonía intersticial usual; NSIP: neumonía intersticial inespecífica; OP: neumonía en organización; LIP: neumonía intersticial linfocítica; DAD: daño alveolar difuso.

### Trasplante pulmonar

Se debe considerar el trasplante pulmonar en aquellos pacientes que presentan un deterioro progresivo y severo de la función pulmonar, pese al tratamiento instaurado y que no presentan contraindicaciones para el mismo. La sobrevida posterior al trasplante es similar a otras enfermedades pulmonares intersticiales y los pacientes suelen presentar una mejoría en la calidad de vida (101).

## MONITOREO

Se deben evaluar tanto la actividad y severidad del compromiso pulmonar como articular. El seguimiento del compromiso pulmonar se lleva a cabo con la espirometría y la DLCO. El intervalo suele ser entre 3 a 6 meses, dependiendo si es un paciente de alto o bajo riesgo de presentar EPID-AR o progresión de la misma. En caso de una declinación significativa en la función pulmonar, se debe considerar la solicitud de una tomografía de tórax de alta resolución. Con respecto a la actividad articular, siguiendo las recomendaciones del Colegio Americano de Reumatología, se sugiere llevar a cabo el DAS28, CDAI, SDAI, *Patient Activity Scale II* y *Routine Assessment of Patient Index Data* (102).

## CONCLUSIÓN

La EPID es una manifestación extraarticular frecuente de la AR y con un fuerte impacto en la morbilidad y mortalidad. El subtipo de patrón más frecuente es la UIP y es relevante para el pronóstico y tratamiento. La evaluación multidisciplinaria es importante para el diagnóstico y manejo. La mayoría suele presentar una declinación progresiva de la función pulmonar. Históricamente la terapéutica se basó solamente en el uso de inmunosupresores, pero estudios recientes sugieren que los antifibróticos podrían ser una alternativa en aquellos con enfermedad fibrosante progresiva.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Marcucci E, Bartoloni E, Alunno A, Leone MC, Cafaro G, Luccioli F, et al. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2018;70: 212–224.
2. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis*. 2003;62: 722–727.
3. Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *European Respiratory Review*. 2015. pp. 1–16. doi:10.1183/09059180.00008014
4. Koduri G, Norton S, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology*. 2010;49: 1483–1489.
5. Proudman S, Lake F. Rheumatoid Arthritis and Lung Disease: From Mechanisms to a Practical Approach. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014. pp. 222–238. doi:10.1055/s-0034-1371542
6. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010;62: 1583–1591.
7. Lee H-K, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho J-Y, Colby TV, et al. Histopathologic Pattern and Clinical Features of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2005. pp. 2019–2027. doi:10.1378/chest.127.6.2019
8. Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, Ulrichsen SP, Løkke A, Bendstrup E, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis*. 2017;76: 1700–1706.
9. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid Arthritis–Interstitial Lung Disease–associated Mortality. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011. pp. 372–378. doi:10.1164/rccm.201004-0622oc
10. Gabbay E, Tarala R, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156: 528–535.
11. Gochuico BR. Progressive Preclinical Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. *Archives of Internal Medicine*. 2008. p. 159. doi:10.1001/archinternmed.2007.59
12. Salaffi F, Carotti M, Di Carlo M, Tardella M, Giovagnoni A. High-resolution computed tomography of the lung in patients with rheumatoid arthritis: Prevalence of interstitial lung disease involvement and determinants of abnormalities. *Medicine*. 2019;98: e17088.
13. Kawassaki AM, Pereira DAS, Kay FU, Laurindo IMM, Carvalho CRR, Kairalla RA. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis: evaluation by radiography and spirometry. *J Bras Pneumol*. 2015;41: 331–342.
14. Raimundo K, Solomon JJ, Olson AL, Kong AM, Cole AL, Fischer A, et al. Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease in the United States: Prevalence, Incidence, and Healthcare Costs and Mortality. *J Rheumatol*. 2019;46: 360–369.
15. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respiratory Medicine*. 2012. pp. 1591–1599. doi:10.1016/j.rmed.2012.07.006
16. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics—a large multicentre UK study. *Rheumatology*. 2014. pp. 1676–1682. doi:10.1093/rheumatology/keu165
17. Zou Y-Q, Li Y-S, Ding X-N, Ying Z-H. The clinical significance of HRCT in evaluation of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a report from China. *Rheumatology International*. 2012. pp. 669–673. doi:10.1007/s00296-010-1665-1
18. Sparks JA, He X, Huang J, Fletcher EA, Zaccardelli A, Friedlander HM, et al. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Predicting Incident Clinically Apparent Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71: 1472–1482.
19. Johnson C, Giles JT, Bathon J, Lederer D, Hoffman EA, Barr RG, et al. Smoking and Subclinical ILD in RA versus the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *PLoS One*. 2016;11: e0153024.
20. Aubart F, Crestani B, Nicaise-Roland P, Tubach F, Bollet C, Dawidowicz K, et al. High Levels of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Autoantibodies Are Associated with Co-occurrence of Pulmonary Diseases with Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2011. pp. 979–982. doi:10.3899/jrheum.101261
21. Zhu J, Zhou Y, Chen X, Li J. A metaanalysis of the increased risk of rheumatoid arthritis-related pulmonary disease as a result of serum anticitrullinated protein antibody positivity. *J Rheumatol*. 2014;41: 1282–1289.
22. Yin Y, Liang D, Zhao L, Li Y, Liu W, Ren Y, et al. Anti-cyclic citrullinated Peptide antibody is associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2014;9: e92449.
23. Paulin F, Doyle TJ, Mercado JF, Fassola L, Fernández M, Caro F, et al. Development of a Risk Indicator Score for the Identification of Interstitial Lung Disease in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Reumatol Clin*. 2019. doi:10.1016/j.reuma.2019.05.007
24. Juge P-A, Lee JS, Ebsstein E, Furukawa H, Dobrinskikh E, Gazal S, et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2018;379: 2209–2219.
25. Charles PJ, Sweatman MC, Markwick JR, Maini RN. HLA-B40: a marker for susceptibility to lung disease in rheumatoid arthritis. *Dis Markers*. 1991;9: 97–101.
26. Song ST, Kim SS, Kim JY, Lee SY, Kim K, Kwon IS, et al. Association of Single Nucleotide Polymorphisms of PADI4 and HLA-DRB1 Alleles with Susceptibility to Rheumatoid Arthritis-Related Lung Diseases. *Lung*. 2016;194: 745–753.
27. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Ohashi J, Matsui T, et al. Association of human leukocyte antigen with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a protective role for shared epitope. *PLoS One*. 2012;7: e33133.
28. Doyle TJ, Patel AS, Hatabu H, Nishino M, Wu G, Osorio JC, et al. Detection of Rheumatoid Arthritis–Interstitial Lung Disease Is Enhanced by Serum Biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191: 1403–1412.
29. Wang T, Zheng X-J, Ji Y-L, Liang Z-A, Liang B-M. Tumour markers in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34: 587–591.
30. Chen J, Doyle TJ, Liu Y, Aggarwal R, Wang X, Shi Y, et al. Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis & Rheumatology*. 2015;67: 28–38.
31. Fu Q, Bai Y, Liu Y, Zhou J, Zheng Y. The serum level and significance of lysyl oxidase-like 2 in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2018;37: 193–198.
32. Bax M, Huizinga TWJ, Toes REM. The pathogenic potential of autoreactive antibodies in rheumatoid arthritis. *Seminars in Immunopathology*. 2014. pp. 313–325. doi:10.1007/s00281-014-0429-5
33. Aggarwal R, Liao K, Nair R, Ringold S, Costenbender KH. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2009. pp. 1472–1483. doi:10.1002/art.24827
34. Rangel-Moreno J, Hartson L, Navarro C, Gaxiola M, Selman M, Randall TD. Inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) in patients with pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 2006;116: 3183–3194.
35. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365: 2205–2219.
36. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, Retamozo S, Bove A, et al. Interstitial Lung Disease Induced or Exacerbated by TNF-Targeted Therapies: Analysis of 122 Cases. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2011. pp. 256–264. doi:10.1016/j.semarthrit.2010.11.002
37. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Symmons DPM, BSRBR Control Centre Consortium. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010. pp. 1086–1091. doi:10.1136/ard.2009.120626

38. Curtis JR, Sarsour K, Napalkov P, Costa LA, Schulman KL. Incidence and complications of interstitial lung disease in users of tocilizumab, rituximab, abatacept and anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  agents, a retrospective cohort study. *Arthritis Research & Therapy*. 2015. doi:10.1186/s13075-015-0835-7
39. Tak PP, Bresnihan B. The pathogenesis and prevention of joint damage in rheumatoid arthritis: Advances from synovial biopsy and tissue analysis. *Arthritis & Rheumatism*. 2000. pp. 2619–2633. doi:10.1002/1529-0131(200012)43:12<2619::aid-anr1>3.0.co;2-v
40. Assayag D, Lee JS, King TE Jr. Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: a review. *Medicina*. 2014;74: 158–165.
41. Wynn TA. Fibrotic disease and the TH1/TH2 paradigm. *Nature Reviews Immunology*. 2004. pp. 583–594. doi:10.1038/nri1412
42. Selman M, Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis. an integral model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189: 1161–1172.
43. Paulin F, Doyle TJ, Fletcher EA, Ascherman DP, Rosas IO. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Shared Mechanistic and Phenotypic Traits Suggest Overlapping Disease Mechanisms. *Rev Invest Clin*. 2015;67: 280–286.
44. Antin-Ozerkis D, Rubinowitz A, Evans J, Homer RJ, Matthay RA. Interstitial lung disease in the connective tissue diseases. *Clin Chest Med*. 2012;33: 123–149.
45. Kim EJ, Collard HR, King TE Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest*. 2009;136: 1397–1405.
46. Nakamura Y, Suda T, Kaida Y, Kono M, Hozumi H, Hashimoto D, et al. Rheumatoid lung disease: prognostic analysis of 54 biopsy-proven cases. *Respir Med*. 2012;106: 1164–1169.
47. Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, Rossi G, Cottin V. The Lung in Rheumatoid Arthritis: Focus on Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70: 1544–1554.
48. Solomon JJ, Chung JH, Cosgrove GP, Demoruelle MK, Fernandez-Perez ER, Fischer A, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2016;47: 588–596.
49. Martinez FJ. Pulmonary Function Testing in Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006. pp. 315–321. doi:10.1513/pats.200602-022tk
50. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168: 531–537.
51. Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, Wolters PJ, Koth LL, Ley B, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2012. pp. 407–411. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-201184
52. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198: e44–e68.
53. Chung JH, Cox CW, Montner SM, Adegunsoye A, Oldham JM, Husain AN, et al. CT Features of the Usual Interstitial Pneumonia Pattern: Differentiating Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *American Journal of Roentgenology*. 2018. pp. 307–313. doi:10.2214/ajr.17.18384
54. Elicker BM, Kallianos KG, Henry TS. Imaging of the Thoracic Manifestations of Connective Tissue Disease. *Clin Chest Med*. 2019;40: 655–666.
55. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177: 1248–1254.
56. Xie HQ, Zhang WW, Sun DS, Chen XM, Yuan SF, Gong ZH, et al. A simplified lung ultrasound for the diagnosis of interstitial lung disease in connective tissue disease: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21: 93.
57. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008;63 Suppl 5: v1–58.
58. Biederer J, Schnabel A, Muhle C, Gross WL, Heller M, Reuter M. Correlation between HRCT findings, pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage cytology in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Eur Radiol*. 2004 Feb;14(2):272–80.
59. Turesson C, Matteson EL, Colby TV, Vuk-Pavlovic Z, Vassallo R, Weyand CM, et al. Increased CD4+ T cell infiltrates in rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonitis compared with idiopathic interstitial pneumonitis. *Arthritis Rheum*. 2005 Jan;52(1):73–9.
60. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194: 265–275.
61. Hozumi H, Nakamura Y, Johkoh T, Sumikawa H, Colby TV, Kono M, et al. Acute exacerbation in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a retrospective case control study. *BMJ Open*. 2013;3: e003132.
62. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018. pp. 138–153. doi:10.1016/s2213-2600(17)30433-2
63. Wells A, Devaraj A, Renzoni EA, Denton CP. Multidisciplinary Evaluation in Patients with Lung Disease Associated with Connective Tissue Disease. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019. pp. 184–193. doi:10.1055/s-0039-1684020
64. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386: 258–265.
65. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2016;35: 2585–2589.
66. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis*. 2004;38: 1261–1265.
67. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2014. pp. 613–626. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.09.005
68. Nakashita T, Ando K, Kaneko N, Takahashi K, Motojima S. Potential risk of TNF inhibitors on the progression of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *BMJ Open*. 2014;4: e005615.
69. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate and Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthritis & Rheumatology*. 2014. pp. 803–812. doi:10.1002/art.38322
70. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2015;350: h1269.
71. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17: 212.
72. Jani M, Hirani N, Matteson EL, Dixon WG. The safety of biologic therapies in RA-associated interstitial lung disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10: 284–294.
73. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Progressive Decline of Lung Function in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69: 542–549.
74. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61: 517–521.
75. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis—Executive summary. *Rheumatology*. 2019. pp. 220–226. doi:10.1093/rheumatology/key207
76. Grupo GUIPCAR. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Sociedad Española de Reumatología.; 2019. Available: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2019/04/Guia-de-Practica-Clinica-para-el-Manejo-de-Pacientes-con-Artritis-Reumatoide.pdf>

77. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempler S, Nguyen T, Pocock N, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med.* 1993;328: 1747–1752.
78. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183: 96–128.
79. Jee AS, Corte TJ. Current and Emerging Drug Therapies for Connective Tissue Disease-Interstitial Lung Disease (CTD-ILD). *Drugs.* 2019. pp. 1511–1528. doi:10.1007/s40265-019-01178-x
80. Yusof MYM, Kabia A, Darby M, Lettieri G, Beirne P, Vital EM, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis–related interstitial lung disease: 10 years’ experience at a single centre. *Rheumatology.* 2017. pp. 1348–1357. doi:10.1093/rheumatology/kex072
81. Fernández-Díaz C, Martín-Lopez M, Carrasco-Cubero M, Reina-Sanz D, Rubio-Muñoz P, Urruticoechea-Arana A, et al. FRI0226 Rituximab in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicenter study. Poster Presentations. *BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism;* 2017. pp. 569.3–570.
82. Duarte AC, Cordeiro A, Fernandes BM, Bernardes M, Martins P, Cordeiro I, et al. Rituximab in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol.* 2019;38: 2001–2009.
83. Fernández-Díaz C, Loricera J, Castañeda S, López-Mejías R, Ojeda-García C, Olivé A, et al. Abatacept in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: A national multicenter study of 63 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48: 22–27.
84. Schiff M, Beaulieu A, Scott DL, Rashford M. Mycophenolate mofetil in the treatment of adults with advanced rheumatoid arthritis: three 24-week, randomized, double-blind, placebo- or ciclosporin-controlled trials. *Clin Drug Investig.* 2010;30(9):613–24.
85. Willkens RF, Urowitz MB, Stablein DM, McKendry RJ Jr, Berger RG, Box JH, et al. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 1992 Aug;35(8):849–56.
86. Belmont HM FDE. Pharmacology and side effects of azathioprine when used in rheumatic diseases. In: *UpToDate (Internet).* Available: <http://www.uptodate.com>
87. Oldham JM, Lee C, Valenzi E, Witt LJ, Adegunsoye A, Hsu S, et al. Azathioprine response in patients with fibrotic connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Respir Med.* 2016;121: 117–122.
88. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 2013;40: 640–646.
89. Manfredi A, Cassone G, Furini F, Gremese E, Venerito V, Atzeni F, et al. Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease: a multicenter retrospective study. *Intern Med J.* 2019. doi:10.1111/imj.14670
90. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370: 2083–2092.
91. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370: 2071–2082.
92. Molina-Molina M. Futuro del tratamiento farmacológico en fibrosis pulmonar idiopática. *Archivos de Bronconeumología.* 2019. pp. 642–647. doi:10.1016/j.arbres.2019.05.008
93. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019;381: 1718–1727.
94. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases—subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020. doi:10.1016/S2213-2600(20)30036-9
95. Solomon JJ, on behalf of the Trail Network, Danoff SK, Goldberg HJ, Woodhead F, Kolb M, et al. The Design and Rationale of the Trail1 Trial: A Randomized Double-Blind Phase 2 Clinical Trial of Pirfenidone in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Advances in Therapy.* 2019. pp. 3279–3287. doi:10.1007/s12325-019-01086-2.
96. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2019–20 Influenza Season. *MMWR. Recommendations and Reports.* 2019. pp. 1–21. doi:10.15585/mmwr.rr6803a1
97. Matanock A, Lee G, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilishvili T. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥65 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2019. pp. 1069–1075. doi:10.15585/mmwr.mm6846a5
98. Cho J, Zhou J, Lo D, Mak A, Tay SH. Palliative and end-of-life care in rheumatology: High symptom prevalence and unmet needs. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49: 156–161.
99. Visca D, Mori L, Tsipouri V, Fleming S, Firouzi A, Bonini M, et al. Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6: 759–770.
100. Dowman LM, McDonald CF, Hill CJ, Lee AL, Barker K, Boote C, et al. The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2017;72: 610–619.
101. Yazdani A, Singer LG, Strand V, Gelber AC, Williams L, Mittoo S. Survival and quality of life in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33: 514–520.
102. England BR, Tiong BK, Bergman MJ, et al. 2019 update of the American College of Rheumatology recommended rheumatoid arthritis disease activity measures. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019; 71:1540–1555.
103. Assayag D, Lubin M, Lee JS, King TE, Collard HR, Ryerson CJ. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Respirology.* 2014;19: 493–500.
104. Matteson EL, Zamora-Legoff JA, Krause ML, Ryu JH, Crowson CS. Comment on: Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis: reply. *Rheumatology.* 2017. p. 1825.
105. Jacob J, Hirani N, van Moorsel CHM, Rajagopalan S, Murchison JT, van Es HW, et al. Predicting outcomes in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2019;53. doi:10.1183/13993003.00869-2018.

Naturaleza: Revisión.

Área: Inmunidad de mucosas y patología

Enfermedad autoinmune: Enfermedades inflamatorias crónicas.

Recibido 14/10/2019

Aceptado 16/12/2019

# Inmunopatogénesis de las enfermedades inflamatorias intestinales

## *Pathogenesis and treatments in Inflammatory Bowel Disease*

Renata Curciarello<sup>1,2</sup>, Cecilia Muglia<sup>1,2</sup>, Paula Chavero<sup>3</sup>, Guillermo Docena<sup>1,2</sup>.

1. Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Prov. de Buenos Aires. Argentina.
2. Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos- IIFP (CONICET y UNLP), La Plata, Prov. de Buenos Aires. Argentina.
3. Servicio de Gastroenterología. Hospital Italiano de La Plata, La Plata, Prov. de Buenos Aires. Argentina.

### Resumen

Las enfermedades inflamatorias gastrointestinales son patologías inflamatorias crónicas que presentan una patofisiología multifactorial y su etiología es poco conocida. Si bien se trata de un conjunto de desórdenes que afectan el tracto gastrointestinal, los más conocidos y caracterizados son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. No se conoce exactamente la patogénesis de las mismas, pero tienen en común que el proceso inflamatorio es consecuencia de una activación sostenida del sistema inmune asociado a la mucosa gastrointestinal, con la participación de células de la inmunidad innata y de la inmunidad adaptativa, básicamente linfocitos Th1 y Th17. En estas patologías se observa la alternancia de períodos de actividad inflamatoria o recaída y de remisión, desconociéndose las causas de este fenómeno. La mejor comprensión de este proceso es imprescindible para el desarrollo de nuevas terapias que permitan controlar la inflamación y el daño tisular, y restituir la homeostasis intestinal. Las terapias biológicas constituyen terapias emergentes, algunas de las cuales han mostrado ser altamente efectivas. Sin embargo, el alto porcentaje de pacientes no respondedores determina que se deban profundizar los estudios para desarrollar tratamientos más eficaces.

**Palabras claves:** inflamación, intestino, tratamientos, biológicos, sistema inmune.

### Abstract

*Inflammatory bowel diseases are multifactorial and chronic inflammatory disorders with a partially unknown etiology. These pathologies comprise two well-defined diseases that mainly affect the gastrointestinal tract: the Crohn's disease and Ulcerative colitis, among others. Although the pathogenic mechanisms have been thoroughly described, its origin is unknown. It is well characterized that the immune system associated with the gut is activated, and the sustained inflammation promotes the damage in the tissues. Immune cells from the innate (neutrophils, macrophages and eosinophils) and adaptive (B and T lymphocytes-Th1 and Th17) effector immune arms are involved. It is a relapsing condition in which alternating periods of activation and remission are observed, and the underlying mechanisms are not understood. For the development of novel and promising therapies that reverse the inflammation and restore homeostasis, new insights on the immunopathogenic mechanisms should be unveiled. Biologics are widely used, and they have shown a high efficacy. Nevertheless, a high percentage of patients become non-responders, and hence new treatments should be developed.*

**Keywords:** Microbioma, Inflammation, Gut/Intestine, Inflammatory Bowel Disease, Biological Treatments, Immune System.

Renata Curciarello  
renata.curciarello@gmail.com

Cecilia Muglia  
cmugliaenator@gmail.com

Paula Chavero  
paulachavero@gmail.com

Guillermo Docena  
guillermo.docena@gmail.com

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses.

### CORRESPONDENCIA:

**Dr. Guillermo Docena**  
Dr. Guillermo H. Docena,  
Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos  
IFP (CONICET y UNLP).  
Boulevard 120 número 1489, La Plata,  
Prov. de Buenos Aires. Argentina.  
Email: Guillermo.docena@gmail.com



## **CARACTERÍSTICAS GENERALES Y FUNCIONES DE LAS MUCOSAS**

Los órganos que contienen a las diferentes mucosas reúnen ciertas características que los hacen diferentes a otros tejidos del organismo desde el punto de vista del sistema inmune. Esto obedece a que en las mucosas existe un permanente e intenso desafío por parte de una enorme variedad de antígenos por su condición de estar en contacto con el ambiente. La particularidad de estos tejidos es que una delgada capa de células epiteliales funciona como una barrera física o interfase, separando las células del estroma de los antígenos ambientales, antígenos de la dieta, microorganismos patógenos y no patógenos, y productos metabólicos generados por los mismos (Figura 1). Dicha capa de células epiteliales es vulnerable a la invasión por microorganismos patógenos por lo cual debe estar equipada con un robusto sistema de defensa. Sin embargo, existen estructuras en las cuales se produce la traslocación del contenido luminal al interior, lo que permite muestrear los antígenos y controlar la fisiología del tejido mucosal. Esto significa que las mucosas constituyen el principal sitio de desafío antigénico del organismo. Al mismo tiempo, las mucosas cumplen una función central de intercambio de nutrientes, metabolitos y gases. La permeabilidad de los mismos ha significado durante la evolución la principal vía de ingreso al organismo de los microorganismos. Por ser la mayor superficie expuesta del organismo, las mucosas constituyen un sitio anatómico donde gran cantidad de patógenos invaden y colonizan para replicarse. En términos comparativos la superficie de la piel de un adulto es de 1.7-2 m<sup>2</sup>, mientras que la de la mucosa que recubre el tracto gastrointestinal y respiratorio es de aproximadamente 400 m<sup>2</sup>, lo cual representa una superficie expuesta 200 veces mayor. Esto se ve reflejado en que las principales enfermedades infecciosas afectan a los tractos digestivo y respiratorio (1,2).

Este complejo sistema de células y moléculas asociados a los tejidos mucosales se denomina sistema inmune de mucosas (SIM), siendo el más complejo y mejor descrito hasta el momento el asociado al tracto gastrointestinal. Para tener una idea de la magnitud de la interacción entre componentes de la mucosa intestinal y el contenido de microorganismos del lumen, se estima que existen trillones de microorganismos (con más de las 1.000 especies bacterianas), lo cual iguala o supera la totalidad de células del organismo; asimismo la cantidad de antígenos dietarios a la que estamos expuestos a lo largo de la vida supera las 1-3 toneladas. Por lo tanto, en el intestino el SIM asociado debe asegurar la preservación de aquellos componentes antigénicos necesarios para el huésped (microorganismos no patógenos o comensales y antígenos dietarios), frente a los cuales desarrolla distintos mecanismos denominados de tolerancia, pero al mismo tiempo debe tener la capacidad de inducir una activación inmune rápida y efectiva frente a la presencia de microorganismos patógenos, para su control y/o eliminación. Esto determina que el SIM debe funcionar altamente regulado, situación que se deno-

mina homeostasis inmunológica (3-5). Cualquier situación que no se corresponda con la descrita determinará que el sistema deje de funcionar en forma homeostática y exista riesgo de generar una patología, cuya principal característica es la inflamación (6,7). Entre las patologías asociadas a un mal funcionamiento del SIM del tracto gastrointestinal se encuentran las enfermedades inflamatorias del mismo, entre las cuales las más prevalentes son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Aquí el SIM intestinal se encuentra desregulado, generando una inflamación crónica que daña el tejido y se sospecha que no existe una única causa. La hipótesis más aceptada es que la activación constante y aberrante de las células inmunes se produce frente a componentes de la microbiota, y esto sería como consecuencia de una base genética de susceptibilidad individual, junto a factores externos disparadores relacionados con el medio ambiente, estilos de vida, etc. (Figura 1) (8,9).

## **GENERALIDADES SOBRE LOS MECANISMOS DE INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO DE LA TOLERANCIA ORAL. ROL DE LA MICROBIOTA**

Las mucosas alojan el 60-80 % de todos los linfocitos B y T del organismo, e inclusive es posible encontrar poblaciones y subpoblaciones celulares que son exclusivas de estos tejidos. Asimismo, aquí se aloja casi el total de los macrófagos del organismo y numerosas células dendríticas. Por otro lado, la forma en que los antígenos alojados en el lumen intestinal son muestreados o llegan a las células dendríticas del tejido mucosal resulta crítico para definir el tipo de mecanismos que se inducirán: tolerancia o activación inmune específica. Dado que todo el contenido luminal de cualquier mucosa es antigénico, y por lo tanto con capacidad de activar al sistema inmune, éste se encuentra dotado de complejos circuitos encargados de evitar la activación inmune frente a los mismos, para evitar estados inflamatorios sostenidos en el tiempo. Sin embargo, cuando se trata de un microorganismo patógeno con capacidad de invadir debe activarse inmediatamente la inmunidad mucosal. Este escenario requiere una gran variedad de células reguladoras que dan origen a distintos mecanismos, que en el caso del intestino, se denominan en su conjunto tolerancia oral (3,10,11). Inclusive, dependiendo de la mucosa y de la porción de la misma, estos mecanismos pueden ser variados. En este complejo y altamente regulado sistema, la composición de la microbiota, y principalmente los metabolitos por ella generados, es fundamental para alcanzar y mantener un estado de homeostasis permanente. Actualmente es sabido que existe un control bidireccional entre los componentes de la microbiota y las células del sistema inmune. Esto determina que frente a alteraciones de uno u otro se producirán cambios locales (y probablemente sistémicos) que se reflejarán en la inducción de procesos inflamatorios. Dado que la composición de la microbiota es propia de cada individuo, varía según la mucosa (cavidad bucal, intestino delgado, intestino grueso, etc.), la edad (desde la etapa intra-

uterina) y otros factores externos (dieta, antibióticos, etc.), el SIM asociado debe tener capacidad de controlar estos cambios y adaptarse para evitar la instauración de inflamación.

En los últimos años hemos alcanzado un mayor conocimiento de cómo funciona esta simbiosis en homeostasis, proceso que refleja un desarrollo evolutivo el cual nos ha dotado de importantes funciones aportadas por los genes de los microorganismos. Se estima que el número de genes de la microbiota, o microbioma, es 150-200 veces superior al de las células del organismo, y esto se traduce en funciones metabólicas complementarias que han determinado que se considere al lumen intestinal como un órgano más de nuestro organismo. Entre estas funciones se encuentra la de inducir y modular el sistema inmune de mucosas. Por esta razón en todas las mucosas existe una microbiota y un SIM asociados.

El desarrollo de nuevas metodologías para caracterizar en forma masiva su composición (secuenciación completa de los genomas de la microbiota) ha permitido realizar notables avances en cuanto al conocimiento de cómo ciertas patologías, inmunes y no inmunes, están relacionadas a cambios en la composición de la microbiota. Esto ha permitido clasificar a la microbiota en microbiota saludable o sana y microbiota enferma o disbiosis. De esta manera una disbiosis podría vincularse a la patogénesis de enfermedades con base inmunológica (alergia, enfermedad de Crohn, celiaquía, autoinmunidad, cáncer, etc.), metabólica (diabetes, obesidad, aterosclerosis, etc.) o psiquiátrica (demencia, autismo, etc.) (12).

Como mencionamos anteriormente, la microbiota es determinante para la regulación de los mecanismos de tolerancia. De esta manera se conocen algunas especies bacterianas que son fundamentales para la inducción de los linfocitos T regulatorios o Treg, y de los circuitos regulatorios asociados. En intestino humano los filum más abundantes son Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacterias (incluyen el orden Enterobacterias) y Actinobacterias. Los dos primeros filum son los más abundantes y las Proteobacterias constituyen menos del 1 % en adultos sanos; aquí se ubican bacterias patógenas y oportunistas como: *Salmonella*, *Shigella*, *Helicobacter* y *Escherichia coli*. Existe un número creciente de trabajos que han demostrado cómo especies individuales de bacterias comensales (17 especies de *Clostridium*, *Bacteroides fragilis*, etc.) son importantes para la inducción de Treg productores de IL-10 o TGF- $\beta$ ; se conocen inclusive los metabolitos o componentes generados por estas bacterias que son los responsables de su inducción (13-15). Por lo tanto, es importante comprender cómo se establece la microbiota desde antes del nacimiento, cómo varía con la edad, qué factores determinan sus variaciones, y cómo las distintas disbiosis dan origen a determinadas enfermedades, de manera de poder establecer una relación entre la disbiosis y una determinada inmunopatología, como las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) (16,17). Inclusive, dado que es posible modificar la composición de la microbiota y

restablecer la homeostasis intestinal, se considera actualmente como una posibilidad terapéutica el trasplante de materia fecal como procedimiento para restituir la homeostasis intestinal. Este tipo de terapias aún muy incipientes, no sólo están dirigidas a inmunointervenir la mucosa intestinal, sino que, y aprovechando que las distintas mucosas se encuentran intercomunicadas entre sí, es posible manipular un tejido distante (18).

## **PATOGÉNESIS DE LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES**

Las enfermedades inflamatorias intestinales incluyen principalmente a la colitis ulcerosa y a la enfermedad de Crohn. Son enfermedades crónicas del tracto gastrointestinal, progresivas y discapacitantes con un importante compromiso de la calidad de vida de los pacientes. Si bien no se conoce exactamente su etiología, existen trabajos como hemos mencionado anteriormente, que demuestran que su patogénesis estaría relacionada a una disbiosis intestinal (Figura 1).

Alteraciones a nivel del compartimento epitelial, mutaciones en el gen NOD2 (genera déficit en la síntesis de péptidos antimicrobianos o defensinas) por ejemplo, posibilitan la traslocación de microorganismos del lumen intestinal al interior del tejido con la consiguiente activación del sistema inmune y la instauración de un foco inflamatorio (18). De sostenerse en el tiempo se produce un daño de la barrera epitelial, por lo cual las células del SIM quedan expuestas al contenido intestinal y esto determina un agravamiento del proceso inflamatorio. En estos casos los mecanismos de tolerancia son defectuosos y se pierde el control de la activación inmune. Este complejo, y aún no del todo comprendido, proceso activa otro tipo de células como los fibroblastos que se transforman en miofibroblastos, células muy activas en la secreción de metaloproteasas y colágeno, responsables del remodelamiento tisular observado en estas patologías. Por lo tanto se considera que la microbiota sería la responsable de la activación del sistema inmune, el cual da origen al proceso inflamatorio crónico que activa células inmunes y no inmunes para finalmente generar el daño tisular. Esto ocurre principalmente en enfermedad de Crohn y tiene consecuencias muy severas (perforaciones, fistulas, estenosis, etc.).

Por lo tanto, si bien se desconocen los factores disparadores de estas patologías (genéticos y ambientales), es sabido que el sistema inmune es el responsable de generar el proceso inflamatorio crónico, que determina que células como los neutrófilos y miofibroblastos sean los que producen el daño tisular.

## **MECANISMOS INMUNES INVOLUCRADOS EN LA INFLAMACIÓN**

En la enfermedad de Crohn el proceso inflamatorio generalmente afecta el ileum y colon, aunque puede incluir

cualquier sección desde la boca al ano, o inclusive órganos extraintestinales como el hígado, piel, ojos, etc. (colangitis esclerosante, espondilitis, etc.). Las lesiones en intestino son transmurales y discontinuas y se caracterizan por un marcado infiltrado inflamatorio mononuclear (mucosa y submucosa), presencia de granulomas, úlceras fistulizantes, estenosis por la marcada fibrosis, etc.

En la colitis ulcerosa, el recto se encuentra principalmente afectado, con lesiones continuas que afectan exclusivamente la mucosa. La inflamación se caracteriza por un infiltrado celular dominado por neutrófilos, linfocitos B y T y macrófagos. Los neutrófilos pueden infiltrar el compartimento epitelial y acceder a las criptas generando las criptitis y abscesos, que en su conjunto afectan la formación de mucus por células *goblet* y aumentan el recambio de las células epiteliales. La desaparición de las capas de mucus determina que el contenido del lumen entre en contacto directo con las células epiteliales, induciendo su activación sostenida y consecuente apoptosis. También aquí, y a diferencia de lo que ocurre en la inflamación de la enfermedad de Crohn, se produce un aumento de la frecuencia de linfocitos B y células plasmáticas productoras de IgG. El daño celular local y la activación inmune generalizada y desregulada determinan que se generen anticuerpos IgG específicos de antígenos de la microbiota y de autoantígenos.

Este tipo de procesos inflamatorios suelen ser crónicos y recidivantes, y generan dolor abdominal, diarrea, y sangrado rectal, con pronóstico en algunos casos de evolución a cáncer colorrectal. Como se mencionó anteriormente se desconocen las causas tanto de la heterogeneidad en la presentación clínica, como de la evolución a complicaciones más severas. En algunos casos las complicaciones pueden relacionarse con la extensión y severidad de la actividad inflamatoria. A pesar de los notables avances en la metodología disponible para caracterizar la composición genética, la composición de la microbiota, como de los mecanismos inmunológicos asociados, junto a la disponibilidad de una gran variedad de modelos animales y manipulación genética de los mismos, poco se ha avanzado en el conocimiento de los factores que determinan la heterogeneidad descrita. En las últimas décadas se han identificado numerosos genes de susceptibilidad que darían origen a la respuesta inmune mucosal exagerada frente a componentes de la microbiota. Se han descrito polimorfismos en genes que afectan tanto la inmunidad innata, como la adaptativa, y se considera a estas patologías como poligénicas. El primero de estos genes descrito es el IBD1 que codifica para NOD2 (receptor intracelular de muramil dipéptido o péptido glicano de bacterias Gram positivas y negativas, y RNA viral), y se han descrito 3 polimorfismos en los que se produce pérdida de función o secreción de defensinas (19). Luego de los estudios GWAS (desde el 2005) y los meta-análisis (desde el 2008) se han identificado aproximadamente 100 genes de susceptibilidad, muchos de los cuales están relacionados con el sistema inmune (reconocimiento de la microbiota, células epiteliales y activación del sistema in-

mune), aunque para la mayoría de los mismos se desconoce su rol en la inducción del proceso inflamatorio (20). Esto refleja una vez más la complejidad de estas patologías. Sin embargo, un reconocimiento o control defectuoso de la microbiota sería el responsable de una activación aberrante de la inmunidad innata, que involucra la vías intracelulares NF- $\kappa$ B e inflamasoma en las células epiteliales. Por lo tanto, la activación de las células epiteliales genera la síntesis y secreción de quimoquinas y citoquinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-18, TNF- $\alpha$ , etc., que median el reclutamiento de otras células como células dendríticas, macrófagos y linfocitos T. Por otro lado, las células epiteliales en estas condiciones dejan de producir factores antiinflamatorios como IL-10, TGF- $\beta$ , IL-22, TSLP, IL-25, etc. exacerbando las condiciones de activación de las células del SIM. Como consecuencia de la presencia de un entorno inflamatorio crónico se altera la permeabilidad intestinal (se modifica la expresión de las proteínas que forman las uniones estrechas entre las células epiteliales), las células endoteliales secretan quimoquinas y citoquinas, células estromales secretan enzimas, colágeno y metalo-proteasas que degradan la matriz extracelular y este proceso genera un remodelamiento tisular. Una característica a remarcar de las células que forman parte del SIM es su alta capacidad migratoria. Estas células migran entre distintos SIM y entre distintos tejidos, a través de vasos linfáticos y sanguíneos. Una molécula que es clave en el reclutamiento de células al intestino es la integrina  $\alpha$ 4 $\beta$ 7, que mencionaremos más adelante como importante blanco terapéutico.

El descubrimiento de nuevos genes de susceptibilidad asociados a EII ha posicionado a los mecanismos de la inmunidad innata como centrales en la patogénesis de estas enfermedades, siendo los mecanismos adaptativos actores secundarios. El número de células presentadoras de antígenos (células dendríticas y macrófagos) se encuentran aumentados en la lámina propia, y son una fuente celular importante de citoquinas pro-inflamatorias como IL-23, IL-12, TNF- $\alpha$  e IL-6 en períodos de actividad. Este escenario es propicio para la activación de linfocitos T y diferenciación a linfocitos Th1 y Th17, característicos de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Asimismo, entre los polimorfismos descritos se encuentran genes para el receptor de IL-23 y de TNF, JAK2, STAT3, IL-2, IL-21, etc., los cuales son centrales en la activación T. En estas patologías se observa un marcado incremento en la frecuencia de los linfocitos T CD4+ activados, tanto Th1 (productores de IFN- $\gamma$ ) como Th17 (productores de IL-17). Sin embargo, y aún debatible, en colitis ulcerosa se ha descrito que los Th2 (productores de IL-5 e IL-13) se encuentran aumentados, pero el tratamiento con anticuerpos monoclonales específicos de IL-13 ha fracasado en la gran mayoría de los pacientes (21,22).

En los últimos años se han descrito en diferentes estudios citoquinas que se encuentran elevadas en estos pacientes (TNF- $\alpha$ , IL-12, IFN- $\gamma$ , IL-1b, IL-18, IL-6, IL-23, IL-17, IL-13, IL-21, IL-22, IL-23, etc.), y este punto es importante para delinear nuevos tratamientos tendientes a controlar el pro-

ceso inflamatorio o eliminar las células activadas (Figura 1). También es importante considerar el bloqueo de moléculas de adhesión que median la migración celular al intestino, como  $\alpha 4\beta 7$  en linfocitos T. A partir del dramático efecto clínico que se ha observado con el uso del anti-TNF- $\alpha$  en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, tanto en control de la inflamación gastrointestinal (apoptosis en linfocitos T activados que expresan en membrana TNF, modulación de miofibroblastos, etc.), como en la remisión clínica, endoscópica e histológica, importantes esfuerzos se han realizado para identificar nuevos blancos terapéuticos que permitan controlar el infiltrado y activación de los linfocitos T (23). Sin embargo, en la mayoría de los casos los mismos han fracasado y se debe recurrir a la cirugía. Intentos por bloquear IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-23 e IL-13 no han logrado la misma eficacia clínica que la neutralización de TNF- $\alpha$ , y es probable que se requiera un mayor número de estudios para identificar qué pacientes podrían responder mejor a una terapia u otra. Dada la complejidad de las patologías, la heterogeneidad individual y la evolución de la enfermedad en un paciente como consecuencia del tratamiento aplicado, es posible que se deba recurrir a la medicina personalizada para poder controlar la inflamación crónica en cada paciente.

## TRATAMIENTOS CONVENCIONALES

Dado que se trata de inmunopatologías, las estrategias terapéuticas actuales están enfocadas en la modulación o supresión de la respuesta inmune intestinal exacerbada y en la reversión de la inflamación mucosal. El principal objetivo de estas terapias es la inducción y mantenimiento de remisión clínica, evitando complicaciones a largo plazo y mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes (24,25).

Mientras que los inmunomoduladores convencionales como el metotrexato y tiopurinas (azatioprina y 6-mercaptopurina) afectan a las células del sistema inmune de manera amplia e inespecífica, los anticuerpos monoclonales muestran una elevada especificidad por moléculas solubles (citoquinas y quimoquinas) o celulares involucradas en el proceso inflamatorio (moléculas de membrana, citosólicas o factores de transcripción con funciones en el núcleo). Como hemos mencionado anteriormente, algunos de estos anticuerpos monoclonales o biológicos han demostrado mejores perfiles de eficacia terapéutica y de seguridad, en comparación con los inmunomoduladores convencionales en el tratamiento de pacientes con EII. Los blancos principales de los biológicos son los macrófagos, células dendríticas, linfocitos y citoquinas o quimoquinas por ellos producidas.

El arsenal terapéutico actual para el tratamiento de los pacientes comprende el uso de aminosalicilatos, corticoides, antibióticos, inmunomoduladores y fármacos biológicos (anticuerpos monoclonales e inhibidores) (Tabla 1). El tratamiento es seleccionado teniendo en cuenta parámetros clínicos, bioquímicos y endoscópicos, para lo cual se em-

plean índices específicos dependiendo si se trata de un paciente con enfermedad de Crohn o con colitis ulcerosa, localización de la lesión inflamatoria, respuesta clínica y reacciones adversas previas al tratamiento. Dado que no todos los pacientes responden de la misma manera a los nuevos tratamientos, lo cual refleja la heterogeneidad de la patología y lo impredecible del curso de la misma. Esto refleja la necesidad de ahondar los trabajos para lograr una mejor comprensión de las inmunopatogénesis de estas enfermedades inflamatorias y la identificación de biomarcadores que permitan predecir la respuesta terapéutica en un paciente. Esto permitirá evitar terapias inefectivas y la aparición de reacciones adversas.

Para considerar la evolución de los pacientes y la eficacia terapéutica, se define la respuesta como la mejoría clínica y endoscópica, de acuerdo al índice de actividad utilizado. La recaída se define como la exacerbación de los síntomas (sangrado rectal e incremento en la frecuencia de las deposiciones junto a una mucosa anormal en la sigmoidoscopia) en un paciente que se encuentra en remisión clínica. Se considera una recaída clínica temprana cuando transcurren menos de 3 meses luego de lograr la remisión con la terapia previa. Esto permite clasificar a los pacientes según respondan o no a corticoides e inmunomoduladores:

- ✎ Pacientes corticorrefractarios: pacientes que tienen enfermedad activa a pesar de recibir dosis de prednisolona de hasta 0.75 mg/kg/día en un periodo de 4 semanas.
- ✎ Pacientes corticodependientes: pacientes que:
  - i) son incapaces de reducir la dosis de esteroides por debajo del equivalente de prednisolona de 10 mg/día dentro de los primeros 3 meses con tratamiento, sin enfermedad activa recurrente;
  - ii) tienen una recaída en los primeros 3 meses después de haber suspendido los esteroides.
- ✎ Pacientes refractarios a inmunomoduladores: pacientes con enfermedad activa o recaída a pesar de recibir una terapia con tiopurinas en una dosis adecuada (azatioprina 2-2.5 mg/kg/día o 6-mercaptopurina 1-1.5 mg/kg/día en ausencia de leucopenia) durante al menos 3 meses.

## TRATAMIENTOS CON AGENTES BIOLÓGICOS

### 1. Anticuerpos anti-citoquinas

#### Anticuerpos anti-TNF- $\alpha$

El TNF- $\alpha$  es una de las citoquinas proinflamatorias más potentes y como mencionamos anteriormente desempeña un papel central en la patogénesis de las EII, dado que interviene en la atracción y activación de numerosas células del sistema inmune, y en el mantenimiento del foco inflamatorio (induce la secreción de IFN- $\gamma$  por linfocitos T) (26); además TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  son importantes para la inducción de apoptosis de los enterocitos con la consiguiente alteración de la barrera epitelial (27,28). Se ha encontrado que TNF- $\alpha$  se encuentra aumentado en sangre y en los tejidos

de los pacientes por lo cual se planteó inicialmente que el bloqueo de la forma soluble controlaría el proceso inflamatorio. Los primeros ensayos clínicos se realizaron en 1998 y rápidamente se demostró su eficacia clínica lo que derivó en el desarrollo de distintos anticuerpos monoclonales anti-TNF y receptores solubles de TNF ya incorporados a los algoritmos actuales de tratamiento de esta patología: infliximab (Ac quimérico), adalimumab (Ac humano), certolizumab pegol (fracción Fab anti-TNF unido a 2 moléculas de polietilenglicol) y golimumab (Ac humano) (23). A pesar que estos biológicos tienen una vida media de 9.5 días se pueden observar efectos clínicos hasta 1 año luego de una única dosis de administración. Esto ha llevado a pensar que no sólo tiene un efecto inmediato de neutralización de TNF- $\alpha$  soluble, sino que tiene un efecto celular a mayor plazo (hasta 1 año). Se ha demostrado que además se une al TNF anclado a membrana en linfocitos T activados e induce la apoptosis de los mismos; asimismo se une a TNF de membrana de miofibroblastos y modula su activación. Esto se ve reflejado en un efecto clínico notable que induce una remisión en aproximadamente el 70 % de los pacientes; también es importante para mantener la remisión clínica, y revertir procesos de fistulización.

Por lo tanto actualmente los biológicos anti-TNF se indican en:

- ✍ Tratamiento de EII activa (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) de moderada a severa en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos esteroides e inmunomoduladores, o que presentan intolerancia o contraindicaciones a los mismos.
- ✍ Pacientes con enfermedad de Crohn con patrón fistulizante abdominal y perianal (Montreal B3 y/o p).
- ✍ Pacientes con remisión inducida por anti-TNF- $\alpha$  se mantienen bajo tratamiento para sostener la remisión prolongada.
- ✍ Prevención de la recurrencia postquirúrgica de la enfermedad de Crohn en pacientes de alto riesgo.
- ✍ Pacientes con manifestaciones extraintestinales graves, como el pioderma gangrenoso o la espondilitis anquilosante.
- ✍ Pacientes con enfermedad de Crohn del pouch y pouchitis crónica refractaria a tratamientos convencionales.

Aunque la introducción de estos biológicos ha significado un gran avance en el control de la EII, aproximadamente un tercio de los pacientes no mejoran después de la terapia de inducción (no respuesta primaria). Además, se puede observar una pérdida de respuesta con el tiempo (no respuesta secundaria) a tasas considerables, hasta en un 20 % por año. Dado el alto porcentaje de pacientes no respondedores, se están realizando intensos esfuerzos (29) para identificar nuevos blancos terapéuticos en otras vías involucradas en el proceso inflamatorio (Tabla 1).

**Tabla 1. Drogas inhibitorias y anticuerpos monoclonales empleados como biológicos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal**

| Biológicos                      | Molécula blanco             | Nombre   |
|---------------------------------|-----------------------------|--|
| Anticitoquinas                  | TNF- $\alpha$               | Infliximab,<br>Adalimumab,<br>Certolizumab,<br>Golimumab |
|                                 |                             | Ustekinumab,<br>Briakinumab                              |
|                                 | IL-23/IL-12 (subunidad p40) | Brazikumab,<br>Risankizumab                              |
| Antimoléculas de adhesión       | IL-23 (subunidad p19)       | Vedolizumab  |
|                                 | $\alpha 4\beta 7$           | Etrolizumab  |
|                                 | Integrinas con $\beta 7$    | Natalizumab  |
|                                 | $\alpha 4\beta 1$           | PF-00547659  |
| Pequeñas moléculas inhibitorias | MAdCAM-1                    | Tofacitinib<br>Filgotinib<br>Upadacitinib                |
|                                 | JAK                         | Ozanimod   |
|                                 | Esfingosina 1 fosfato o S1P | Amiselimod   |

### Ustekinumab

Es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea la subunidad p40 común presente en IL12 e IL-23 (30). Se emplea sólo en pacientes con enfermedad de Crohn moderada y severa no respondedores primarios y secundarios, o con efectos adversos graves o contraindicaciones para anti-TNF y en pacientes refractarios al tratamiento convencional con corticoides e inmunomoduladores.

### Briakinumab

Es un anticuerpo monoclonal humano específico de la subunidad p40 de IL12 e IL-23 (30).

### Brazikumab (MEDI2070)

Es un anticuerpo monoclonal humano específico de la subunidad p19, exclusiva de IL-23. Se lo ha empleado principalmente en enfermedad de Crohn.

### Risankizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado específico de la subunidad p19 de IL-23. Se lo utiliza para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn moderado a severo (31).

## 2. Anticuerpos antiintegrinas

Se trata de anticuerpos que bloquean la migración celular al intestino y se emplean en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (32).

### Vedolizumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado anti- $\alpha 4\beta 7$  que bloquea el tráfico de células al intestino (33).

### Abrilumab (AMG181/MEDI7183)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado anti- $\alpha 4\beta 7$ . Se lo utilizó en pacientes no respondedores o con pérdida de respuesta a anti-TNF o inmunomoduladores.

**Etolizumab**

Es un anticuerpo monoclonal humanizado antiintegrinas que contienen  $\beta 7$ , como  $\alpha 4\beta 7$  o  $\alpha E\beta 7$ . Esta última interviene en la migración de linfocitos CD8 al compartimento epitelial donde se encuentra la integrina complementaria E caderina.

**PF-00547659**

Es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une a la adhesina de células epiteliales MAdCAM, y bloquea la trasvasación de linfocitos de sangre a la mucosa.

**3. Antifactores de transcripción**

Sólo se han estudiado en modelos animales y mostraron ser eficaces para bloquear GATA-3 y ROR $\gamma$ T y la consiguiente activación de linfocitos Th2 y Th17, respectivamente.

**4. Pequeñas moléculas inhibitorias**

**Janus kinasa o JAK**

Son intermediarios citosólicos que participan en la activación de linfocitos T. Se emplean en colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn: Tofacitinib, Filgotinib, Upadacitinib, etc. (34)

**Esfingosina-1-fosfato**

Es un intermediario del metabolismo de los esfingolípidos con diversas funciones en distintos sistemas. En el sistema inmune interacciona con el receptor específico y media la trasvasación de los linfocitos T de los ganglios a sangre. Ozanimod es un agonista de los receptores de S1P por lo cual evita la salida de células activadas de los ganglios a circulación; Amiselimod también es un agonista oral selectivo de los receptores de S1P.

**CONCLUSIÓN**

Dado que en estos tratamientos con biológicos se bloquean funciones de la inmunidad innata y/o adaptativa, una de las complicaciones más frecuentes es la aparición de procesos infecciosos con abscesos abdominal, anal y rectal, neumonía, osteomielitis, etc. Por lo tanto, la terapéutica para los pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales crónicas, continúa siendo hoy un gran desafío y objeto de estudio constante. Asimismo, comprender y adquirir nuevos y mayores conocimientos sobre el rol de cada componente del SIM involucrado en la patogénesis de estas enfermedades es de suma importancia para el abordaje de nuevas terapias.

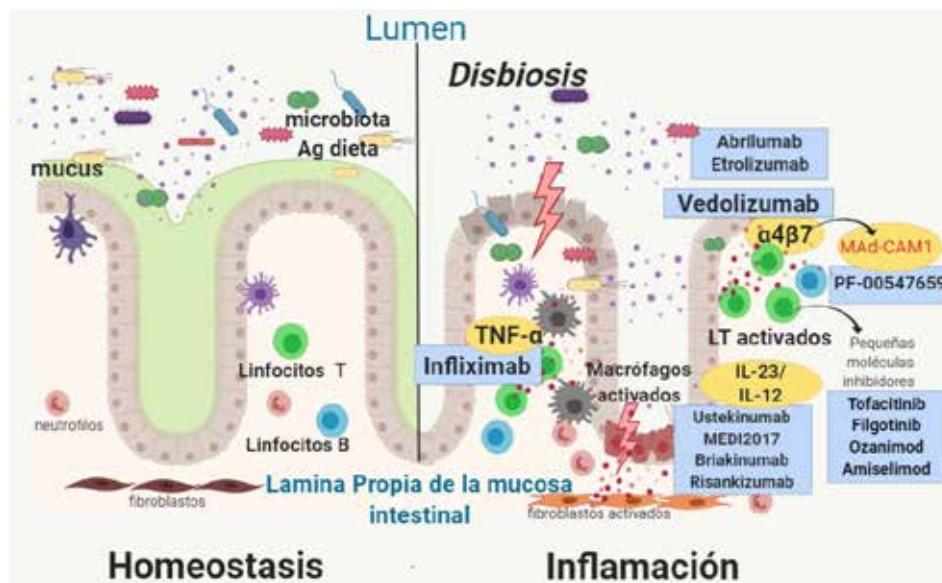


Figura 1. Componentes del sistema inmune de la mucosa intestinal y de la microbiota en situaciones de homeostasis e inflamación. Principales blancos terapéuticos, drogas inhibitorias y biológicos empleados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, Núñez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev.* 2017 Sep;279(1):70–89.
2. Ribet D, Cossart P. How bacterial pathogens colonize their hosts and invade deeper tissues. *Microbes Infect.* 2015 Mar;17(3):173–83.
3. Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol.* 2012 May 8;5(3):232–9.
4. Wambre E, Jeong D. Oral Tolerance Development and Maintenance. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018 Feb;38(1):27–37.
5. Scharschmidt TC. Establishing Tolerance to Commensal Skin Bacteria. *Dermatol Clin.* 2017 Jan;35(1):1–9.
6. Faria AMC, Mucida D, McCafferty D-M, Tsuji NM, Verhasselt V. Tolerance and inflammation at the gut mucosa. *Clin Dev Immunol.* 2012;738475.
7. Stagg AJ. Intestinal Dendritic Cells in Health and Gut Inflammation. *Front Immunol.* 2018 Dec 6;9.
8. Li N, Shi R-H. Updated review on immune factors in pathogenesis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2018 Jan 7;24(1):15–22.
9. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Apr 3;12(4):205–17.
10. Mowat AM. To respond or not to respond - a personal perspective of intestinal tolerance. *Nat Rev Immunol.* 2018 Jun 28;18(6):405–15.
11. Faria AMC, Weiner HL. Oral tolerance. *Immunol Rev.* 2005 Aug ;206(1):232–59.
12. Strober W. Impact of the gut microbiome on mucosal inflammation. *Trends Immunol.* 2013 Sep;34(9):423–30.
13. Brown EM, Kenny DJ, Xavier RJ. Gut Microbiota Regulation of T Cells During Inflammation and Autoimmunity. *Annu Rev Immunol.* 2019 Apr 26;37(1):599–624.
14. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci.* 2010 Jul 6;107(27):12204–9.
15. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature.* 2013 Aug 10; 500(7461):232–6.
16. Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut.* 2006 Feb 1;55(2):205–11.
17. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009 May; 9(5):313–23.
18. Saxena A, Lopes F, Poon KKH, McKay DM. Absence of the NOD2 protein renders epithelia more susceptible to barrier dysfunction due to mitochondrial dysfunction. *Am J Physiol Liver Physiol.* 2017 Jul 1;313(1):G26–38.
19. Al Nabhani Z, Dietrich G, Hugot J-P, Barreau F. Nod2: The intestinal gate keeper. Bliska JB, editor. *PLOS Pathog.* 2017 Mar 2; 13(3):e1006177.
20. Verstockt B, Smith KG, Lee JC. Genome-wide association studies in Crohn's disease: Past, present and future. *Clin Transl Immunol.* 2018;7(1):e1001.
21. Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Invest.* 2007 Mar;117(3):514–21.
22. Biancheri P, Di Sabatino A, Ammoscato F, Facciotti F, Caprioli F, Curciarello R, et al. Absence of a role for interleukin-13 in inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol.* 2014 Feb 8;44(2):370–85.
23. Paramsothy S, Rosenstein AK, Mehandru S, Colombel J-F. The current state of the art for biological therapies and new small molecules in inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol.* 2018 Nov 15;11(6):1558–70.
24. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2017 Apr 29;389(10080):1756–70.
25. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet.* 2017 Apr 29;389(10080):1741–55.
26. Harashima S, Horiuchi T, Hatta N, Morita C, Higuchi M, Sawabe T, et al. Outside-to-Inside Signal Through the Membrane TNF- $\alpha$  Induces E-Selectin (CD62E) Expression on Activated Human CD4 + T Cells. *J Immunol.* 2001 Jan 1;166(1):130–6.
27. Yang H, Fan Y, Teitelbaum DH. Intraepithelial lymphocyte-derived interferon- $\gamma$  evokes enterocyte apoptosis with parenteral nutrition in mice. *Am J Physiol Liver Physiol.* 2003 Apr 1;284(4):G629–37.
28. Jung H, Leal-Ekman JS, Lu Q, Stappenbeck TS. Atg14 protects the intestinal epithelium from TNF-triggered villus atrophy. *Autophagy.* 2019 Nov 2;15(11):1990–2001.
29. Ungar B, Chowders Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, Har-Noy O, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut.* 2014 Aug;63(8):1258–64.
30. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2016 Nov 17;375(20):1946–60.
31. Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Panés J, Kaser A, Ferrante M, et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2017 Apr 29;389(10080):1699–709.
32. Biswas S, Bryant R V., Travis S. Interfering with leukocyte trafficking in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2019 Feb;38–39:101617.
33. Colombel J-F, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2017 May;66(5):839–51.
34. Ma C, Jairath V, Vande Castele N. Pharmacology, efficacy and safety of JAK inhibitors in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2019 Feb;38–39:101606.

## 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](http://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](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](mailto: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:

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 *Revista Argentina de Enfermedades Autoinmunes* 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 a viceversa.

**Discusión:** destaque los aspectos nuevos o importantes del estudio y las conclusiones que se derivan de él. No repita datos u otro material presentado en la "Introducción" o en "Resultados". Indicar las implicancias de los hallazgos y sus limitaciones, incluidas las consecuencias para futuras investigaciones. Relacione las observaciones con otros estudios relevantes.

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

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Se deben numerar consecutivamente en el mismo orden en que se mencionan dentro del cuerpo del texto, identificándolas mediante llamadas con números arábigos entre paréntesis. No serán aceptadas aquellas indicaciones mediante la forma de notas al pie o al final utilizando inserción de superíndices. Utilice el estilo editorial de los ejemplos que siguen más abajo, basados en los formatos establecidos por el ICMJE. Los nombres de las revistas se deben abreviar de acuerdo con el estilo editorial utilizado en Index Medicus - abbreviations of journal titles: <http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng>

**Ejemplo 1 (revista):** Relacione como máximo los 5 primeros autores seguidos por *et al.*

Connick P, Kolappan M, Crawley C, Webber DJ, Patani R, Michell AW, et al. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof of concept study. *Lancet Neurol* 2012;11:150-156.

**Ejemplo 2 (libro):**

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

**Ejemplo 3 (capítulo de un libro):**

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

**Ejemplo 4 (abstract):**

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

**Ejemplo 5 (cita de internet):**

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

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

#### TABLAS O CUADROS

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

#### ILUSTRACIONES (FIGURAS)

Deben ser presentadas como archivo adjunto y no insertadas o colocadas en el cuerpo de texto (en cuyo caso no serán aceptadas), en el orden en que aparecen en el texto, por ejemplo (Figura 1). El

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

#### ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

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

#### PARTICIPACIÓN DE PACIENTES EN ESTUDIOS CLÍNICOS

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

#### LISTADO DE CONTROL

Verifique que todos los componentes descriptos han sido incluidos:

1. Página titular compuesta por los siguientes elementos:
  - 1.1. Título del artículo que no deberá exceder los 150 caracteres con espacios. No incluir abreviaturas. Título corto con no más de 40 caracteres.
  - 1.2. Título del manuscrito en inglés.
  - 1.3. Categoría del trabajo: informe original, comunicación concisa, artículo especial, revisión crítica, compilación estadística, informe de casos, correspondencia, editorial.
  - 1.4. El tipo o naturaleza del trabajo, área de pertenencia y enfermedad autoinmune objeto del mismo.
  - 1.5. Cantidad de palabras que contiene.
  - 1.6. Cantidad de figuras y tablas que se acompañan. Verifique que todas estén citadas en el texto.
  - 1.7. Nombre y apellido de los autores en ese orden.
  - 1.8. Identificación clara de la filiación institucional de cada autor, correo electrónico y dirección postal.
  - 1.9. Datos del autor responsable de la correspondencia (nombre, dirección, teléfono y correo electrónico).
  - 1.10. Manifestación de conflicto de intereses, información acerca de la publicación previa o duplicada si fuera del caso y declaración de todos los autores dando su conformidad a la publicación del trabajo.
2. 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.
3. Resumen (*Abstract*) y palabras clave en inglés (*Key words*).
4. Autorización de los titulares de los derechos para reproducir material previamente publicado, como por ejemplo ilustraciones.
5. No utilice mayúsculas en los títulos y subtítulos, en las denominaciones de los fármacos y las enfermedades (excepto que se trate de nombre propio).
6. Agradecimientos.
7. Referencias en el estilo descripto en las presente Guía controlando que las mismas estén incluidas en el texto en el orden adecuado.
8. Tablas indicadas en orden numérico, empleando caracteres arábigos. Se acompañan en hojas separadas con sus respectivas leyendas.
9. 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.

#### 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 (2016).

# AUTOINMUNIDAD