

AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Autoinmunes



REVISIONES

Autoanticuerpos en las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

Manifestaciones extraintestinales de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Presentación

Vigesimoséptimo número de la revista "Cuadernos de Autoinmunidad".

Literatura Comentada

Artritis Reumatoide. Lupus Eritematoso Sistémico. Síndrome Antifosfolípido. Esclerodermia. Vasculitis. Síndrome de Sjögren. Miopatías Inflamatorias. Inmunología. Genética. Hipertensión pulmonar. Oftalmología. Dermatología. Enfermedades Autoinflamatorias. Digestivo. Embarazo y Enfermedades Autoinmunes. Nefrología. Pediatría.

- 3 Presentación**
Norberto Ortego Centeno
- REVISIÓN**
- 4 Autoanticuerpos en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas**
Francisco Javier Muñoz Vico
- 17 Manifestaciones extraintestinales de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal**
Norberto Ortego Centeno
José Luis Callejas Rubio
- LITERATURA COMENTADA**
- 26 Lupus Eritematoso Sistémico**
María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido
- 28 Artritis Reumatoide**
Manuel Tenorio Martín
- 30 Síndrome Antifosfolípido**
José Luis Rodríguez García
- 33 Esclerodermia**
Norberto Ortego Centeno
Raquel Ríos Fernández
- 36 Vasculitis**
José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera
- 39 Síndrome de Sjögren**
José Antonio Vargas Hitos
Mónica Zamora Pasadas
Nuria Navarrete Navarrete
José Mario Sabio Sánchez
- 40 Nefrología**
Ana Ávila Bernabeu
Adoración Martín Gómez
- 43 Miopatías Inflamatorias**
Francisco Javier García Hernández
Julio Sánchez Román
- 45 Oftalmología**
Encarnación Jiménez Rodríguez
Paloma Rivera de Zea
- 46 Inmunología**
Francisco Javier Muñoz Vico
- 47 Pediatría**
Marisol Camacho Lovillo
María José Lirola Cruz
- 50 Enfermedades Autoinmunes en el Embarazo**
Milagros Cruz Martínez
- 51 Dermatología**
Ricardo Ruiz Villaverde
Daniel Sánchez Cano
- 53 Digestivo**
María del Pilar Martínez Tirado
Adelina García Robles
- 54 Hipertensión Pulmonar**
Francisco Javier García Hernández
Julio Sánchez Román
María Jesús Castillo Palma
Rocío González León
- 56 Enfermedades Autoinflamatorias**
Inés Losada López
Juan González Moreno
- 57 Genética**
Elio Carmona
Ana María Márquez Ortiz

Publicación de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes (AADEA), con periodicidad cuatrimestral y carácter multidisciplinario.

Coordinador: Norberto Ortego Centeno

Colaboradores: Ana Ávila Bernabeu, María del Mar Ayala Gutiérrez, Ana Celia Barnosi Marín, José Luis Callejas Rubio, Elio Carmona, María Jesús Castillo Palma, Enrique de Ramón Garrido, Francisco Javier García Hernández, Adelina García Robles, Rocío González León, Encarnación Jiménez Rodríguez, María del Pilar Martínez Tirado, Manuela Moreno Higuera, Francisco Javier Muñoz Vico, Nuria Navarrete Navarrete, Norberto Ortego Centeno, Raquel Ríos Fernández, Paloma Rivera de Zea, José Luis Rodríguez García, Ricardo Ruiz Villaverde, José Mario Sabio Sánchez, Daniel Sánchez Cano, Julio Sánchez Román, Manuel Tenorio Martín, José Antonio Vargas Hitos y Mónica Zamora Pasadas.

CUADERNOS DE
AUTOINMUNIDAD

Año 12, Volumen 2. Julio de 2019



Depósito legal: M-2346-2009
ISSN: 1889-3031

CUADERNOS DE **AUTOINMUNIDAD**

VIGESIMOSPETIMO NÚMERO

Queridos amigos,

Ponemos en vuestras manos un nuevo número de CUADERNOS. Contamos con dos artículos de fondo: el primero con un importante contenido práctico, dedicado a autoanticuerpos en las enfermedades autoinmunes, escrito por el Dr. Javier Muñoz, del Hospital Torrecárdenas de Almería y el segundo dedicado a las manifestaciones extraintestinales de las enfermedades autoinflamatorias. Contamos, además, con los habituales comentarios de la literatura.

Agradecer una vez más a todos los revisores el esfuerzo que hacen para poder mantener la publicación y a todos los lectores por su interés.

Esperemos que sea de vuestro agrado.

Feliz verano.



Norberto Ortego Centeno
Coordinador de "Cuadernos de Autoinmunidad"



Francisco Javier Muñoz Vico

Servicio de Inmunología. Hospital Torrecárdenas. Almería

AUTOANTICUERPOS EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

DEFINICIÓN DE AUTOANTICUERPO

El término "enfermedad autoinmune" denota un conjunto de enfermedades inflamatorias en las que el sistema inmunológico se vuelve en contra del organismo y ataca a órganos, tejidos y células. Se pueden clasificar en dos tipos: órgano-específicas y sistémicas (EAIS). Éstas últimas muestran un amplio espectro multiorgánico de manifestaciones clínicas. Entre las EAIS se cuenta el lupus eritematoso (LES), esclerosis sistémica (EscS), Síndrome de Sjögren (SSj), miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) y enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC).

Los autoanticuerpos (aac) son los marcadores biológicos de muchas de estas enfermedades. Muchos de los aac clínicamente relevantes están recogidos en otras publicaciones (Conrad et al., 2007, 2011). El objetivo de esta monografía es presentar, de una manera introductoria, los aac más frecuentes en las EAIS, poniendo especial énfasis en los anticuerpos antinucleares (ANA), aunque se incluirán breves descripciones de aac específicos de otras EAIS como AR, ANCA y SAF. Asimismo se discutirán las ventajas y los inconvenientes de las diferentes tecnologías utilizadas para su determinación, plantear algunos problemas en la interpretación de los resultados, describir los aac asociados a cada una de las EAIS, y, por último, desarrollar algunos algoritmos diagnósticos.

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

La detección de anticuerpos antinucleares es la puerta de entrada para la evaluación serológica de las EAIS y constituyen una pieza fundamental en el diagnóstico clínico.

Técnicas

Existen en la actualidad varias técnicas para la determinación de ANAs. La inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre células humanas de carcinoma epidermoide de laringe (Hep-2, o Hep-2000), que permite la detección de aac frente a estructuras celulares (Pisetsky, 2017), se considera actualmente el "gold estándar" (ACR, 2015). El término ANA es actualmente obsoleto, e incluso confuso, ya que esta etiqueta histórica ha terminado por abarcar anticuerpos dirigidos frente a un amplio abanico de compartimentos celulares, no sólo constituyentes nucleares, sino que incluye componentes de la envoltura nuclear, aparato mitótico, citosol, organelas citoplásmicas y membranas celulares. Por ello se ha sugerido cambiar estos términos obsoletos por otros más apropiados como anticuerpos anticelulares (Agmon-Levin, 2014), aunque estos cambios aún no han calado en la comunidad científica y asistencial.

Unos resultados positivos, en combinación con la historia clínica y la exploración, identifican prácticamente a todos los pacientes con LES (sensibilidad por encima del 95%; ACR, 2015) aunque su especificidad de este ensayo es sólo del 57% para LES comparando con pacientes que sufren otras EAIS. Por otra parte, ANA por IFI es un test importante en la evaluación de la esclerosis sistémica (sensibilidad 85%), MII (sensibilidad 61%), SSj primario (sensibilidad 48%), AIJ (sensibilidad 57%), LIF (sensibilidad 100%), EMTC (sensibilidad 100%), y HAI, además de ser importante en la monitorización y valoración del pronóstico en individuos con fenómeno de Raynaud y en la uveítis asociada a la artritis inflamatoria juvenil, según guías clínicas publicadas.

La técnica de IFI presenta algunos inconvenientes. En primer lugar se trata de un laborioso proceso que implica una elevada carga de trabajo (procesamiento de los portas, lectura manual, interpretación en tiempo real, necesidad de una sala oscura y transcripción manual de resultados) que además es difícilmente adaptable al flujo de trabajo de los laboratorios modernos. Por otra parte exige un dominio técnico sustancial, ya que la evaluación del test es subjetiva, requiere contar

con operadores expertos en la interpretación de las imágenes, y la calidad de éstas va a depender del equipo de captación de imágenes utilizado (Mahler y Meroni, 2014). Además carece de una estandarización universal. Otra limitación es la falta de especificidad derivada de la elevada tasa de falsos positivos: dependiendo de la población en estudio, la dilución sérica de inicio, el punto de corte usado y otras variables, hasta un 25% de los sueros de individuos aparentemente sanos pueden ser positivos (Li, 2011), y es improbable que tengan una enfermedad autoinmune en el futuro. Esto puede conducir a derivaciones innecesarias a médicos especialistas o incluso a diagnósticos inapropiados (Mariz, 2011). Por todas estas razones esta técnica es buena en la medida en que el laboratorio que realiza el ensayo sea bueno.

Recientemente se han incorporado a los laboratorios de autoinmunidad equipos robotizados de procesamiento de portas y lectores digitales de imágenes. El principio operativo de estos nuevos sistemas automatizados es adquirir, almacenar y analizar imágenes digitales de preparaciones de IFI y mostrarlas en monitores de alta resolución. Estos nuevos sistemas eliminan la necesidad de una sala oscura y la separación entre la adquisición de la imagen de su interpretación, así como tienen el potencial de mejorar la calidad y utilidad del ensayo ANA Hep-2 (Mahler y Meroni, 2014). Estos sistemas son muy fiables en su capacidad de discriminar reacciones positivas y negativas, así como de estimar la intensidad de la fluorescencia, aunque la precisión y robustez en el reconocimiento de patrones no alcanza los de la interpretación humana. Por tanto con estas plataformas no se logra eliminar completamente la subjetividad en IFI, pero a cambio suponen un paso adelante en el camino de reducción de la variabilidad, y ofrece oportunidades para incrementar la armonización de la interpretación de ANAs. En este sentido se han desarrollado iniciativas para estandarizar los patrones de fluorescencia (Chan et al, 2015; ICAP). Asimismo estos sistemas permiten su integración con los sistemas de información del laboratorio (LIS) lo que conlleva trazabilidad de muestra y elimina la transcripción manual de resultados y sus errores asociados, con las consiguientes repercusiones positivas en la seguridad del paciente.

Inmunoensayos alternativos a la IFI

Para superar los inconvenientes inherentes a la IFI y ante la creciente demanda de pruebas de ANA en las últimas décadas, se han incorporado a los laboratorios nuevas técnicas de alto rendimiento automatizadas, basadas en antígenos acoplados a fase sólida, de relativamente bajo coste, y que requieren de un modesto equipamiento como ELISA, ALBIA, QL, FEIA, LIA y otros. Estos métodos criban los autoantígenos más frecuentemente detectados en EAIS (de 13 a 17, dependiendo de la plataforma), usando moléculas purificadas o sintéticas (Agmon-Levin, 2014). Sin embargo, tampoco están estandarizadas, y aunque muestran una mayor especificidad, por el contrario presentan una frecuencia inaceptablemente alta de falsos negativos. Por ello ofrecen una menor sensi-

bilidad que la IFI para ciertas enfermedades, ya que, dependiendo de la combinación de autoantígenos utilizada, algunos aac relevantes como los antifibrilarina, antihistonas, antisintetasas o anti-membrana nuclear no se detectan. De hecho la mayoría de estos ensayos contiene sólo una pequeña proporción del espectro de autoantígenos diana en LES, lo que hace perder aproximadamente entre un 10% y un 35% de pacientes de LES, y una proporción aún mayor de EscS con al menos un autoanticuerpo clínicamente significativo. Muchos de estos “falsos negativos” revelan, cuando se realiza la IFI sobre estas muestras, aac frente a estructuras celulares asociados a determinadas EAIS, ya que las células HEP-2 contienen muchos más autoantígenos (aproximadamente 100-150), la mayoría de los cuales no están presentes en los ensayos en fase sólida. Por tanto, un resultado negativo en el cribado de aac por alguna de estas técnicas no debe ser interpretado como “negativo para todos los autoanticuerpos relevantes”, y si la sospecha clínica es fuerte y el método en fase sólida es negativo, es obligatorio realizar IFI (Agmon-Levin, 2014).

Debido a la significativa prevalencia de resultados “falsos negativos” en la determinación de ANAs en las nuevas plataformas, y a la insuficiente comunicación entre los laboratorios y los clínicos, hay cada vez mayor preocupación con respecto a la adopción unilateral de estos nuevos ensayos de cribado de alto rendimiento. Cuestiones sobre qué método debe usarse y la falta de estandarización de los nuevos tests llevaron al Colegio Americano de Reumatólogos a organizar un grupo de trabajo que llevara a la elaboración de unas guías de práctica clínica (Meroni y Schur, 2010). Como la IFI es el método de referencia para el cribado de ANA, al usar ensayos alternativos ha de tenerse en cuenta esta diferencia en la tasa de falsos negativos y falsos positivos de cada uno de estos métodos, y por ello hacer disponible al clínico la identidad del ensayo particular usado para generar el resultado (Agmon-Levin, 2014), teniendo en cuenta que no debe referirse a estas técnicas como “prueba de ANA” o “cribado de ANA”, ya que el término ANA está exclusivamente asociado a la IFI.

Anticuerpos específicos

El reconocimiento de los diferentes patrones de inmunofluorescencia nucleares y citoplásmicos en el test de IFI van a sugerir qué autoantígenos son los responsables de los mismos. Sin embargo, aunque se ha descrito una clara correlación entre los patrones IFI y la especificidad antigénica, esta asociación no es perfecta y ésta no puede deducirse sólo del patrón IFI; además se han informado desacuerdos entre los patrones de fluorescencia y otros métodos que detectan anticuerpos específicos. Por tanto es necesario realizar “tests reflejos” (es decir, tests para aac específicos) en relación con el patrón (Solomon, Kavanaugh y Schur, 2002; Agmon-Levin, 2014) a fin de confirmar la especificidad antigénica.

Estos aac van a ser detectados (y en su caso cuantificados) mediante QL, ELISA, FEIA, LIA o ALBIA, técnicas más sensibles y operativas que las tradicionales, tales

como inmunodifusión doble, contrainmunolectroforesis o hemaglutinación (Rönnelid, 2015). Por ejemplo si en una muestra se observa un patrón homogéneo, debe investigarse la existencia de anticuerpos anti-DNA nativo, anti-histonas y anti-nucleosomas; el primero y el tercero está asociado al LES, mientras que el segundo es un marcador de lupus inducido por fármacos. En la tabla 1 se encuentran los autoantígenos que deben ser investigados en cada uno de los patrones observados por IFI, junto con las posibles asociaciones clínicas.

Muchas de las EAIS tienen subgrupos clínicos, cada uno de ellas con manifestaciones clínicas, asociaciones a perfiles de autoanticuerpos y pronósticos diferentes (Wiik, 2005). Por citar algunos ejemplos, los anticuerpos anticentrómero están presentes en un subgrupo de EscS con afectación limitada e hipertensión pulmonar,

mientras que los anti-Scl70 están asociados a fibrosis pulmonar y a una EscS de mal pronóstico. Por tanto, estos aac son biomarcadores útiles para el diagnóstico y pronóstico de ciertos subgrupos clínicos que cursan con manifestaciones clínicas y afectaciones orgánicas particulares. Sin embargo, cuando se detecta alguno de ellos en ausencia de los criterios de clasificación o diagnósticos de estas enfermedades, surge la incertidumbre de asignar este diagnóstico o incluso dar este resultado al paciente. Esto está ligado al hecho de que está bien establecido que los ANA y algunos aac específicos de enfermedad puede anteceder el diagnóstico clínico de EAIS hasta 2 décadas (Conrad, 2007), y por tanto pueden servir de biomarcadores predictores. En ciertos casos, familiares de primer grado de pacientes con EAIS pueden mostrar elevado título de ANA, e in-

Tabla 1. Tests reflejos y asociaciones a enfermedades de los patrones de ANA por IFI

Patrón de ANA sobre Hep-2	Tests reflejos	Enfermedades
AC1-Homogéneo nuclear $\geq 1/160$	ENA, dsDNA, nucleosomas, histonas	LES, lupus por fármacos
AC2-Moteado fino denso	DFS70	Diagnóstico de exclusión?
AC3-Centrómero	CENP-B (si título bajo o no claro)	EscS
AC4-Moteado fino	SSA, SSB Ku Mi2, TIF1 γ	LES, LES neonatal, SSj Solapamiento MII
AC5-Moteado grueso	U1-RNP, Sm, RNA pol III	LES, EMTC
AC6-Puntos nucleares AC7-Puntos nucleares escasos	Sp100, NXP2 (P80-coilina)	CPB, MII LES, SSj
AC8-Nucleolar homogéneo AC9-Nucleolar moteado Scl-70 like (homog+nucleolar) AC10-Nucleolar granular	PM-Scl, Th/To Fibrilarina-U3RNP Scl70 (Topoisomerasa I) RNA pol I, NOR90	Síndr. Solapamiento, EscS EscS EscS EscS (difuso)
AC11-12-Membrana nuclear	Gp210, Láminas	CBP, LES, SSj
AC13-Pleomórfico	PCNA	No específico (¿LES?)
AC14-CENP-F	CENP-F	Neoplasia
AC15-Fibras citoplásmicas en haces	F-Actina	HAI
AC17-Otras fibras citoplásmicas	Vimentina, tropomiosina	No específicos
AC18-Cuerpos GW (lisosoma)	Varios antígenos	No específicos
AC19-Moteado fino citoplásmico	tRNA sintetasa (PL7, PL12), HGMR, SRP Ribosomal P	MI, EPI LES
AC20-Moteado fino citopl + puntos nucleares	Jo1	MI, EPI
AC21-Moteado grueso citopl.	Antimitocondriales (M2)	CBP
AC22-Golgi	Varios antígenos	-
AC24-AC27 (Aparato mitótico: centrosoma, huso acromático, NuMA, cuerpo medio)	Varios antígenos	No específicos de enfermedad

ENA: incluye Ro52/Ro60, La, U1RNP, Sm, Scl70, Jo1

En cursiva: aquellos antígenos para los que no se dispone de un test específico comercial o en los que no es necesaria la realización de un test reflejo.

cluso positividad a biomarcadores específicos de enfermedad (como anti-Sm, anti-DNA o anti-Ro) pero que rara vez terminarán desarrollando una EAIS (Fritzler, 2011). Con estos argumentos, antes de considerar un resultado como “falso positivo” se debe ser cauto y recomendar un seguimiento clínico (cada 6 meses o un año) para monitorizar la eventual aparición de signos y síntomas clínicos de la enfermedad en cuestión, teniendo en cuenta que el diagnóstico clínico a menudo sólo puede establecerse meses o años tras el seguimiento. En el lado contrario es igualmente importante considerar el impacto de los tests “falsos negativos”, que pueden llevar a retraso en diagnósticos y morbilidad innecesaria. Para asegurarse que los resultados alcanzan la máxima utilidad clínica es importante estudiar el rendimiento de cada ensayo como ayuda para el diagnóstico en las fases tempranas de la enfermedad, momento en el que el resultado serológico causa mayor impacto en el pronóstico y diagnóstico. Además se debe considerar la posibilidad que en un individuo concreto el perfil serológico y clínico pueda cambiar con el tiempo: un enfermo puede ser diagnosticado inicialmente de una EAIS concreta (por ejemplo, LES o EMTC), pero durante el seguimiento puede evolucionar a un cuadro clínico sugerente de otra entidad (AR o EscS, respectivamente). En este sentido, la interpretación apropiada de un resultado de aac positivo o negativo puede también ayudar a aclarar el diagnóstico y el pronóstico, para lo cual puede ser útil describir junto al resultado de los aac las enfermedades que con mayor frecuencia se asocian a cada uno de ellos.

La intensidad de la asociación de los aac con los subgrupos respectivos de enfermos autoinmunes puede variar de acuerdo con factores demográficos y genéticos, pero además depende en gran medida de los métodos diagnósticos que se usen. Las técnicas mencionadas al principio de este apartado tiene características operacionales diferentes, y la fuente y las características del autoantígeno usando en estos ensayos (recombinante frente a nativo, fragmento peptídico frente a molécula completa) pueden afectar a los resultados, por lo que no es raro encontrarse en un enfermo determinado resultados contradictorios cuando se usa más de una técnica. Por ello, los resultados en el límite de la positividad obtenidos mediante uno de los métodos deben ser confirmados mediante una segunda técnica reconocida independiente, para asegurar que sólo se informan resultados claramente positivos. Si aún persiste la duda, el laboratorio deberá añadir una nota al clínico avisando de que el resultado puede no ser suficiente para apoyar un diagnóstico y recomendar volver a determinar el aac con una nueva muestra en 1-3 meses. Por consiguiente para ayudar en la interpretación debe consignarse en el informe los puntos de corte, así como, si es posible, rangos de positividad leve, intermedia e intensa. En esta línea, si existe discrepancia entre métodos, sobre todo si hay una elevada sospecha clínica, se debería utilizar una tercera plataforma diagnóstica validada. Con la aparición de inmunoensayos cada vez más sensibles habrá que asegurarse que los puntos de corte se obtengan uti-

lizando como controles individuos sanos por un lado y enfermos de otras enfermedades comparables por otro. De hecho, tras años de repetidos intentos, queda aún pendiente estandarizar los ensayos de aac.

Por último, la introducción de nuevas tecnologías ha descubierto nuevas asociaciones clínicas de ciertos aac que se pensaban específicos de una determinada entidad, o por el contrario, ha permitido descartar asociaciones clínico-serológicas que se habían establecido con anterioridad. Por ejemplo, se pensaba que anti-PCNA era muy específico de LES, pero se ha mostrado que en realidad carece de asociaciones clínicas específicas. Estos aac deben informarse pero dejando claro en el informe que no se ha establecido aún ni su especificidad ni su valor diagnóstico. Por otra parte, la irrupción de ensayos multiplexados y arrays de antígenos emergentes proporcionarán en el futuro perfiles de aac más extensos en un paciente determinado que permitirán una clasificación más precisa de las entidades clínicas y un diagnóstico y tratamiento personalizados.

Anticuerpos específicos con ANA(-)

La IFI con Hep-2 se asocia a una práctica ausencia de resultados falsos negativos, y la determinación de anticuerpos específicos (incluyendo anticuerpos anti dsDNA, Sm, RNP, SSA, SSB, Scl-70, y centrómero) son normalmente negativas si el ANA es negativo (Yazdany et al, 2013). Por tanto, si un paciente tiene un resultado negativo en la prueba de ANA por IFI no está indicada en general una investigación de aac más avanzada (Kavanaugh et al, 2000), salvo que el paciente tenga signos clínicos claros de una enfermedad autoinmune reumática (Tozzoli et al, 2002) y exista por tanto una elevada sospecha pretest; de hecho no es excepcional la coexistencia de un ANA negativo por IFI y seropositividad para anticuerpos específicos por ensayos de fase sólida (como los anti-SSA/Ro). Por ejemplo, los anticuerpos anti-Jo1 en una sospecha clínica de MII, anti-ribosomal P en LES o anti-SSA/Ro en BCC, lupus neonatal, SSj o lupus cutáneo subagudo con frecuencia se asocian a un resultado negativo de ANA. Por ello, sobre todo cuando exista una elevada sospecha clínica, el laboratorio deberá garantizar que se atenderán las peticiones clínicas de aac específicos, sin importar el resultado de IFI (Agmon-Levin, 2014; Bossuyt, 2005) (tabla 2). Sin embargo, para evitar solicitudes indiscriminadas, la selección de aac debe estar orientada por la sospecha clínica (Yazdany et al, 2013), por lo que preferiblemente sólo especialistas podrán solicitar discrecionalmente estos aac con IFI negativa, para evitar derivaciones de enfermos no justificadas.

Anticuerpos específicos por enfermedad

En las tablas 3-6 figuran los anticuerpos relevantes en LES, Síndrome de Sjögren, Esclerosis Sistémica y MII (revisado en Didier et al, 2018), junto con sus características operacionales (sensibilidad y especificidad) en algunos de ellos, y los fenotipos clínicos que se asocian a cada aac.

La determinación de anticuerpos anti-dsDNA se realiza cuando hay una elevada sospecha de LES. Los resultados positivos obtenidos mediante métodos novedosos de fase sólida (QL, ELISA...) deben ser confirmados mediante técnicas clásicas (CLIFT o Farr), que ofrecen mayor especificidad. Sin embargo, si se observa discrepancia entre los resultados obtenidos por los distintos métodos, ambos deben ser informados, jun-

to con una explicación clara y una interpretación final que debe tener en consideración el escenario clínico y el patrón de ANA por IFI. En cuanto al seguimiento de los anti-dsDNA se debería usar un método cuantitativo (no CLIFT), por ejemplo, ELISA, Farr o QL, y es preferible que se realice por el mismo método en el mismo laboratorio con el que se proporcionó el resultado diagnóstico (Agmon-Levin, 2014).

Tabla 2. Hallazgos clínicos que justificarían un test de segundo nivel si ANA negativo o a bajo título ($\leq 1/160$)

Manifestación clínica	Tests reflejos
Sequedad oral u ocular persistente	SSA-Ro y SSB-La
Raynaud y/o fotosensibilidad, rash malar, leucopenia, artritis	dsDNA y ENA
Raynaud y ANA nucleolar a títulos $\geq 1/320$	PM-Scl, fibrilarina, Th/To, RNA polimerasa III
CPK muy elevado	ENA, anticuerpos asociados a miositis
Artritis persistente	Péptido citrulinado, factor reumatoide
ANA y anticuerpos asociados a LES (dsDNA, Sm, RNP, Ro60) e historia de trombosis o abortos de repetición	Anti-fosfolípidos (anti-cardiolipina, anti- β e glicoproteína I, anticoagulante lúpico)

ENA: incluye Ro52/Ro60, La, U1RNP, Sm, Scl70, Jo1

Tabla 3. Autoanticuerpos en LES

aac en LES	Prevalencia	Sensib.	Específic.	Fenotipo clínico
Anti-dsDNA	43-92%	8-54%	89-99%	Correlaciona con actividad de enfermedad
Anti-nucleosoma	59.8-61.9%	52-61%	87.5-95.7%	Correlaciona con actividad de enfermedad
Anti-Sm	15-55.5%	10-55%	98-100%	El aac más específico, a menudo asociado a anti-RNP
Anti-histona	50-81% >90% LIF	-	-	Lupus inducido por fármacos
Anti-C1q	4-60%	28%	92%	Asociado a glomerulonefritis
Anti-ribosomal P	12-60%	36%	97-100%	Manifestaciones neuropsiquiátricas
Anti-Ro/SSA	36-64%	-	-	Afectación cutánea. Bloqueo cardíaco congénito
Anti-La/SSB	8-33%	25.7%	96.7%	Afectación cutánea Bloqueo cardíaco congénito
Antifosfolípidos	29-46%	-	-	Endocarditis Liebmann-Sacks, trombosis, HTP

Tabla 4. Autoanticuerpos en Síndrome de Sjögren

aac	Prevalencia	Sensib.	Específic.	Fenotipo clínico
Anti-Ro52	33-71.1%	42%	100%	BCC
Anti-Ro60	33-71.1%	51%	98%	BCC, arritmias, prolongación QTc
Anti-La/SSB	23-47.8%	29%	99%	Junto a antiRo, mayor gravedad y riesgo de LNH
Anti-fodrina	98%	40%	80%	Útil en diagnóstico con anti-Ro y antiLa negativos

Tabla 5. Autoanticuerpos en Esclerosis Sistémica

aac	Prevalencia	Sensib.	Especific.	Fenotipo clínico	Superv. 10 años
Anti-Sc170 (topo I)	30.1-41.2%	43%	90%	EscS difusa, ILD	66%
Anti-centrómero	28.2-36-.9%	44%	93%	EscS limitada, HTP	93%
Anti-RNA pol III	3.8-19.4%	38%	94%	EscS difusa, crisis renales, ectasia vascular gástrica, neoplasia	38%
Anti-U1RNP	4.8-4.9%	-	-	EscS limitada, HTP, solapamiento LES, EMTC	-
Anti-U3RNP (fibrilarina)	1.4-8% 16-18.5 (afroam.)	12%	97%	EscS difusa, HTP	-
Anti-PM-Scl	3.1-13%	12.5%	96%	EscS limitada, solapamiento con MII, ILD, úlceras digitales	-
Anti-Ku	1.1-4.6%	-	-	EscS limitada, EPI, solapamiento con MII	-
Anti-Th/To	0.2-3.4%	-	-	EscS limitada, HTP Buen pronóstico	-
Anti-NOR90	6%	-	-	EscS limitada, EPI	-

Otros aac: antiRo52 (15-19%), anti-péptido citrulinado (10%, se asocia a artritis erosiva y EPI), histonas (afectación de órganos internos)
Se han descrito nuevos aac relacionados: U11/U12-RNP, eIF2B, y RuvBL1/2 (éste último en síndromes de solapamiento).

Tabla 6. Autoanticuerpos en polimiositis/dermatomiositis

Tipo de miositis	aac	Prevalencia	Fenotipo clínico
S. Antisintetasa*	Anti Jo1	70%	EPI
	PL7	10%	EPI. Mal pronóstico
	PL12	15	EPI precede a la miositis
	EJ, OJ, KS, ZO, HA	< 2%	-
Necrotizante	Anti-HGMCR	12-34%	Asociado a estatinas y a cáncer Buena respuesta a tratamiento Correlaciona con actividad
	Anti-SRP	18-24%	EPI, miopatía grave Mala respuesta a IS Correlaciona con actividad
Dermatomiositis	Anti-TIFy	13-38%	Cáncer (S: 78%; E: 89%; VPP: 58%; VPN: 95%)
	Anti-NXP2	17%	Cáncer. Calcinosis y atrofia en DM juvenil
	Anti-MDA5	10% (40% en asiáticos)	EPI, úlceras cutáneas, miositis leve Correlaciona con actividad. Mal pronóstico (50% mueren en 6 m)
	Anti-SAE	7-8%	Disfagia
	Anti-Mi2	18-35%	Buena respuesta a IS
Cuerpos de inclusión	Anti-CN1a	30%	

Se recomienda incluir en el perfil anti-Ku, anti-U1RNP y anti-PM-Scl si se sospecha un síndrome de solapamiento.

S: Sensibilidad; E: Especificidad. VPP. Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo

*En el síndrome antisintetasa, la frecuencia de IFI+ es sólo de un 30% por lo que en caso de sospecha aun con IFI- se deben determinar estos aac

En la EscS y MII existe una gran heterogeneidad fenotípica, y cada aac se asocia a un fenotipo clínico más o menos específico. En el caso de la MII, como se puede observar en la tabla 6, se han descrito hasta 4 tipos diferentes clínico-patológicos, que abarcan un espectro que va desde una afectación muscular aislada, a manifestaciones en varios órganos (EPI), pasando por síndromes de solapamiento con LES o EscS. Por su parte, la EscS puede manifestarse de forma difusa o localizada y puede afectar a varios órganos internos (pulmón, riñón, aparato digestivo, etc.).

Como última consideración en este apartado, salvo escasas excepciones (dsDNA y nucleosomas en LES y quizá los anti-MDA, SRP y HGMCR en MII) los aac no tienen valor en el seguimiento. En el resto de aac, una vez determinado un valor positivo, no es necesaria su repetición a lo largo del curso de la enfermedad.

DFS70

Aproximadamente el 20% de las muestras procedentes de individuos sanos son positivas para ANA, y la mayoría de ellas produce un patrón conocido como “moteado fino denso”, o AC2 según la nomenclatura estandarizada (Chan, 2015). Es por tanto un patrón muy frecuente y llega a ser predominante en la rutina del cribado de ANA por IFI en Hep-2. Está caracterizado por motas nucleares pequeñas distribuidas uniformemente por el núcleo y metafases positivas. Estos aac, dirigidos contra la proteína DFS70/LEDGF, ha sido hallado en individuos sanos positivos para ANA, pero no en EAIS ANA(+). También se encuentra en pacientes con varias entidades inflamatorias crónicas como cistitis intersticial, dermatitis atópica, y cáncer. Por tanto, no puede asumirse que todos los individuos cuyo suero contiene anti-DFS70 o muestran un patrón AC-2 en IFI son normales (Mariz, 2011). Como el uso primario de la prueba ANA en Hep-2 es servir de

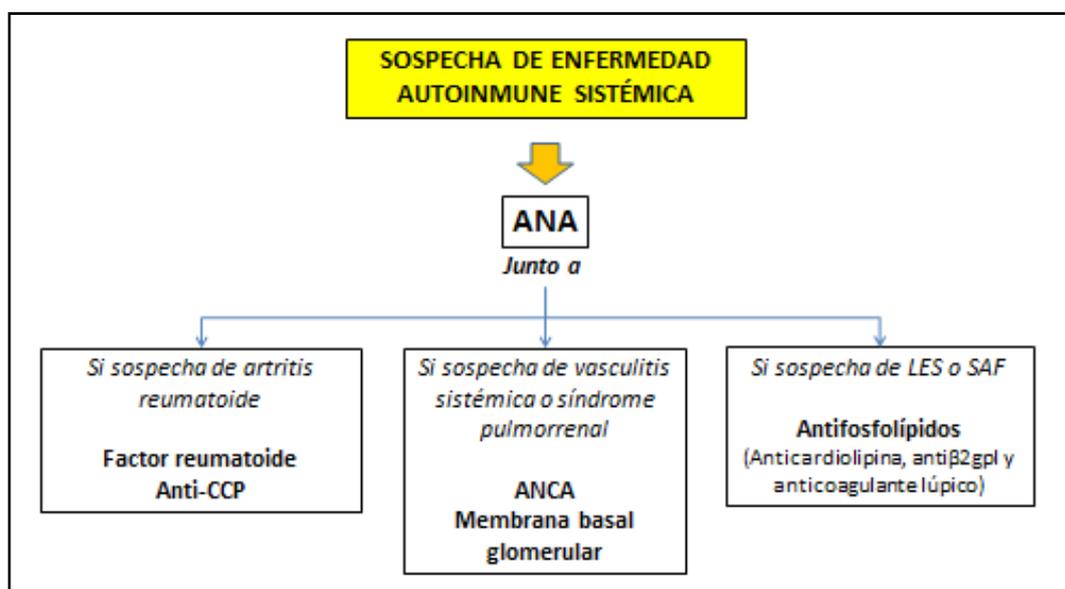
cribado de EAIS, la incorporación de este aac en el algoritmo diagnóstico tendría valor clínico, llegando incluso a convertirse en un dato central en el manejo de pacientes en los que se sospecha EAIS pero sin evidencia clínica concluyente (Mahler et al, 2019), ya que informar un resultado positivo a anti-DFS70 reduce significativamente la especificidad y valor predictivo positivo del test; es decir, sugiere que los anticuerpos anti-DFS70 puede usarse para descartar el diagnóstico de EAIS (Fritzler, 2014). Por lo tanto, investigación de anti-DFS70 por inmunoensayos específicos podría convertirse en un componente importante en el estudio de aac.

Existen dos métodos que posibilitan la detección de anti-DFS70 en un solo paso en el cribado de ANA por IFI sobre células Hep-2, usando protocolos modificados de la técnica estándar; ello permite evitar investigaciones posteriores (adsorción por Hep-2 y Hep-2 knock-out). Ambos métodos facilitan la interpretación cuando coexiste el patrón AC-2 con otro patrón. Si no se resuelve la incertidumbre en el nivel de cribado, se deben detectar específicamente los anticuerpos anti-DFS70 tras la exclusión de anticuerpos específicos (como los ENA) en muestras con un patrón AC2.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA ANA

Ante la sospecha de una enfermedad autoinmune sistémica debemos incluir en el proceso diagnóstico la solicitud de ANA (ver Figura 1). En caso de que la sospecha esté orientada hacia una AR, vasculitis sistémica o SAF incluiremos en el estudio perfiles más específicos de anticuerpos (figura 1).

Figura 1. Solicitud de anticuerpos ante una sospecha de EAIS

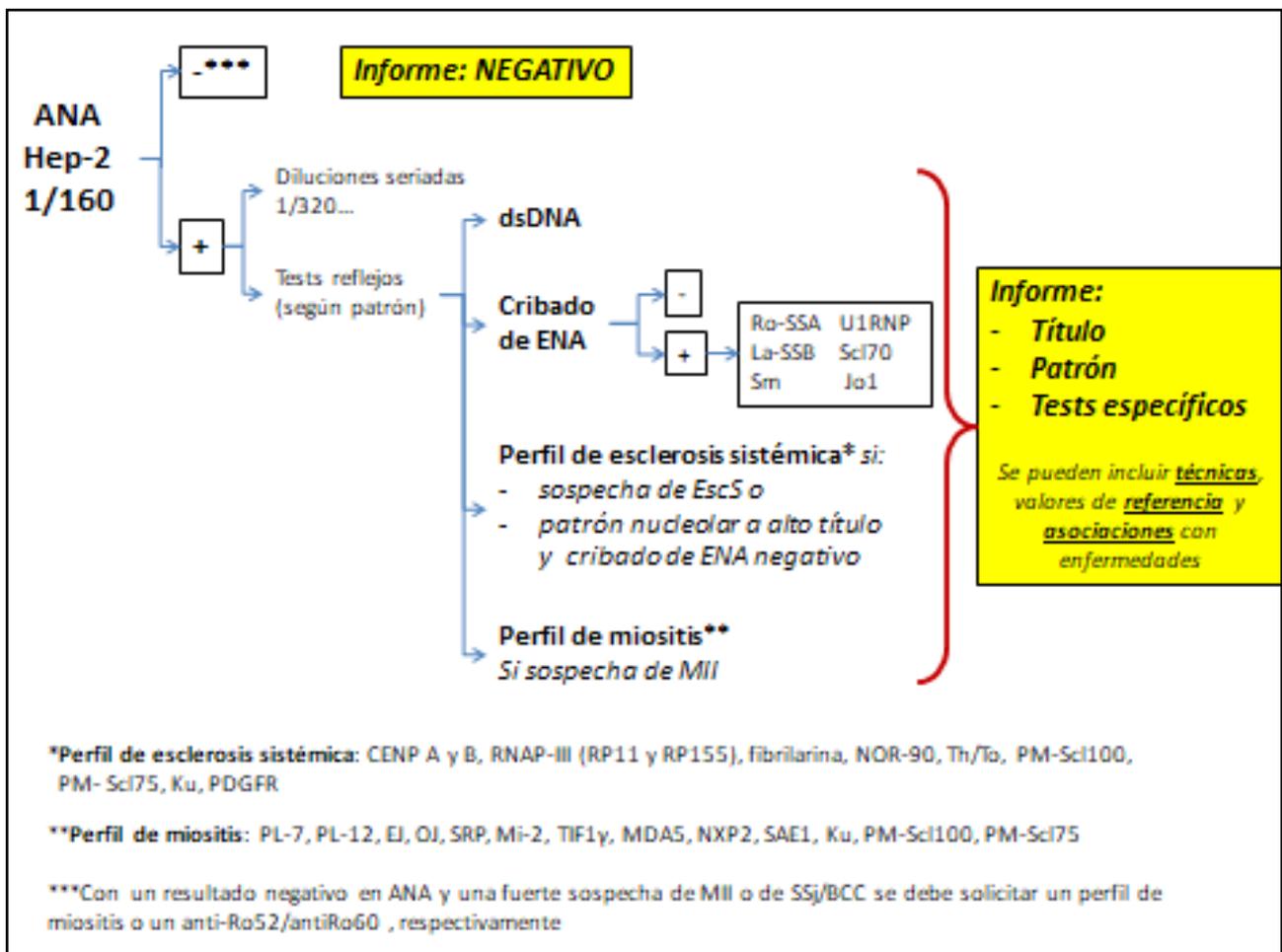


Para la determinación de los ANA seguiremos el siguiente algoritmo (figura 2). En primer lugar realizaremos un ANA por IFI sobre Hep-2, con una dilución inicial de 1/160 que es la que corresponde a una especificidad de más de un 95%, es decir, percentil 95 de controles sanos (Tan, 1997; Agmon-Levin, 2014). Si el resultado es positivo, y dependiendo de la intensidad de la fluorescencia se puede realizar un segundo test con una dilución 1/320 (x2) o 1/640 (x4), para titular el suero, y en paralelo se determina la especificidad antigénica mediante otras técnicas (QL, ELISA, FEIA, etc.). Para la IFI se debe informar la técnica utilizada, la dilución límite estimada y el patrón de fluorescencia. Para la determinación de anticuerpos específicos se debe incluir, además del resultado, el

método o métodos utilizados, los valores de referencia y opcionalmente, las asociaciones clínicas.

Es necesario realizar algunas consideraciones. La sensibilidad de los ANA por IFI para EAIS no es perfecta y un resultado negativo a una dilución de 1/160 no excluye enfermedad autoinmune ni la presencia de aac. Por ello, muchos laboratorios comienzan por una dilución a 1/80, lo cual puede rescatar algunos enfermos, pero en cambio introduce muchos falsos positivos. Además, tal y como se expuso en un apartado anterior, con un resultado negativo en IFI y ante una fuerte sospecha clínica de enfermedad autoinmune, sobre todo MII o SSj, se debe realizar un ensayo específico que incluya un conjunto de autoantígenos relevantes para la sospecha clínica.

Figura 2. algoritmo diagnóstico de los ANA



Por otra parte, en contra de lo que antes se aceptaba como norma general, hay amplia evidencia que ANA a bajo título puede ser significativa. La experiencia muestra además que títulos por encima el umbral

de cribado de 1:80 o 1:160 no son relevantes para el diagnóstico o actividad de la enfermedad (Fritzler, 2011). Por tanto, la titulación a dilución límite no parece ser un parámetro crítico en el diagnóstico.

ANTICUERPOS RELACIONADOS CON LA ARTRITIS REUMATOIDE

La AR es la enfermedad inflamatoria articular más frecuente. El FR es uno de los parámetros diagnósticos de los criterios de clasificación de EULAR y ACR. Los aac que se asocian a FR vienen descritos en la tabla 7 (adaptado de Didier, 2018).

Los valores de FR y ACPA entre uno y tres veces el límite superior de la normalidad se designan “débil”,

mientras que valores superiores a tres veces se consideran “intensos”, cuya presencia incrementa la probabilidad de un diagnóstico positivo. Sin embargo no en todos los enfermos de AR aparecen aac, por lo que se han clasificado en dos grupos denominados “seropositivo” (cuando aparecen aac) y “seronegativo”.

Se ha observado que la concentración de FR y ACPA se correlacionan con la actividad de la AR, por lo que, además de su valor diagnóstico, pueden utilizarse para su seguimiento.

Tabla 7. Autoanticuerpos en artritis reumatoide

aac	Prevalencia	Sensib.	Especific.	Fenotipo clínico
ANA	20%	-	-	No útil en diagnóstico Predice mala respuesta a infliximab y desarrollo de lupus inducido
Factor reumatoide	50-70%	-	50-95%*	Asociado a actividad de la enfermedad
ACPA	60-70%	-	95%	Asociado a actividad de la enfermedad Artritis erosiva Predice reacciones infusionales a tratamientos por biológicos no-antiTNF

*La especificidad del FR para el diagnóstico de AR es elevada cuando están afectadas las articulaciones y reducida en caso contrario

**ACPA incluye todos los anticuerpos anti-péptidos citrulinados, tanto cíclicos como lineales.

ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILO

Estos aac son marcadores de diagnóstico de vasculitis de pequeño vaso (granulomatosis con poliangéitís/GPA y poliangéitís microscópica/PAM). En la tabla 8 se detallan los rasgos clínicos que indican la realización de estos aac, para cuya determinación se seguirá el algoritmo descrito en la figura 3, según el consenso internacional de 1999 (Savige et al, 1999). Este algoritmo incluye un primer paso de IFI sobre neutrófilos humanos, seguido, en caso de un resultado positivo, de la determinación de anticuerpos anti-MPO (que se asocia a un patrón perinuclear) y anti-PR3 (que da un patrón citoplasmático).

Sin embargo, en un gran estudio multicéntrico llevado a cabo por el Grupo Europeo de Estudio de Vasculitis en 2016 (Damoiseaux et al, 2017) la IFI sobre neutrófilos humanos mostró gran variabilidad entre diferentes métodos, mientras que el rendimiento diagnóstico de los inmunoensayos específicos de antígeno (anti-MPO y anti-PR3) supera al de la IFI. Esto se debe al perfeccionamiento de dichos inmunoensayos específicos y a la aparición de nuevas plataformas de fase sólida, como la QL, FEIA o ALBIA (Csernok y Moosig 2014). A raíz de

este estudio se ha constatado un acuerdo cada vez más extendido de que estos inmunoensayos son el método de cribado preferido para el diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA (VAA), y han sido propuestos como métodos primario de cribado (Bossuyt et al, 2017). No obstante, esta propuesta deberá ser evaluada en estudios prospectivos para que adquiera validez general.

Una limitación de esta propuesta es que no aplica cuando la determinación de ANCA se emplea como adjunto al diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), hepatopatía autoinmune o autoinmunidad inducido por fármacos. La primera se asocia a un patrón de inmunofluorescencia especial llamado “atípico” o X-ANCA. Asimismo, hay que tener en cuenta que ciertas infecciones (endocarditis bacteriana) pueden mimetizar clínicamente a la vasculitis asociada a ANCA, e incluso pueden desarrollar ANCAs, anti-MPO y/o anti-PR3. Por tanto, ante un resultado positivo deben descartarse infecciones como endocarditis, tuberculosis, hepatitis C o malaria antes de establecer un diagnóstico de VAA, lo cual llevaría a comenzar una terapia inmunosupresora, que en estos contextos sería devastadora. También es recomendable investigar la ingesta de fármacos y drogas, puesto que algunos como la hidralazina, propiltiouracilo, minociclina, o cocaína adulterada con levamisol pueden causar formas secundarias de VAA (Bossuyt et

al, 2017). En todos estos casos la especificidad antigénica no se restringe a MPO o PR3, ya que se han detectado también anticuerpos frente a elastasa, lactoferrina, BPI, etc.

Por todo esto, independientemente de la estrategia utilizada para la determinación de ANCA, un resultado positivo en estas determinaciones no es diagnóstico por sí mismo de VAA, aunque sí representa una contribución muy importante. Por otra parte, un diagnóstico de VAA no puede excluirse basándose solamente en un resultado negativo de anti-MPO o anti-PR3.

La actividad de la vasculitis se correlaciona con la concentración de anticuerpos anti-MPO o anti-PR3, por lo que pueden utilizarse para monitorizar la evolución de la enfermedad.

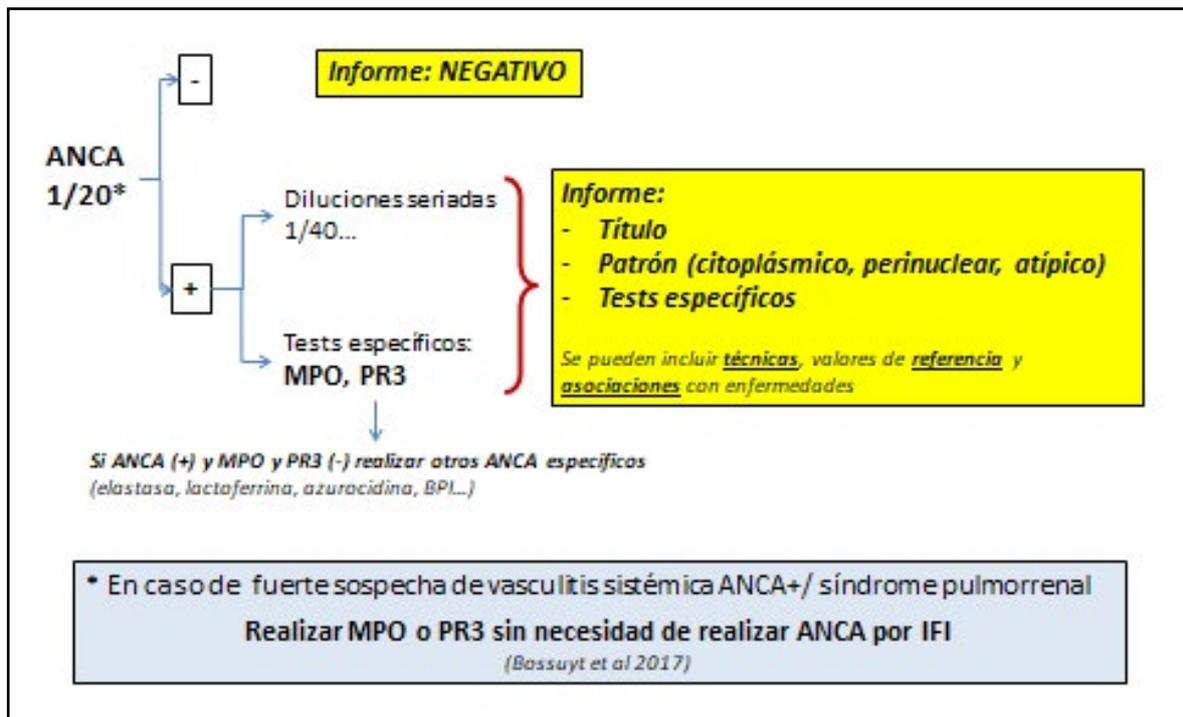
Por último, se ha sugerido aplicar cocientes de verosimilitud sobre intervalos de resultados, en lugar de evaluar el resultado de forma binaria (positivo/negativo). Esto mejoraría la interpretación clínica de los ANCA, aunque para ello se requiere conocer la probabilidad pretest (Vermeersch, 2009).

Tabla 8. Indicaciones clínicas para la determinación de ANCA*

Glomerulonefritis, especialmente rápidamente progresiva
Hemorragia pulmonar, especialmente síndrome pulmonarrenal
Vasculitis cutánea con rasgos sistémicos
Múltiples nódulos pulmonares
Enfermedad destructiva crónica de las vías aéreas superiores
Sinusitis u otitis de larga duración
Estenosis traqueal subglótica
Mononeuritis múltiple o neuropatía periférica
Masa retroorbitaria
Escleritis

*Tomado de Savige, 1999 y Bossuyt et al, 2017

Figura 3. Algoritmo de estudio de ANCA



ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

El síndrome antifosfolípídico (SAF) es una trombofilia adquirida mediada por autoanticuerpos dirigidos contra proteínas plasmáticas que unen fosfolípidos. Los criterios de clasificación de Sapporo del SAF se establecieron en 2000 y se revisaron sustancialmente en

2006 (Miyakis et al, 2006; tabla 9). El diagnóstico requiere la combinación de al menos un criterio de laboratorio (presencia de un APL) con un criterio clínico.

Además del SAF primario, el 29–46% de los pacientes de LES presentan un SAF de forma concomitante. Por tanto, cuando hay sospecha de SAF en el contexto de un LES se deben incluir los APL en la batería de pruebas propias del LES (ANA, anti-dsDNA, etc.).

Se acepta unánimemente que el AL es el predictor más importante de trombosis, aunque el riesgo de trombosis vascular y morbilidad obstétrica se incrementa con el título de anticuerpos y el número de tests APL positivos; el riesgo es particularmente elevado en individuos con triple positividad APL (Linnemann, 2018).

Se debe tener en cuenta que el AL sólo puede realizarse tras retirar los tratamientos anticoagulantes, ya que éstos modifican potencialmente los tests de coagulación. En cambio, los ACL y anti-b2gpl no se ven afectados.

Se han propuesto otros APL que identifican pacientes con SAF que presentan un riesgo elevado de eventos

tromboembólicos. Destacan los anticuerpos contra el dominio I de b2gpl y los anticuerpos frente al complejo fosfatidilserina/protrombina (aPT/PS), pero aún no están incluidos en los criterios diagnósticos de SAF.

Una herramienta útil para estimar el riesgo individual de trombosis y pérdidas fetales en pacientes con LES que son positivos para APL es el “Global APS Score” (GAPSS, tabla 10) Sciascia, 2013), el cual ha sido validado también para SAF primario y en pacientes con otras enfermedades sistémicas. Se ha desarrollado un modelo ajustado (aGAPSS) que excluye los aPT/PS, ya que éstos no se realizan en muchos laboratorios (Fernández-Mosterín et al, 2017).

Tabla 9. Criterios de clasificación de Sapporo revisados para definir SAF*

Criterios Clínicos	
Trombosis vascular	Uno o más episodios de trombosis arterial, venosa o de pequeño vaso en cualquier ubicación, que debe ser confirmado por criterios objetivos (imagen o histopatología), sin inflamación en la pared vascular
Morbilidad obstétrica	a) Una o más muertes inexplicables de fetos morfológicamente normales en semana ≥ 10 b) Una o más muertes prematuras de neonatos morfológicamente normales antes de la semana 34 por eclampsia, preeclampsia grave o insuficiencia placentaria reconocida c) Tres o más abortos espontáneos consecutivos antes de la semana 10, excluyendo anomalías anatómicas y hormonales maternas y anomalías cromosómicas maternas y paternas
Criterios de Laboratorio	
Anticoagulante lúpico	Presente en plasma, en dos o más ocasiones, al menos separados 12 semanas. Se determinará mediante prolongación del tiempo de coagulación dependiente de fosfolípido usando al menos dos métodos distintos (por ejemplo dRVVT, aPTT lupus-sensible)
Anticuerpos anticardiolipina	IgG y/o IgM en suero o plasma, a títulos medios o altos (≥ 40 GPL o MPL, o mayor al percentil 99) en dos o más ocasiones separadas al menos por 12 semanas, por ELISA
Anticuerpos anti-beta2-glicoproteína I	Isotipo IgG o IgM en suero o plasma, a concentraciones mayores al percentil 99 en dos o más ocasiones separadas al menos 12 semanas, por ELISA

*Adaptado de Miyakis et al, 2006

Tabla 10. Global APS Score (GAPSS) para valoración de riesgo trombótico.

Ítem	Puntuación
Anti-Cardiolipina IgG/IgM	5
Anti-beta-2 glicoproteína I	4
Anticoagulante lúpico	4
Anti-fosfatidilserina/Protrombina**	3
Hiperlipidemia	3
Hipertensión arterial	1

*Adaptado de Sciascia et al, 2013

** Este ítem desaparece en el aGAPSS (Fernández-Mosterín et al, 2017)

CONCLUSIONES

Muchos laboratorios usan un algoritmo para la investigación de ANA que incluye un test de cribado rápido y barato (la IFI) seguida de tests más específicos (LIA, ALBIA, ELISA) como aproximación a un cribado basado en la evidencia de aac séricos. Esto sirve a dos propósitos: a) como punto de partida para tests específicos de autoantígeno si hay un resultado positivo, y b) en caso de negatividad, se elimina la necesidad de realizar más pruebas, salvo que una evidencia clínica convincente obligue a realizar tests más específicos. Esto es debido a que, aunque muchos aac pueden quedar identificados de forma precisa mediante la IFI, la sensibilidad de esta técnica no es del 100% y por tanto existen “falsos negativos”.

La información proporcionada por los aac específicos, en combinación con otros biomarcadores (genómica, perfil de citoquinas, metabólica, transcrip-tómica) puede ser valiosa para un diagnóstico más

temprano y preciso e intervenciones más efectivas y personalizadas. Por otra parte, ciertos aac se correlacionan con la actividad de la enfermedad y/o afectación de órganos específicos, por lo que su detección y en su caso seguimiento pueden constituir una herramienta muy útil en el manejo a largo plazo de estas enfermedades

En este contexto, la creciente complejidad en el diagnóstico de las EAIS deberían inducir al clínico a conocer las características de funcionamiento de cada test (sus ventajas y limitaciones) y trabajar en colaboración estrecha con el laboratorio de autoinmunidad, para aprovechar al máximo la utilidad clínica de la detección de aac, evitar malas interpretaciones, diagnósticos incorrectos y tratamientos potencialmente dañinos. El objetivo final sería personalizar el tratamiento de acuerdo con la enfermedad y el aac identificado, y para ello la elección del tipo de aac a testar debería ser cuidadosamente evaluado de acuerdo con el contexto clínico de cada paciente.

GLOSARIO

- **aac**: Autoanticuerpos
- **ACL**: Anticuerpos anticardiolipina
- **ACPA**: Anticuerpos anti-péptidos citrulinados
- **ACR**: Colegio Americano de Reumatólogos
- **AIJ**: Artritis idiopática juvenil
- **AL**: Anticoagulante lúpico
- **ALBIA**: Addressable laser bead immunoassay
- **ANA**: Anticuerpos antinucleares
- **ANCA**: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo
- **APL**: Anticuerpos antifosfolipídicos
- **aPTT**: Tiempo de tromboplastina parcial activada
- **AR**: Artritis reumatoide
- **b2gpl**: Beta-2 glicoproteína I
- **BCC**: Bloqueo cardíaco congénito
- **CBP**: Colangitis biliar primaria
- **CCP**: Péptido cíclico citrulinado
- **CLIFT**: Prueba de inmunofluorescencia por Crithidia Lucillae
- **DM**: Dermatomiositis
- **dRVVT**: Tiempo de veneno de víbora de Russell diluido
- **dsDNA**: Ácido desoxirribonucleico de doble cadena
- **EAIS**: Enfermedades autoinmunes sistémicas
- **EFS**: Ensayo en fase sólida
- **EII**: Enfermedad inflamatoria intestinal
- **ELISA**: Enzimoimmunoensayo sobre placa
- **EMTC**: Enfermedad mixta de tejido conectivo
- **EPI**: Enfermedad pulmonar intersticial
- **EscS**: Esclerosis sistémica
- **FEIA**: Fluoroenzimoimmunoensayo
- **GPA**: Granulomatosis con poliangeítis
- **HAI**: Hepatitis autoinmune
- **HTP**: Hipertensión pulmonar
- **IFI**: Inmunofluorescencia indirecta
- **IS**: inmunosupresores
- **LES**: Lupus eritematoso sistémico
- **LIA**: Inmunoensayo en línea
- **LIF**: Lupus inducido por fármacos
- **LNH**: Linfoma no Hodgkin
- **MAA**: Anticuerpos asociados a la miositis
- **MII**: Miopatía inflamatoria idiopática
- **MPO**: Mieloperoxidasa
- **MSA**: Anticuerpos específicos de miositis
- **PAM**: Poliangeítis microscópica
- **PR3**: Proteínasa 3
- **QL**: Quimioluminiscencia
- **SAF**: Síndrome antifosfolipídico
- **SSj**: Síndrome de Sjögren
- **VAA**: Vasculitis asociada a ANCA

BIBLIOGRAFÍA

- Agmon-Levin N et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:17–23. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203863.
- American College of Rheumatology (ACR): Position statements on Methodology of Testing Antinuclear Antibodies - 8/2015. Disponible en: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Methodology%20of%20Testing%20Antinuclear%20Antibodies%20Position%20Statement.pdf>
- Bossuyt X, Luyckx A. Antibodies to Extractable Nuclear Antigens in Antinuclear Antibody–Negative Samples. *Clin Chem* 2005; 51:2426–7; doi:10.1373/clinchem.2005.058552
- Bossuyt X et al. Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017, 13:683–692. doi: 10.1038/nrrheum.2017.140
- Chan EKL et al. Report of the first international consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody HEp-2 cell patterns 2014–2015. *Front Immunol*, 2015; 6:412. doi: 10.3389/fimmu.2015.00412
- Conrad K, Schlösser W, Fritzler MJ (2007) The predictive relevance of autoantibodies. In: Conrad K, Chan EKL, Fritzler MJ, Sack U, Shoenfeld Y, et al., editors. *From Etiopathogenesis to the Prediction of Autoimmune Diseases: Relevance of Autoantibodies*. Langerich, Germany: Pabst Scientific Publishers. pp. 16–31
- Csernok E, Moosig F. Current and emerging techniques for ANCA detection in vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*, 2014; 10: 494–501. doi: 10.1038/nrrheum.2014.78
- Damoiseaux, J. et al. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. *Ann Rheum Dis*, 2017; 76: 647–653. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209507
- Didier K et al. Autoantibodies associated with connective tissue diseases: what meaning for clinicians. *Front Immunol*. 2018;9:541. doi: 10.3389/fimmu.2018.00541
- Fernandez Mosterin N et al. Independent validation of the adjusted GAPSS: role of thrombotic risk assessment in the real-life setting. *Lupus*. 2017;26:1328–32. doi: 10.1177/0961203317703493
- Fritzler MJ. The antinuclear antibody test: last or lasting gasp? *Arthritis Rheum* 2011;63:19–22. doi: 10.1002/art.30078
- Fritzler MJ. Autoantibody Assays: Performance, Interpretation, and Standardization. En “The autoimmune diseases”. Rose NR, Mackay IR, Ed. Elsevier 2014. Pág. 1161–1175
- Kavanaugh A et al. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2000;124:71–81. doi: 10.1043/0003-9985(2000)124<0071:GFCUOT>2.0.CO;2
- ICAP (International consensus on ANA patterns). <https://www.anapatterns.org>
- Li QZ, et al. Risk factors for ANA positivity in healthy persons. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R38. doi: 10.1186/ar3271
- Linnemann B. Antiphospholipid síndrome – an update. *Vasa* 2018; 47:451–464. doi: 10.1024/0301-1526/a000723
- Mahler M et al. Current concepts and future directions for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *J Immunol Res* 2014; 2014:315179. doi: 10.1155/2014/315179
- Mahler M et al. Anti-DFS70 antibodies: an update on our current understanding and their clinical usefulness. *Exp Rev Clin Immunol* 2019;15:241–250. doi: 10.1080/1744666X.2019.1562903
- Mariz HA et al. Pattern on the antinuclear antibody–HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody–positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2011;64:191–200. doi: 10.1002/art.30084
- Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:1420–1422. doi: 10.1136/ard.2009.127100.
- Miyakis et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295–306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
- Op De Beeck K et al. Detection of antinuclear antibodies by indirect immunofluorescence and by solid phase assay. *Autoimmun Rev* 2011;10:801–8. doi: 10.1016/j.autrev.2011.06.005
- Pisetsky DS: Antinuclear antibody testing - misunderstood or misbegotten? *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13:495–502. doi: 10.1038/nrrheum.2017.74
- J, The Choice of Laboratory Methodology Influences Autoantibody Test Results. *Front Immunol*. 2015; 6: 392. doi: 10.3389/fimmu.2015.00392
- Savige, J. et al. International consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999;111: 507–513. doi:10.1093/ajcp/111.4.507
- Sciascia S et al. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology*. 2013;52:1397–403. doi: 10.1093/rheumatology/kes388
- Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum* 2002;47:434–44. doi: 10.1002/art.10561
- Tan EM, et al. Range of antinuclear antibodies in “healthy” individuals. *Arthritis Rheum* 1997;40:1601–11. doi: 10.1002/1529-0131(199709)40:9<1601::AID-ART9>3.0.CO;2-T
- T—ozzoli R et al. Guidelines for the laboratory use of autoantibody tests in the diagnosis and monitoring of autoimmune rheumatic diseases. *Am. J. Clin. Pathol*. 2002;117:316–324. doi: 10.1309/Y5VF-C3DM-L8XV-U053
- Vermeersch, P., Blockmans, D. & Bossuyt, X. Use of likelihood ratios can improve the clinical usefulness of enzyme immunoassays for the diagnosis of small-vessel vasculitis. *Clin Chem*, 2009; 55: 1886–1888. doi: 10.1373/clinchem.2009.130583
- Wiik AS (2005). Anti-nuclear autoantibodies: clinical utility for diagnosis, prognosis, monitoring, and planning of treatment strategy in systemic immunoinflammatory diseases. *Scand J Rheumatol* 34: 260–268. doi:10.1080/03009740500202664
- Yazdany J et al. Choosing wisely: the American College of Rheumatology’s Top 5 list of things physicians and patients should question. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2013;65:329–339. doi: 10.1002/acr.21930



Norberto Ortego Centeno¹

José Luis Callejas Rubio²

¹Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

²Departamento de Medicina. Universidad de Granada.

MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

INTRODUCCIÓN

En la mayoría de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) aparecerá alguna afectación extraintestinal en algún momento de su evolución. Pueden ser de dos tipos:

- 1. Manifestaciones extraintestinales (MEI).** Aunque prácticamente pueden afectar a cualquier órgano o sistema, lo hacen con más frecuencia en articulaciones (tanto centrales como periféricas), piel, ojos y sistema hepatobiliar.
- 2. Complicaciones extraintestinales.** Se trata de complicaciones de la propia EII que se expresan fuera del tracto intestinal: malabsorción, osteoporosis, neuropatías, litiasis, etc.

En este capítulo nos centraremos en las MEI, que afectan, según las series, al 25-50% de los pacientes que, con frecuencia, presentan más de una, y que pueden aparecer de forma sincrónica o metacrónica. Aproximadamente en 1 de cada 4 aparecerá una MEI antes que la propia EII (0-25 meses). El resto de las MEI aparecen después de la EII con una mediana de 92 meses. La probabilidad de desarrollar una MEI aumenta con la duración de la enfermedad y en los pacientes con EC. Las uveítis son más frecuentes en las mujeres y la espondilitis y colangitis esclerosante en hombres. En la Tabla 1 se recogen las principales MEI que se han publicado asociadas a la EII.

MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

Los síntomas musculoesqueléticos (articulares, periarticulares, musculares y fibromialgia) son las MEI más frecuentes. Las cifras relacionadas con su prevalencia varían mucho entre las diferentes series (16-46%). Son una importante causa de discapacidad.

Lo primero que hay que dejar claro es que las artralgias son más frecuentes que la artritis propiamente dicha y es importante diferenciar porque el tratamiento será radicalmente distinto. En cuanto a la clasificación de la artritis hay una cierta confusión porque desde el punto de vista de la gastroenterología se ha hecho una distinción entre el tipo 1, el tipo 2 y la afectación axial, mientras que desde el punto de vista de la reumatología la artropatía relacionada con la EII se considera que forma parte de un grupo de artritis inflamatorias conocido como espondiloartropatías seronegativas o espondiloartritis (SpA), que también incluye la espondilitis anquilosante idiopática (AS), artritis reactiva (ReA), artritis psoriásica (PsA), un subgrupo de artritis crónica juvenil y las espondiloartropatías indiferenciadas; todas ellas clasificadas en base a la presencia de artritis periférica (asimétrica y de predominio en extremidades inferiores) y/o afectación inflamatoria de la columna vertebral en ausencia de factor reumatoide. No existen unos criterios validados para el diagnóstico de la SpA asociada a EII. En la práctica se utilizan los criterios de la ESSG (European SpondiloArthropathy Study Group), o la ASAS (Assesment of SpondiloArthritis International Society) (Tabla 2). Traducido a la práctica implica la presencia de dolor axial inflamatorio o artritis periférica (de predominio en extremidades inferiores) en pacientes con EII.

Espondiloartropatía relacionada con la EII.

En un tercio de los pacientes los síntomas articulares preceden a los digestivos, sobre todo en los pacientes B-27 (+), lo hace después en uno de cada 4 y en el resto aparecen de forma simultánea. Según la presentación clínica es útil la clasificación en formas axiales y periféricas, aunque en ocasiones coexisten. Con frecuencia estos pacientes presentan otras MEI. Se han relacionado con la aparición de la SpA: actividad inflamatoria, tabaquismo, extensión de la EII, apendicectomía y presencia de otras MEI. En el caso de la colitis ulcerosa (CU) los pacientes con proctitis ulcerosa tienen menos riesgo de desarrollar SpA que los pacientes con colitis izquierda o extensa; en el caso de la enfermedad de Crohn (EC) la afectación ileal confiere menos riesgo de desarrollar SpA que la afectación colónica.

Tabla 1. Principales manifestaciones extraintestinales que se han publicado asociadas a la EII

Musculoesqueléticas <ul style="list-style-type: none"> • Artritis periférica • Espondilitis anquilosante • Artritis reumatoide • Enfermedad de Still • Síndrome SAPHO 	Hepatobiliares <ul style="list-style-type: none"> • Colangitis esclerosante primaria • Colelitiasis • Hepatitis autoinmune • Colangitis biliar primaria • Pancreatitis
Mucocutáneas <ul style="list-style-type: none"> • Eritema nudoso • Dermatitis neutrofilica • Enfermedad de Crohn metastásica • Psoriasis 	Cardiológicas <ul style="list-style-type: none"> • Pleuropericarditis • Endocarditis • Miocarditis • Tromboembolismo
Oculares <ul style="list-style-type: none"> • Conjuntivitis • Uveítis • Epiescleritis/escleritis • Síndrome sicca 	Hematológicas <ul style="list-style-type: none"> • Anemia (déficit B12) • Anemia de enfermedad crónica • Anemia hemolítica
Neurológicas <ul style="list-style-type: none"> • Neuropatía periférica • Enfermedad desmielinizante • Hipoacusia neurosensorial 	Renales <ul style="list-style-type: none"> • Nefrolitiasis • Glomerulonefritis • Amiloidosis renal
Broncopulmonares <ul style="list-style-type: none"> • Bronquitis crónica con bronquiectasias • Alveolitis fibrosante • Enfermedad pulmonar intrersticial • Obstrucción traqueal 	

1. Artritis periférica (SpA-p)

La SpA periférica (SpA-p) es la forma más prevalente; cursa con artritis, dactilitis o entesitis. Tiene una prevalencia de 5-30%. Se asocia menos frecuentemente a HLA-B27. Es más frecuente en la EC, sobre todo si afecta a colon, y en mujeres. Clásicamente se ha clasificado en dos grupos, en función de la distribución articular y la historia natural, aunque con frecuencia no hay una línea separadora tan clara:

- La clásicamente denominada tipo 1 afecta aproximadamente al 5% de los pacientes, se caracteriza por ser oligoarticular o pauciarticular, es decir que afecta a 4 o menos articulaciones, principalmente grandes articulaciones que soportan peso de las extremidades inferiores (tobillos, rodillas y caderas), pero también muñecas, codos y hombros. Los síntomas articulares son generalmente agudos y auto-limitados (menos de 10 semanas), no dejan daño permanente en las articulaciones, y generalmente

ocurre durante las exacerbaciones de la EII, pero también pueden presentarse antes del inicio de la misma. Tiene un carácter migratorio. En un 10% de los casos tiene un curso crónico.

- La artritis periférica tipo 2 afecta al 3-4% de los pacientes. Se caracteriza por ser poliarticular, es decir, afectar a cinco o más articulaciones. Tiene una distribución simétrica, y afecta predominantemente a las pequeñas articulaciones de los miembros superiores, especialmente las articulaciones metacarpofalángicas. Más infrecuentemente a las interfalángicas proximales, metatarsofalángicas y rodillas entre otras. Los síntomas persisten durante meses o años y su curso es independiente de la actividad de EII.
- Ambos tipos están asociados a la presencia de uveítis y el tipo 1 a eritema nudoso.

2. Afectación axial (SpA-Ax)

El síntoma de alerta es la presencia de dolor de espalda inflamatorio: rigidez y dolor en la espalda y/o las nalgas en la mañana o después del descanso. La rigidez y el dolor asociado, a menudo se alivian con el ejercicio y con AINEs. Los síntomas pueden preceder al desarrollo de la EII. En general se considera que no guarda relación con la actividad intestinal.

La prevalencia de sacroileítis en pacientes con EII varía ampliamente entre los diferentes estudios. Según un reciente metanálisis (Journal of Crohn's and Colitis, 2017, 631-642), afectaría al 10% de los pacientes, siendo más prevalente en la EC (13%) que en la CU (7%), pero con una gran variabilidad según la zona geográfica, con una mayor prevalencia en los países europeos. La prevalencia es mayor en pacientes con una duración de la enfermedad >10 años que en aquellos con una duración ≤5 años. Un aspecto interesante es que la inflamación aislada, unilateral o bilateral, de las articulaciones sacroilíacas (SI) es asintomática con frecuencia.

Una espondilitis anquilosante típica con sindesmofitos solo se encuentra, según el metanálisis comentado previamente, en el 3% de los pacientes (4% en la EC y 2% en el caso de la CU). Según ese mismo metanálisis, la prevalencia es mayor en pacientes jóvenes (20-30 años).

El examen físico puede revelar una flexión de columna limitada y una expansión del tórax reducida en pacientes con SpA-Ax de larga data. Los pacientes con EII pueden presentar hallazgos de SpA-Ax en las pruebas de imagen con mayor frecuencia de lo que es evidente a partir de la historia y el examen.

El HLA-B27 se encuentra en el 25-75% de los pacientes con EII y EA, y solo en el 7-15% de los pacientes con sacroileítis aislada. La presencia de este antígeno en pacientes con EII parece favorecer el desarrollo de EA.

Con frecuencia, los pacientes refieren dolor de espalda inflamatorio (5-30%) sin encontrar alteraciones en las pruebas de imagen.

Un 3%-6% de los pacientes presentan artropatía axial y periférica de forma simultánea. Esta artropatía ha sido denominada tipo 3.

Tabla 2. Criterios internacionales para el diagnóstico de las espondiloartropatías

CRITERIOS ASAS PARA EL DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE LAS ESPONDILOARTROPATÍAS	
<p>Criterios ASAS para las espondiloartritis axiales Pacientes con dolor lumbar >3 meses de evolución y edad de inicio <45 años en los que se cumple el criterio de imagen (B) y al menos uno de los clínicos (A), o bien el criterio genético (C) y al menos 2 de los clínicos (A)</p>	<p>Criterios ASAS para las espondiloartritis periféricas Pacientes con edad de inicio < 45 años, y en los que se cumple al menos un criterio necesario y ≥ 1 criterio mayor o alternativamente al menos un criterio necesario y ≥ 2 criterios menores</p>
<p>A. Criterios clínicos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lumbalgia de características inflamatorias. 2. Artritis periférica (sinovitis activa pasada o presente) 3. Entesitis 4. Dactilitis 5. Buena respuesta a antiinflamatorios no esteroideos 6. Historia familiar (primer o segundo grado de espondilitis anquilosante, psoriasis, uveítis, artritis reactiva o enfermedad inflamatoria intestinal) 7. Uveítis anterior (presente o pasada) 8. Psoriasis 9. Enfermedad inflamatoria intestinal 10. HLA-B27 positivo 11. PCR elevada (en ausencia de otras causas y coincidiendo con dolor lumbar) 	<p>A. Criterios necesarios (al menos uno de los siguientes)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Artritis 2. Dactilitis 3. Entesitis
<p>B. Pruebas de imagen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sacroileítis definitiva en RM o inflamación aguda en articulaciones sacroilíacas en RM (altamente sugestiva de sacroileítis) 	<p>B. Criterios mayores</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Infección previa 2. Sacroileítis (Rx o RM) 3. Uveítis 4. Psoriasis 5. Enfermedad inflamatoria intestinal 6. HLA-B27 positivo
<p>C. Predisposición genética</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. HLA-B27 positivo 	<ol style="list-style-type: none"> 1.
CRITERIOS ESSG PARA LAS ESPONDILOARTROPATÍAS	
<p>Criterios mayores. Al menos uno de los siguientes</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dolor lumbar de características inflamatorias 2. Sinovitis. Asimétrica o de predominio en extremidades inferiores 	
<p>Criterios menores. Al menos uno de los siguientes</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Historia familiar de espondiloartritis, psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal. 2. Psoriasis 3. Enfermedad inflamatoria intestinal 4. Uretritis, cervicitis o diarrea aguda en el mes previo al inicio de la artritis 5. Dolor alternante en glúteos 6. Entesopatía 7. Sacroileítis radiológica 	

3. Entesitis y dactilitis

La entesitis y la dactilitis se han estudiado menos extensamente en la EII que la artritis. Una entesis es el punto de inserción de tendones, fascia o cápsulas articulares en los huesos. Estudios histopatológicos han demostrado que la entesitis es la alteración clave que

causa erosiones típicas y la proliferación ósea, por lo que la detección temprana de entesitis es esencial para prevenir la progresión de la enfermedad y la discapacidad. Los pacientes pueden sufrir dolor intenso, sensibilidad e hinchazón. Parece haber una cierta relación con HLA-B27.

La dactilitis (dedos en forma de salchicha) es una característica altamente específica de SpA. Se han informado tasas de prevalencia del 2-4% en pacientes con EII.

Tanto entesitis como dactilitis se incluyen como criterios clasificatorios ASAS de espondiloartritis periférica.

4. Dolor no inflamatorio

Se ha descrito dolor en las articulaciones en ausencia de signos de inflamación hasta en el 30% de los pacientes. Es un problema médico importante porque afecta la calidad de vida. Algunos autores han descrito unas cifras elevadas de fibromialgia en pacientes con EII.

5. Otras manifestaciones.

Se han descrito otras manifestaciones como son: granulomas óseos o de articulaciones, sobre todo en pacientes con EC, dedos en palillo de tambor, artritis séptica, osteoporosis y osteomalacia.

En aproximadamente 1 de cada 200 pacientes pueden coexistir una AR y una CU. El diagnóstico de enfermedad de Still, síndrome SAPHO (sinovitis, hiperostosis y osteítis) y artritis idiopática juvenil es anecdótico.

MÉTODOS DE ESTUDIO DE LA AFECTACIÓN ARTICULAR

1. Ultrasonidos

Pueden identificar las características de SpA, como entesitis, erosiones óseas, sinovitis, bursitis y tenosinovitis, y por lo tanto ayudan a hacer un diagnóstico correcto. No están incluidos explícitamente en los criterios clasificatorios ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) pero pueden ser muy útiles para revelar anomalías asintomáticas en las fases tempranas de la enfermedad.

2. Resonancia magnética (RM)

Los criterios ASAS para clasificar la SpA axial requieren la presencia de sacroileítis y la RM puede identificar la sacroileítis mejor que cualquier otra técnica. Los hallazgos dependen en parte del momento evolutivo: osteitis/edema de médula ósea, entesitis, capsulitis y sinovitis, pero el edema de la médula ósea (definido como una señal hiperintensa en secuencias STIR de RM y una señal hipointensa en secuencias T1) es el único criterio indispensable para un diagnóstico de sacroileítis activa. El daño estructural debido a la inflamación previa de las articulaciones sacroiliacas, como esclerosis subcondral, erosiones subcondrales/periarticulares, la deposición de grasa periarticular o los puentes óseos/anquilosis, no son suficientes para el diagnóstico, pero son muy útiles durante el seguimiento.

A nivel de la columna vertebral, la RM puede identificar la típica lesión de Romanus que se caracteriza por una lesión pequeña, triangular, T1-hipointensa, y T2 y STIR hiperintensas, en las esquinas del cuerpo vertebral de una o más vértebras, heraldo del edema óseo (osteitis focal) típico de la fase temprana de la enfermedad y que es invisible a Rx.

La espondilitis crónica aparece como áreas de marcada intensidad en T1 y T2 en la placa terminal marginal vertebral que indica reemplazo postinflamatorio de la médula por grasa y se corresponde con la "esquina brillante" esclerótica de la Rx. El uso de gadolinio paramagnético es útil solo en casos muy limitados, básicamente para distinguir la inflamación aséptica de la espondilodiscitis infecciosa.

La RM también puede ser útil para evaluar entesitis, especialmente en una fase inflamatoria temprana de la enfermedad: los hallazgos típicos son engrosamiento, tumefacción perientesimal, edema óseo insercional o erosión. A pesar de ser altamente sensible, la RM no es muy específica en la detección de entesitis, especialmente en las extremidades inferiores donde las mismas alteraciones pueden asociarse con otros procesos infamatorios, mecánicos o metabólicos.

3. Rx

El estándar de oro para la evaluación cuantitativa de cambios estructurales crónicos en los pacientes con SpA sigue siendo la Rx de columna. El signo radiográfico temprano de entesitis (particularmente del anulus fibroso) es la cuadratura de los cuerpos vertebrales, que se sigue de esclerosis de los márgenes superior e inferior (lesiones de Romanus), y luego de la formación de puentes calcificados marginales llamados sindesmofitos, con el resultado final típico de "espina de bambú".

Las radiografías convencionales de las articulaciones SI pueden mostrar esclerosis, erosiones y anquilosis, en fases avanzadas. En el momento actual no se considera un estudio adecuado con el propósito de un diagnóstico temprano.

4. Tomografía computarizada y gammagrafía

La tomografía computarizada (TC) es una técnica muy específica para evaluar anomalías óseas estructurales iniciales, como erosiones y esclerosis, pero no puede diferenciar las lesiones activas e inactivas. Sin embargo cuando la resonancia magnética no se puede utilizar, puede ser útil para evaluar las articulaciones SI, la columna e incluso las entesis.

5. Gammagrafía ósea

Un metanálisis ha demostrado que la sensibilidad y la especificidad de la gammagrafía para detectar sacroileítis en pacientes con espondiloartritis es del 52% y 78%, respectivamente. Varios factores no específicos pueden influir en los resultados y solo debe usarse cuando la RM no está disponible.

TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

El tratamiento debe afrontarse de forma multidisciplinar. Es fundamental el ejercicio físico regular que no solo mejora la función física, sino que consigue una sensación de bienestar.

Los AINEs son ampliamente utilizados en el tratamiento de estos pacientes. Un problema de estos fármacos es que comprometen los mecanismos de defensa de la mucosa gastrointestinal y pueden causar lesiones –tanto gastroduodenales como íleocólicas– hasta en el 65% de pacientes que los consumen. Por otro lado, el tratamiento frecuente o continuado con AINEs produce lesiones como enteritis, colitis o estenosis intestinales, que pueden remedar una EII. No está claro que los AINEs reactiven o desencadenen EII.

Los AINE inhibidores selectivos de la Cox-2 producen menos daño intestinal y en algunos casos pueden ser tan eficaces como los AINEs no selectivos, por lo que son los preferidos.

En casos de EII activa se suele evitar el uso de antiinflamatorios de cualquier tipo y, en enfermedad controlada utilizarlos con cautela y por tiempos cortos. Tampoco hay que olvidar su relación con un incremento del riesgo cardiovascular. Paracetamol o tramadol pueden ayudar a controlar los síntomas.

La sulfasalazina es un fármaco ampliamente utilizado para el tratamiento de las espondiloartropatías, dados sus conocidos efectos beneficiosos en la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante idiopática y la propia EII. Sin embargo, estudios controlados más recientes indican que su papel en el tratamiento de las SpA está restringido a la artritis periférica. El papel de la mesalazina en la artropatía enteropática no ha sido evaluado.

Los corticoides sistémicos sólo son útiles para el control de la SpA-p, pero no para la artropatía axial. Su administración intrarticular puede ser útil si hay pocas articulaciones afectadas.

Metotrexato podrían tener utilidad en la SpA-p. Además es útil en el tratamiento de la EC.

En cuanto a los tratamientos biológicos los anti-TNF son los de uso más extendido. Hay más experiencia con infliximab y adalimumab, con los que se consigue una respuesta variable pero, en general, superior al 50%. Golimumab también es útil en pacientes con CU.

Ustekinumab, un anti-IL-12 e IL-23 está indicado en EC y en artritis psoriásica y secukinumab, un anti-IL-17, eficaz en la EII, pero con altas tasas de efectos adversos, pueden considerarse en situaciones especiales, sobre todo de refractariedad a otros fármacos. Destacar que se han descrito casos de enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes afectados de artropatía psoriásica tratados con secukinumab.

Situaciones clínicas

En el caso de la espondilitis, cuando el tratamiento de la EII no mejora la artropatía, debe aplicarse el mismo tratamiento que en las espondiloartropatías primarias. Los AINEs pueden ser útiles pero su uso continuado no es recomendable, siempre se prefieren COXIB. Sulfasalzina y metotrexato son de valor limitado por lo que los anti-TNF son fundamentales.

En el caso de la artritis periférica el tratamiento de la EII hará que mejore la clínica en la mayoría de los casos, aunque puede ser necesario un curso corto de COXIB o corticoides sistémicos o locales. La sulfasalzina y el metotrexato son una opción terapéutica. Los anti-TNF suelen ser de gran utilidad en casos refractarios.

MANIFESTACIONES MUCOCUTÁNEAS

Aparecen en \approx 15-20% de los pacientes. En general son más frecuentes en pacientes con EC. Se pueden clasificar en manifestaciones específicas, reactivas, asociadas e inducidas por los tratamientos, especialmente los anti-TNF. Las lesiones específicas muestran idénticos hallazgos histológicos que la enfermedad intestinal (enfermedad metastásica). Las lesiones reactivas se considera que comparten mecanismos patogénicos pero con histología diferente, es el caso del pioderma gangrenoso y el síndrome de Sweet. Las lesiones asociadas son más frecuentes en pacientes con EII, sin que compartan mecanismos ni histología común, existiendo una posible base genética, es el caso de las aftas orales y el eritema nudoso.

Enfermedad de Crohn metastásica

Puede aparecer en cualquier localización, aunque predominan en extremidades inferiores y zonas intertriginosas. Las lesiones presentan similitud con los abscesos, fístulas, úlceras o nódulos. No siguen un curso paralelo a la actividad intestinal. El tratamiento se basa en el uso de corticoides, antibióticos, inmunodepresores y anti-TNF.

Eritema nudoso

Más frecuente en los pacientes con EC (15%) que en los pacientes con CU (10%), y en mujeres. Se asocia con frecuencia a la presencia de uveítis y afectación articular.

Se trata de nódulos de color rojo vinoso, de 1 a 5 cm, dolorosos, en la cara anterior de las piernas, aunque pueden aparecer en otras localizaciones. Suele asociarse con EII activa y mejora con su tratamiento.

Si son casos moderados se pueden tratar con analgésicos. A veces hace falta recurrir a corticoides, inmunodepresores y, en casos refractarios, a anti-TNF.

Plodermia gangrenoso

Es poco frecuente ($\approx 1\%$) y más propio de CU que de EC. Afecta sobre todo a mujeres, con pancolitis, estoma permanente, uveítis y eritema nudoso. Las lesiones pueden aparecer en una zona que ha sufrido un traumatismo, a veces de escasa intensidad. Asienta sobre todo en la cara extensora de los miembros inferiores, pero puede aparecer en cualquier localización. Suele comenzar como un nódulo o pústula eritematosa que se extiende rápidamente a la zona adyacente dando lugar a una úlcera de bordes violáceos y fondo purulento. Las úlceras pueden ser únicas o múltiples, uni o bilaterales. Las lesiones suelen ser muy dolorosas. La biopsia es inespecífica, pero ayuda a excluir otras causas, muestra un infiltrado neutrofílico con una zona de inflamación necrotizante supurativa. La muestra debe tomarse del borde de la lesión.

Aunque no se asocia a enfermedad activa, el tratamiento de la EII suele conseguir mejoría de las lesiones. Como quiera que las lesiones suelen presentar patología, hay que tener cuidado con su manipulación ya que pueden exacerbarlas.

El tratamiento sistémico se hace con corticoides (muchas veces en pulsos), azatioprina, ciclosporina, metotrexato, tacrolimus, micofenolato de mofetilo o anti-TNF. Recientemente se ha comunicado algún caso con buena respuesta a ustekinumab. El uso de tacrolimus o pimecrolimus tópicos puede ser útil.

En ocasiones se asocia a la presencia de un ostoma. El manejo puede ser muy difícil. El cierre del ostoma suele acompañarse de mejoría.

Síndrome de Sweet

Es una MEI rara. Más frecuente en mujeres. La lesión cutánea del síndrome de Sweet suele aparecer en enfermos activos y se manifiesta como nódulos o pápulas rojas, dolorosas, que habitualmente afectan a los miembros superiores, la cara o el cuello. La afectación de la mucosa oral es frecuente. Los enfermos se presentan con fiebre, artritis y síntomas oculares. Aparece en enfermos con afectación colónica, tanto EC como CU. Se ha relacionado con el uso de azatioprina. El tratamiento es complicado, suele necesitar del uso de corticoides, dapsona, antipalúdicos y/o pentoxifilina.

Patología oral

Son frecuentes la periodontitis y las aftas. Más infrecuente es la pioestomatitis vegetante. Son más frecuentes en la EC. Pueden aparecer de forma sincrónica o metacrónica. Suelen aparecer en fases de actividad de la enfermedad. Suelen responder al tratamiento de la EII. Las formas refractarias suelen responder bien a anti-TNF.

MANIFESTACIONES OCULARES

Van a estar presentes en un porcentaje variable de pacientes que en algunas series alcanzan más del 30%. Son más frecuentes en la EC que en la CU y se clasifican en primarias, secundarias o coincidentes. Las primeras son aquellas de carácter inflamatorio que suelen responder al tratamiento de la enfermedad. Las segundas son las que derivan del tratamiento de la EII como por ejemplo las cataratas o el glaucoma a consecuencia del uso de glucocorticoides. Las coincidentes serían aquellas no claramente relacionadas con la EII, pero que en estudios estadísticos muestran una mayor prevalencia en pacientes con EII que en la población general, como es el caso de la conjuntivitis, ojo seco o blefaritis. Entre las primarias se incluyen la uveítis anterior (aguda o crónica), la escleritis y epiescleritis y, más raramente, la queratitis periférica, la uveítis intermedia, la vasculitis retiniana, retinitis, coroiditis y neuritis óptica.

Epiescleritis y escleritis

La epiescleritis se caracteriza por la congestión de los vasos conjuntivales epiesclerales y suprayacentes en un patrón nodular, sectorial o difuso con discreto dolor asociado, quemosis ocasional y/o edema de párpado. Los vasos epiesclerales se pueden mover con un aplicador de punta de algodón y se blanquean con fenilefrina tópica. Estas características ayudan a distinguir esta entidad de la escleritis. Se diferencia de la conjuntivitis por la hiperemia localizada en un sector limitado del globo, mucho menos lagrimeo y la ausencia de secreción. Para algunos autores aparece hasta en el 30% de los pacientes con EII, pero parecen cifras exageradas y, en general, se asume que se presentan en fases de actividad de la EII. Se trata con corticoides tópicos.

La escleritis afecta generalmente a la parte anterior de la esclera y se presenta con dolor intenso, sensibilidad exquisita a la palpación y un tono violáceo característico. Los vasos epiesclerales profundos están dilatados y no son móviles con un aplicador de punta de algodón y no blanquean con fenilefrina. Los episodios recurrentes pueden acarrear escleromalacia y, raramente, perforación. La escleritis posterior es más difícil de diagnosticar. Produce intenso dolor, también, pero la inspección del ojo no aporta datos de interés. En el fondo de ojo se aprecia un plegamiento coroideo y puede aparecer un desprendimiento de retina o inflamación del nervio óptico. La ecografía puede evidenciar el engrosamiento de la coroides y la esclera. Requiere de un tratamiento sistémico con dosis elevadas de corticoides y, en muchas ocasiones, inmunodepresores como azatioprina o metotrexato.

Queratitis

La queratitis ulcerativa periférica puede ocurrir en forma aislada o asociada a escleritis activa. Es una complicación rara y potencialmente grave, que requiere tratamiento agresivo inmunosupresor.

Uveítis

Se han informado prevalencias de uveítis muy dispares (0,5-5%) de los pacientes con EII. Es más frecuente en CU y mujeres, y con frecuencia se asocia a otras MEI, en particular eritema nudoso y afectación articular.

La uveítis anterior es la forma más frecuente, suele ser no granulomatosa, de curso crónico y con tendencia a afectar a ambos ojos, de forma simultánea o en brotes sucesivos. Con frecuencia se asocia a HLA-B27. El momento de aparición es variable y no es infrecuente que preceda al diagnóstico de EII.

La iritis aguda se presenta con enrojecimiento, dolor y fotofobia. Los hallazgos del examen pueden revelar irritación ciliar, precipitados queráticos, células en la cámara anterior, miosis pupilar y sinequias posteriores. Aunque la uveítis anterior es la forma predominante en la EII, se han notificado otras formas de uveítis. La uveítis intermedia se ha descrito en hasta 10% de pacientes. También se han comunicado uveítis posteriores (coroiditis, vasculitis retiniana) y panuveítis. Las complicaciones pueden incluir edema macular cistoide (CME) que puede ocurrir en casi cualquier forma de uveítis y se ha descrito en hasta un 20% de los pacientes. El momento de la uveítis puede preceder a los síntomas intestinales, ocurrir durante un ataque intestinal o presentarse en situación de remisión de la EII.

La uveítis anterior aislada generalmente responde a los esteroides tópicos, que siempre se asocian a ciclopléjicos. El tratamiento de uveítis intermedia, cuando afecta a un solo ojo, puede hacerse con corticoides perioculares. Si es bilateral o en caso de uveítis posterior o panuveítis y/o vasculitis retiniana asociada a la EII requiere el uso de inmunodepresores, preferentemente azatioprina o metotrexato, y/o anti-TNF α . El adalimumab y el infliximab, son ahora el pilar principal del tratamiento para la inflamación ocular grave asociada a la EII. Otros biológicos también pueden ser útiles: inhibidores de α 4 integrina (natalizumab y vedolizumab) o el inhibidor de IL-12/23, ustekinumab.

AFECTACIÓN HEPATOBILIAR

Aparece en aproximadamente el 50% de los pacientes en algún momento de la enfermedad, siendo la más prevalente la colangitis esclerosante primaria (CEP). Se caracteriza por la presencia de malestar, prurito, fiebre, escalofríos y dolor en hipocondrio derecho de curso en brotes. Pero en la EII puede ser asintomática.

Es más frecuente en los pacientes con CU en los que la prevalencia alcanza el 2,5-7,5%. Visto desde el otro lado, en algunas series hasta el 75% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria padecen una EII, fundamentalmente CU, por lo que a todo paciente con este diagnóstico se le debe hacer una colonoscopia. Se sospecha al encontrar un patrón bioquímico de

colestasis y se confirma con el estudio del árbol biliar mediante colangio-RMN, en la que se aprecian múltiples zonas de estenosis y dilatación. Los pacientes con más propensión a padecerla son fundamentalmente varones con una afectación de colon extensa e ileítis con indemnidad de recto. Si la colangio-RMN es normal puede requerirse una biopsia hepática para descartar una afectación de ductos pequeños.

Los pacientes con CEP pueden desarrollar episodios de colangitis aguda y progresar a cirrosis e hipertensión portal, aunque, como norma, se considera que padecen una EII más benigna. Un hecho interesante es que los pacientes con CEP tienen más propensión a desarrollar displasia colorrectal y/o cáncer por lo que se recomienda hacer colonoscopias anuales.

El tratamiento se basa en el ácido ursodesoxicólico, pero solo se ha demostrado un efecto limitado puesto que, aunque mejora la bioquímica, no parece modificar el pronóstico.

Hasta en el 10% de los pacientes con CEP presentan una hepatitis autoinmune asociada. Estos pacientes cursarán con hipergammaglobulinemia, además de ascenso de transaminasas. En estos casos ayudará la determinación de autoanticuerpos (ANA, SMA, KLM) y ocasionalmente la biopsia hepática.

Se han descrito casos de colangitis asociada a IgG4. En estos casos el ascenso de IgG4 en sangre puede ayudar al diagnóstico, pero no es patognomónico en absoluto y el diagnóstico puede ser realmente complicado.

MANIFESTACIONES PULMONARES

Son poco frecuentes y en general poco conocidas. Pueden clasificarse en:

1. Afectación de la vía aérea. La afectación traqueal que cursa con ronquera, disnea, estridor y tos, es muy rara. Es similar a la afectación observada en la policondritis en la que tiende a colapsar la luz de la vía aérea. La vía aérea puede tener un aspecto empedrado.

Más frecuente es la afectación bronquial en forma de bronquitis crónica y, sobre todo, bronquiectasias. Estas últimas son más frecuentes en pacientes con CU y deben sospecharse en pacientes con tos y expectoración persistente. Curiosamente se observa con frecuencia días después de la colectomía. La afectación de la vía fina se está reconociendo cada vez con más frecuencia, especialmente en pacientes jóvenes, y puede aparecer antes que la EII. La TACAR es útil en el diagnóstico.

La bronquiolitis cursa con tos, broncorrea y sibilantes en la auscultación. Produce un patrón obstructivo y puede ocasionar bronquioloectasias, bronquiectasias e incluso fibrosis.

El tratamiento se basa en el uso de corticoides, en principio inhalados. En ocasiones pueden ser necesarios otros inmunosupresores.

2. Afectación parenquimatosa. La manifestación más frecuente es la neumonía organizada criptogenética (NOC) que puede desarrollarse de forma aguda o subaguda y cursa con fiebre, tos, disnea y dolor pleurítico. En la Rx se aprecian opacidades focales o difusas predominantemente periféricas. Responde a corticoides aunque puede resolverse de forma espontánea.

Raramente pueden observarse nódulos pulmonares granulomatosos. En ocasiones coexiste la EII con una sarcoidosis.

3. Otras manifestaciones. La afectación pleural en forma de derrame, pleuritis o neumotórax posiblemente esté infradiagnosticada. Suele afectar a jóvenes con CU en fase de inactividad, muestran células inflamatorias en la biopsia y responden a corticoides. Las fístulas entero-pulmonares de diferente localización, sobre todo, colobronquiálicas, son muy poco frecuentes y precisan cirugía.

MANIFESTACIONES RENALES

En la tabla 3 se recogen las manifestaciones renales que se han descrito asociadas a la EII.

La nefrolitiasis es más frecuente en pacientes con EC (12-28%), se trataría más de una complicación que una MEI. Aparece sobre todo en pacientes sometidos a cirugía: colectomía total con ileostomía, resección o bypass de intestino delgado. El volumen urinario bajo y el bajo pH de la orina son factores litogénicos. La alcalinización de la orina, la ingesta de agua y la administración de citrato puede disminuir la incidencia de litiasis.

Diferentes tipos de glomerulonefritis se han descrito asociadas a la EII. Pero la asociada a IgA sí que se ha mostrado como más frecuente en pacientes con EII, con la que parece que comparte unas bases genéticas comunes. La patogenia no está clara.

La nefritis tubulointersticial se ha descrito en la EII. En muchas ocasiones es debida al uso de diferentes fármacos como 5-ASA, ciclosporina o anti-TNF, pero hoy en día se considera una MEI de la EII que, en ocasiones, puede incluso preceder a la propia enfermedad. La sospechamos ante la presencia de deterioro de la función renal acompañado de alteraciones del sedimento, sobre todo leucocituria, y proteinuria habitualmente inferior a 1g/24h. La instauración puede ser aguda, especialmente en las asociadas a fármacos, o subaguda. En las forma asociadas a fármacos puede aparecer eosinofilia. En la biopsia aparecen infiltrados linfocitarios y granulomas no necrotizantes. El tratamiento se basa en la administración de corticoides. En casos refractarios se añade un inmunodepresor tipo micofenolato de mofetilo.

La amiloidosis tipo AA, es una complicación rara, pero grave. Es más frecuente en la EC. Habitualmente cursa con afectación renal y se diagnostica tras varios años de evolución de la EII, aunque a veces precede al diagnóstico. La clínica suele ser un síndrome nefrótico, con o sin fracaso renal.

El tratamiento ha sido poco alentador hasta la introducción de los anti-TNF α . En general se observa una buena respuesta que no parece ser únicamente debida a la disminución de la síntesis de citoquinas proinflamatorias y que está mediada por una disminución de la permeabilidad glomerular mediada por IL-6.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Apenas se les dedica atención y su verdadera prevalencia es desconocida porque muchas veces no se diferencia entre complicaciones de la enfermedad o los tratamientos y las propias MEI. Como todas la MEI pueden preceder o aparecer después del diagnóstico de la EII. En muchos casos corren un curso independiente. En la Tabla 4 se recogen las manifestaciones que se han descrito en la literatura.

1. Neuropatía periférica. Es difícil diferenciar cuando es una MEI o si es secundaria a problemas de malabsorción o diferentes tratamientos. En un estudio realizado en USA la tasa de incidencia acumulada después de 30 años fue de 2,4%, sobre todo en periodos de inactividad de la EII. Se describen todo tipo de neuropatías (Tabla 4).

2. Enfermedad cerebrovascular. La EII aumenta el riesgo de ACV tanto isquémico como hemorrágico, sobre todo en mujeres y jóvenes.

Tabla 3. Manifestaciones renales asociadas a la EII

Nefrolitiasis
Glomerulonefritis
Nefropatía IgA
Nefropatía IgM
Glomerulonefritis membranosa
Glomerulonefritis mesangiocapilar
Glomerulonefritis focal y segmentaria
Glomerulonefritis asociada a anticuerpos anti membrana basal
Nefritis tubulointersticial
Relacionada con fármacos
No relacionada con fármacos
Amiloidosis renal

Tabla 4. Manifestaciones Neurológicas asociadas a la EII

Enfermedad cerebrovascular	Cefalea
Infarto cerebral	Radiculoplexopatía monofásica inmune
TIA	Polineuropatía crónica distal sensitivomotora
Trombosis cerebral	Mononeuritis múltiple
Enfermedad desmielinizante	Neuropatía craneal
Esclerosis múltiple	Síndrome de Melkersson-Rosenthal
Lesiones asintomáticas de la sustancia blanca	Sordera neurosensorial
Mielopatía	Neuropatía óptica isquémica
Neuritis óptica	Parálisis facial periférica
Inflamación orbitaria	Enfermedad neuromuscular
Epilepsia	Miastenia gravis
Convulsiones	Miotatía
Psicosis	Dermatomiositis
Corea	Polimiositis
Depresión mayor	Miotatía vacuolar
Disfunción del sistema autónomo	Neuropatía periférica
Vasculitis del SNC	Polineuropatía sensitiva de fibras gruesa
Síndrome de piernas inquietas	Polineuropatía de fibra fina
Insomnio	Neuropatías agudas y crónicas inmunomediadas

3. Enfermedad desmielinizante. La incidencia de esclerosis múltiple (EM) parece elevada. Según un reciente metanálisis el riesgo relativo aumentaría en un 54%, sin encontrar diferencia entre CU y EC. El aumento de riesgo de padecer EII es de la misma magnitud si se parte de registros de EM. Parece que la evolución de la EM es poco agresiva, pero hay poca información.

La presencia de lesiones asintomáticas en la RMN son más prevalentes.

4. Miscelánea. Otras muchas manifestaciones se han comunicado como más prevalentes en los pacientes con EII (Tabla 4). Una de las mejor establecidas es la hipoacusia neurosensorial que se ha descrito en más del 50% de los casos.

BIBLIOGRAFÍA

- Argollo M, Gilardi D, Peyrin-Biroulet C, Chabot JF, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Comorbidities in inflammatory bowel disease: a call for action. *Lancet Gastroenterol Hepatol*.
- Colia R, Corrado A, Cantatore FP. Rheumatologic and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *Ann Med* 2016;48:577-85.
- Sanz Sanz J, Juanola Roura X, Seoane-Mato D, Montoro M, Gomollon F. Screening of Inflammatory Bowel Disease and Spondyloarthritis for Referring Patients Between Rheumatology and Gastroenterology. *Gastroenterol Hepatol* 2017;41:54-62.
- Fine S, Nee J, Thakuria P, Duff B, Farraye FA, Shah SA. Ocular, Auricular, and Oral Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 2017;62:3269-79.
- Thomas AS, Lin P. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2016;27:552-60.
- Rizzello F, Olivieri I, Armuzzi A, et al. Multidisciplinary Management of Spondyloarthritis-Related Immune-Mediated Inflammatory Disease. *Adv Ther* 2018;35:545-62.
- Marzano AV, Borghi A, Stadnicki A, Crosti C, Cugno M. Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: pathophysiology, clinical features, and therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2013;20:213-27.
- Cabriada JL, Vera I, Domenech E, et al. [Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis on the use of anti-tumor necrosis factor drugs in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2013;36:127-46.
- Greuter T, Navarini A, Vavricka SR. Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;53:413-27.
- Karremans MC, Luime JJ, Hazes JM, Weel A. The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2017;11:631-42.
- Gomollon F, Dignass A, Annesse V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 2016;11:3-25.
- Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis* 2017;11:649-70.
- Moris G. Inflammatory bowel disease: an increased risk factor for neurologic complications. *World J Gastroenterol* 2014;20:1228-37.
- Majewski S, Piotrowski W. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Arch Med Sci* 2016;11:1179-88.
- Corica D, Romano C. Renal Involvement in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis* 2015;10:226-35.
- Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2015;10:239-54.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga.

FÁRMACOS EN ESTUDIO CLÍNICO PARA EL TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES) Y OTROS PROBLEMAS PENDIENTES DE RESOLUCIÓN

Felten R, Dervovic E, Chasset F, et al.

Autoimmun Rev 2018;17:781-90.

Felten R, Sages F, Gavand P-E, et al. Lupus Sci Med 2019;6:e000303.

Los autores de estos dos artículos han llevado a cabo una revisión sistemática (RS) sobre los nuevos fármacos en desarrollo, en diferentes ensayos clínicos (EC), para el tratamiento de los pacientes con LES, así como una reflexión sobre las múltiples dificultades todavía pendientes de resolución en estos pacientes. Como dato determinante, destacan la clara mejoría en la supervivencia del LES que se produjo a partir de la década de los 50 del siglo pasado, tras la disponibilidad de los glucocorticoides y los antipalúdicos, junto con los inmunosupresores y, más recientemente, los fármacos biológicos que actualmente vienen utilizándose (Ann Rheum Dis 2017;76:2009). No obstante, el objetivo actual es encontrar agentes terapéuticos más efectivos y con menos efectos adversos en términos de daño acumulado y/o infecciones graves. Comentan, también, que una mejor comprensión de

los mecanismos fisiopatológicos que actúan en el desarrollo del LES, ha permitido centrar los tratamientos en diferentes objetivos específicos. En el primer artículo, revisaron 17 registros informáticos de EC en fases I a IV, donde detectaron, hasta enero de 2018, un total de 1.140 estudios, e identificaron 74 de ellos con objetivos o dianas específicas (excluyeron fármacos con efectos inmunosupresores inespecíficos) para guiar el tratamiento del LES (OCEBM Levels 2011: nivel 1). Estos fármacos están dirigidos frente a citoquinas inflamatorias y quimioquinas, o sus receptores (n=17), células B o plasmáticas (N=17), vías de señalización intracelular (n=10), moléculas de coestimulación de células T/B (n=8), interferones (n=7) y células dendríticas plasmocitoides (N=3), junto con otra variedad de dianas terapéuticas (n=12). No todos los estudios se encuentran en fases avanzadas de investigación, pero la amplitud de este grupo de fármacos supone que las posibilidades de encontrar solución a los problemas pendientes en el manejo del LES están más cercanas. Por último, los autores también plantean una cuestión principal en este camino, se refiere a la necesidad, todavía pendiente de resolución, de identificar los biomarcadores que permitan cuantificar con mayor exactitud y precisión la respuesta a los tratamientos (Felten R, et al, 2018;17:781).

En el segundo artículo, el grupo multidisciplinar de clínicos, farmacólogos e investigadores, junto con la asociación francesa de pacientes con LES, reflexionan sobre los 10 principales problemas que, según su opinión, quedan pendientes de resolución en el LES (OCEBM Levels 2011: nivel 5). Incluyen las siguientes cuestiones: la necesidad de guiar los tratamientos con el objetivo de inducir la remisión de la enfermedad o al menos disminuirla lo más posible, limitar el empleo de glucocorticoides, elaborar herramientas que cuantifiquen la actividad del LES de forma integral, desarrollar fármacos más efectivos valorados con ensayos clínicos, dilucidar en los niveles molecular y genético las causas de la heterogeneidad del LES, identificar los biomarcadores más relevantes con vistas a establecer tratamientos individualizados, controlar los problemas relativos a la fertilidad y gestación en las pacientes, atajar las diferentes comorbilidades descritas en el LES, tales como el riesgo vascular, profilaxis de las infecciones y la osteoporosis, mejorar las redes de atención de los pacientes, planteándolas desde la perspectiva del paciente y, por último, favorecer una aproximación global de sus problemas, incluyendo el cansancio, el seguimiento correcto de los tratamientos y la necesidad de llevar a cabo el ejercicio físico adecuado. Concluyen que estos diez puntos deben ser con-

siderados tanto por los médicos clínicos, que atienden en el día a día a los pacientes con LES, como por los investigadores que se ocupan de dilucidar en detalle los distintos aspectos causales, diagnósticos, pronósticos y terapéuticos de esta compleja y poco frecuente enfermedad (Felten et al. 2019;6:e000303).

Comentarios

No hay duda de que todos los pacientes y profesionales que sufren o atienden el LES estarían de acuerdo con las opiniones de los autores. Solo podría añadirse la necesidad de que el sistema sanitario, tanto público como privado hiciera suyas estas recomendaciones. Supondría una ayuda inestimable para el alivio de los problemas pendientes de resolución que tienen los pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes. La complejidad de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en el desarrollo del LES supone que siempre habrá “pocos” pacientes disponibles para llevar a cabo los EC necesarios, por lo que la necesidad de unidades especializadas y amplios registros de pacientes son dos cuestiones perentorias.

REVISIÓN SISTEMÁTICA CON META-ANÁLISIS DE EFECTO DE LOS ANTIPALÚDICOS SOBRE LAS LIPOPROTEINAS SÉRICAS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Tao CY, Shang J, Chen T, et al.

Medicine (Baltimore) 2019 Apr;98(14):e15030

Los autores llevan a cabo una revisión sistemática (OCEBM Levels 2011: nivel 1) sobre el efecto de los antipalúdicos (AP), Cloroquina (CQ) e Hidroxicloroquina (HCQ), en los niveles de los lípidos séricos de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), diagnosticados con los criterios de clasificación ACR97 y que no padecían procesos debidos a dislipemia. Se siguieron las directrices de la iniciativa PRISMA para evaluar inter-

venciones en salud y se buscaron las publicaciones, ensayos clínicos (EC) aleatorizados y estudios observacionales (EO), en las bases de datos, PubMed, EMBASE y Cochrane Library, desde su inicio hasta septiembre de 2018, sin restricciones idiomáticas. La evaluación de sesgos en los EC se hizo según el método Cochran y la autenticidad y calidad de los EO mediante las escalas Newcastle-Ottawa. Encontraron 2 EC, 2 estudios de cohortes y 4 estudios de casos y controles, con 717 pacientes incluidos en ellos, 336 que habían recibido CQ o HCQ y 381 pacientes con LES de control que no habían recibido los AP. La calidad metodológica de los estudios no fue satisfactoria. En un modelo de efectos aleatorios, la medida del efecto, calculada como la diferencia de medias ponderadas de los valores de colesterol total (CT) (21.40 mg%), triglicéridos (TG) (29.07 mg%), colesterol-LDL (C-LDL) (16.25 mg%) y colesterol-VLDL (C-VLDL) (6.41 mg%), fueron negativas al comparar los pacientes tratados con AP con los controles, con significación estadística. En el caso del colesterol-HDL (C-HDL), la diferencia fue positiva (4.42 mg%), pero no se alcanzó significación estadística. Existía tendencia a la heterogeneidad de los resultados. En el análisis de sensibilidad, la retirada de un estudio no modificó los resultados, por lo que estos pueden considerarse robustos. Por último, en la representación gráfica “en embudo” solo se observó simetría para el caso del CT, por lo que para el resto de los lípidos puede plantearse la existencia de sesgo de publicación.

Comentarios

Los AP, CQ e HCQ, tienen múltiples acciones relacionadas debidas, al menos parcialmente, a su capacidad de almacenarse en los lisosomas y autofagosomas de las células fagocíticas o dendríticas plasmocitoides, así como su influencia sobre la expresión de los MHC de clase II y la presentación del antígeno. Otros efectos descritos para los AP se refieren a la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-1, TNF α), control de la activación de los TLR-7 y TLR-9 y de la generación de radicales libres

de oxígeno (ROS) por parte de los leucocitos (actividad antioxidativa). Las acciones de estos fármacos sobre los linfocitos T y B están menos aclarados, pero pueden estar relacionados con los efectos anteriores. Todos estos aspectos, demostrados especialmente “in vitro”, no se han definido con claridad “in vivo” o “ex vivo” en relación con su eficacia clínica. La disminución de los lípidos séricos puede deberse a cambios enzimáticos hepáticos o en el receptor de LDL. Entre los efectos beneficiosos descritos en el LES se destaca la disminución del daño acumulado (determinante de mortalidad), de los episodios trombóticos, la frecuencia de diabetes y de dislipemia (Presse Med 2014;43:e167) (Inflammopharmacology 2015;23:231). No hay mucha información sobre el efecto de los AP en la dislipemia del LES, pero dada su baja toxicidad y la aparente protección frente a este factor de riesgo vascular en los pacientes, los autores recomiendan su empleo en todos los casos de LES que no presenten contraindicaciones para ello (Ann Rheum Dis 2017;76:476)(Ann Rheum Dis. 2019;78:736). Los autores concluyen que el tratamiento con CQ o HCQ en el LES puede distorsionar las determinaciones de lípidos séricos, y que la interpretación de estos resultados debe hacerse con precaución, dadas las debilidades de los artículos primarios utilizados para este meta-análisis.

TRATAMIENTO MEDIANTE TRASPLANTE DE CELULAS MADRE ESTROMALES/MESENQUIMALES EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Barbado J, Tabera S, Sánchez A, et al.

Lupus (2018) 27, 2161-2165

En esta publicación, los investigadores (Unidad de Enfermedades Autoinmunes, Departamento de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, e Instituto de Biología

y Genética Molecular [centro mixto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y la Universidad de Valladolid], España) refieren los resultados de un pequeño estudio de tratamiento (OCEBM Levels 2011: nivel 5), como uso compasivo, mediante trasplante alogénico de células madre estromales mesenquimales (TACMEM) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), con la intención de generar la información inicial necesaria para desarrollar un ensayo clínico controlado, aleatorizado (EudraCT Number: 2017-000391-28 (<https://is.gd/YwZgnT>), que evaluará la eficacia y seguridad del TACMEM. En cada caso, el tratamiento fue aprobado por el Comité Ético Institucional y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tanto los pacientes como los donantes firmaron un consentimiento informado. Se incluyeron 3 pacientes, 2 varones españoles-caucásicos y una mujer boliviana con rasgos indígenas, que presentaban nefritis lúpica (NL) clase IV activa, confirmada con biopsia, con puntuación SLEDAI-2K de 17,20 y 21, respectivamente. Fueron tratados con TACMEM de donantes sanos y seguidos durante 9 meses con controles regulares. Tras el tratamiento, mejoró la proteinuria y la puntuación SLEDAI-2K mostró una remisión importante, que fue completa en dos pacientes y parcial en el tercero, lo que permitió reducir las dosis de medicación al 50-90%. No se refiere que se practicara biopsia renal al final del seguimiento. No se observaron efectos adversos durante la infusión, inmediatamente después de esta, ni a lo largo de los 9 meses de seguimiento.

Comentarios

Los estudios en animales y humanos sugieren que el trasplante de células madre estromales/mesenquimales (CMEM), que son células progenitoras multipotenciales, puede ser eficaz y que, prácticamente, carece de efectos adversos en el tratamiento del LES y de otras enfermedades autoinmunes (esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, etc.). Su mecanismo de acción está todavía pendiente de aclarar, pero se

han descrito efectos inmunomoduladores (supresión de proliferación de células T y B, inducción y regulación de células T reguladoras, inhibición de función de células NK e inhibición de la maduración y activación de células dendríticas; este efecto inmunosupresor viene mediado por factores solubles y el contacto intercelular; Cell Death Dis 2016;7:e2062). Entre otros aspectos, queda por resolver cuál es la mejor fuente de obtención de estas células, entre las diferentes que existen (médula ósea, cordón umbilical, tejido adiposo, etc.), la dosis exacta que debe administrarse, la necesidad de tratamiento condicionante previo,

o cuál es el mejor momento para introducirlas (Lupus 2018;27:1053) (Lupus 2018;27:1881). No obstante, esta publicación, junto con otras con más recorrido (Stem Cell Reports 2018;10:933), plantea la necesidad de llevar a cabo los ECCs necesarios en pacientes de reciente comienzo, lupus activo, en situación de gravedad, con afectación de los diferentes órganos y sistemas, tratados con la medicación convencional (glucocorticoides e inmunosupresores), en los que se compare el trasplante de CMEM frente a un placebo, tanto en términos de eficacia como de seguridad.

ARTRITIS REUMATOIDE



Manuel Tenorio Martín

Servicio de Reumatología del Hospital Costa de la Luz de Huelva y de la Clínica Reumatológica de Ceuta.

GRUPO DE TRABAJO DE LA GUIPCAR

Guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con AR. Sociedad Española de Reumatología. P: 15-19. Madrid 2019.

RECOMENDACIONES

Clasificación/Diagnóstico

- En pacientes con artritis seropositiva se recomienda utilizar los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010, para respaldar la impresión clínica del médico (Recomendación de grado B).
- En pacientes con artritis seronegativa, no se recomienda usar criterios de clasificación y el diag-

nóstico dependerá de la impresión clínica del reumatólogo (Recomendación de Consenso de Expertos).

Tratamiento farmacológico inicial

- En pacientes con AR (AR) se recomienda la utilización de dosis de glucocorticoides equivalentes a 10-30 mg/día de prednisona como terapia de inicio en combinación con uno o varios FAME convencionales seguida de una reducción progresiva (del corticoide). (Recomendación de grado B).
- Aunque no se recomienda la triple terapia (tres de estos cuatro: metotrexato, leflunomida, sulfasa-

lacina e hidroxiclороquina) como tratamiento de inicio en la AR, se puede considerar su utilización en aquellos pacientes en los que el uso de glucocorticoides estuviese contraindicado (Recomendación de grado C).

Tratamiento del paciente resistente a FAME convencional

- En pacientes con AR y fracaso a metotrexato en monoterapia, se recomienda indistintamente el uso de terapia combinada con FAMES convencionales o un tratamiento biológico, en función de las características del paciente (Recomendación de grado B).
- En pacientes con AR y fracaso a FAME convencionales se recomienda el uso de terapia combinada, con un biológico o con terapia dirigida, en función de las características del paciente (Recomendación de grado C).

Tratamiento con el primer FAME biológico o FAME dirigido

- En los pacientes con AR e indicación de tratamiento biológico que presentan contraindicación o intolerancia a metotrexato, se aconseja leflunomida en combinación con terapia biológica (Recomendación de grado B).
- En pacientes con AR que reciben tratamiento combinado con metotrexato y anti-TNF se recomienda el uso de metotrexato a dosis de, al menos, 10 mg/semana (Recomendación de grado B).
- En los pacientes con AR no es posible recomendar un determinado agente biológico en primera línea cuando se usa asociado a metotrexato (Recomendación de grado B).
- En caso de monoterapia se recomienda el uso de un anti-IL6 frente a un anti-TNF (Recomendación de grado B).
- En aquellos pacientes con indicación de tratamiento con FAME biológico o FAME dirigido en los que por cualquier razón no se pueden utilizar combinados con FAME convencionales, el grupo elaborador considera que el uso de inhibidores de JAK (Inhibidores de la JAK: Tofacitinib y Baricitinib) en mono-

terapia es una alternativa terapéutica adecuada (Recomendación de Consenso de Expertos).

Tratamiento del paciente que falla al primer biológico

- En pacientes con AR tras respuesta inadecuada al primer anti-TNF, se puede usar un segundo anti-TNF o un biológico dirigido a otra diana terapéutica, en función del tipo de ineficacia y de las características del paciente (Recomendación de grado D).
- En pacientes con AR, tras el fracaso a tratamiento con fármacos biológicos, independientemente del número y mecanismo de acción, puede utilizarse tanto un fármaco biológico como un fármaco dirigido (Inhibidores de la JAK: Tofacitinib y Baricitinib) (Recomendación de grado B).

Pacientes en remisión/reducción de dosis

- En pacientes con AR que estén en remisión o baja actividad con el tratamiento biológico durante al menos seis meses, se recomienda reducir gradualmente la dosis del biológico a pesar del riesgo de recaída (Recomendación de grado B).

Neumopatía Intersticial

- En los pacientes con AR y enfermedad pulmonar intersticial difusa que precisen tratamiento biológico se recomienda emplear como opción más segura abatacept (Recomendación de grado C).
- Como alternativa se puede utilizar rituximab (Recomendación de grado D).
- Aunque en algunos estudios retrospectivos parece que rituximab y abatacept pueden ser eficaces para el tratamiento de la neumopatía intersticial, especialmente en los tipos no usual (no NIU), el grupo elaborador considera que la evidencia disponible es insuficiente y/o inadecuada para emitir una recomendación concluyente en pacientes con AR y EPID (Recomendación grado D).

Infecciones graves

- En pacientes con AR que han sufrido una infección grave durante el tratamiento biológico, se reco-

mienda el uso de abatacept. Si se prefiere utilizar un anti-TNF se recomienda etanercept (Recomendación de grado D).

Cáncer

- En pacientes con AR y antecedente de cáncer a los que se vaya a iniciar tratamiento biológico, se recomienda una valoración individualizada y consensuada con el paciente, oncólogo y otros especialistas implicados (Recomendación de grado C).
- No existe evidencia para recomendar particularmente ningún fármaco biológico específico.

Adherencia al tratamiento

- En la AR se aconseja supervisar la adherencia al tratamiento, especialmente en las mujeres, pacientes de edad avanzada y pluripatológicos (Recomendación de grado D).
- Se recomienda realizar programas de educación al paciente y fomentar una relación de confianza con su facultativo, para mejorar la adherencia terapéutica (Recomendación de grado D).
- Se recomienda incorporar al seguimiento habitual de los pacientes con AR programas de educación específica impartidos por enfermería, en formato individual o grupal (Recomendación de grado D).
- Se recomienda dar continuidad temporal a los programas de educación específica impartidos por enfermería. (Recomendación de Consenso de Expertos)

COMENTARIOS

Esta guía actualiza el manejo de pacientes con AR, sobre todo en lo que se refiere al uso de los nuevos fármacos biológicos y FAMES dirigidos (Inhibidores de la JAK), que no estaban autorizados cuando se editaron las recomendaciones de 2015.

En cuanto al diagnóstico se consolida el uso de los criterios ACR /EULAR 2010. No se descarta el recurso a la “triple terapia” (tres de los siguientes cuatro fármacos: metotrexato, leflunomida, sulfasalacina e hidroxiclороquina) cuando no puedan utilizarse inicialmente corticoides.

Una diferencia notable con respecto a las recomendaciones de 2015

es que ante fracaso de metotrexato no resulta "obligatorio" reemplazar con otros FAMES, sino que la alternativa puede ser pasar directamente al empleo de biológico o terapia dirigida (Inhibidores de JAK).

Se reafirma asimismo la posibilidad de optimizar (reducir) el tratamiento biológico ante paciente en remisión o baja actividad.

El abatacept y el rituximab son los biológicos más seguros en caso de AR con enfermedad pulmonar intersticial. Asimismo, abatacept y etanercept son los más seguros ante el riesgo de infección.

Destacar finalmente la importancia de la adherencia al tratamiento y de los programas de enfermería en este padecimiento crónico.

IDENTIFICANDO RESPONSABLES DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A LA ARTRITIS REUMATOIDE: EL VALOR DE VARIANTES DEL PROMOTOR MUC5B

Juge PA, Lee JS, Ebstein E et al: New England Journal Of medicine. 2018 Dec 6;379(23):2209-2219. doi: 10.1056/NEJMoa1801562. Epub 2018 Oct 20

Dadas las similitudes fenotípicas entre la AR (AR) asociada a la enfermedad pulmonar intersticial (ILD) (en adelante, RA-ILD) y la fibrosis pulmonar idiopática, se planteó la hipótesis de que el mayor factor de riesgo para el desarrollo de la fibrosis pulmonar idiopática, la ganancia de función del promotor MUC5B variante rs35705950, también contribuiría al riesgo de ILD entre los pacientes con AR.

Usando una población de estudio y poblaciones de validación múltiple, se analizó la asociación de la variante del promotor MUC5B rs35705950 en 620 pacientes con RA-ILD, 614 pacientes con RA sin ILD y 5448 controles no afectados.

El análisis de la población de estudio reveló una asociación del alelo menor de la variante promotora

MUC5B con RA-ILD, cuando los pacientes con RA-ILD se compararon con controles no afectados (odds ratio ajustado, 3,8; intervalo de confianza del 95% [IC], 2,8 a 5,2 ; P = 9.7×10^{-17}).

La variante del promotor MUC5B también se representó en exceso de manera significativa entre los pacientes con RA-ILD, en comparación con los controles no afectados, en un análisis de la serie de casos multiétnica (odds ratio ajustado, 5,5; IC del 95%, 4,2 a 7,3; P = $4,7 \times 10^{-35}$) y en un análisis combinado de la población de estudio y las series de casos multiétnicas (odds ratio ajustado, 4,7; IC 95%, 3,9 a 5,8; P = 1.3×10^{-49}).

Además, la variante del promotor MUC5B se asoció con un mayor riesgo de EPI entre los pacientes con AR (odds ratio ajustado en el análisis combinado, 3,1; IC 95%, 1,8 a 5,4; P = 7.4×10^{-5}), particularmente entre aquellos con evidencia de neumonía intersticial habitual en la tomografía computada de alta resolución (odds ratio ajustado en el análisis combi-

nado, 6,1; IC del 95%, 2,9 a 13,1; P = $2,5 \times 10^{-6}$).

Sin embargo, no se observó una asociación significativa con la variante del promotor MUC5B para el diagnóstico de AR sola.

Conclusión

Seguimos la pertinente línea argumental del vínculo etiopatogénico entre la neumopatía intersticial de la AR y la fibrosis pulmonar idiopática, que venimos actualizando en los últimos números de Cuadernos.

La neumopatía intersticial es posiblemente la manifestación clínica extraarticular más temida en la AR. La TACAR revela anomalías pulmonares en >50% de pacientes con AR y el 10% desarrollan neumopatía intersticial.

Actualmente, no se pueden detectar precozmente a estos pacientes, por lo que la disponibilidad de GWAS en este campo serviría de gran ayuda para identificar la variante del promotor MUC5B rs35705950, como riesgo de evolucionar a enfermedad pulmonar intersticial.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

RECOMENDACIONES EULAR TRATAMIENTO DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. Ann Rheum Dis 2019;0:1-9. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215213

Se definen las siguientes categorías de riesgo serológico: 1. Riesgo medio: Anticardiolipina (aCL) IgG o IgM a títulos > 40 GPL o MPL, o superior al percentil 99, o anti-beta 2 GPI (aB2-GPI) a títulos superiores al percentil 99. En todos los casos mediante ELI-

SA. 2. Riesgo alto: positividad del anticóagulante lúpico (AL) o cualquier asociación doble o triple de los tres anticuerpos antifosfolípidos (AAF) (AL, aCL, aB2-GPI), o la persistencia de títulos elevados de AAF. 3. Bajo riesgo: aCL o aB2-GPI positivos de modo aislado a títulos bajos o medios, en especial si la positividad es transitoria.

Se resumen a continuación las recomendaciones para la prevención y el tratamiento en pacientes portadores de AAF o con síndrome antifosfolípido (SAF):

A. Tromboprofilaxis primaria en sujetos con AAF positivos:

1. En portadores de AAF asintomáticos con un perfil de alto riesgo, con o sin factores de riesgo tradicionales: profilaxis con AAS (75–100 mg) (2a / B).
2. En pacientes con LES portadores asintomáticos de AAF: 2.1. Perfil de aPL de alto riesgo: AAS (2a / B). 2.2. Perfil de bajo riesgo: se puede considerar AAS (2b / C).
3. En mujeres no embarazadas con antecedentes de SAF obstétrico solamente (con o sin LES): AAS tras evaluación adecuada de riesgo / beneficio (2b / B).

B. Profilaxis secundaria en SAF:

4. En pacientes con SAF definido y primera trombosis venosa: 4.1. Tratamiento con antivitamina K (AVK) (INR 2–3) (1b / B). 4.2. Rivaroxabán no debe usarse en pacientes con positividad triple de AAF debido al alto riesgo de recurrencia. Los nuevos anticoagulantes orales (NACO) podrían considerarse en pacientes que no pueden alcanzar un INR objetivo a pesar de una buena adherencia a los AVK o si existe contraindicación por alergia o intolerancia a estos (5 / D). 4.3. En pacientes con primera trombosis venosa no provocada la anticoagulación debe continuarse a largo plazo (2b / B). 4.4. En pacientes con primera trombosis venosa provocada, la terapia debe continuarse por un tiempo recomendado para pacientes sin SAF según las pautas de consensos internacionales (5

/ D). Una anticoagulación más prolongada podría considerarse en pacientes con perfil de AAF de alto riesgo u otros factores de riesgo de recurrencia (5 / D).

5. En pacientes con SAF definido y trombosis venosa recurrente a pesar del tratamiento con AVK con objetivo INR de 2-3: 5.1. Considerar la investigación y la educación sobre la adherencia al tratamiento con AVK, junto a determinaciones frecuentes de INR (5 / D). 5.2. Si se hubiera alcanzado el INR objetivo de 2–3, considerar añadir AAS, o un objetivo de INR de 3–4, o el cambio a heparina de bajo peso molecular (HBPM) (4–5 / D).
6. En pacientes con SAF definido y primera trombosis arterial: 6.1. El tratamiento con AVK se recomienda frente al tratamiento solo con AAS (2b / C). 6.2. Se recomienda el tratamiento con AVK con objetivo de INR 2–3 o INR 3–4, considerando el riesgo individual de hemorragia y de recurrencia de la trombosis (1b / B). También puede considerarse el tratamiento con AVK con INR 2–3 asociado a AAS (4 / C). 6.3. Rivaroxabán no debe utilizarse en pacientes con positividad de AAF triple y eventos arteriales (1b / B). No se recomienda el uso de NACO en pacientes con SAF definido y eventos arteriales debido al alto riesgo de recurrencia de la trombosis (5 / D).
7. En pacientes con trombosis arterial recurrente a pesar del tratamiento adecuado con AVK, después de evaluar otras causas potenciales, se puede aumentar el objetivo de INR a 3-4, agregar AAS o cambiar a HBPM (4-5 / D).

C. SAF obstétrico

8. En mujeres con un perfil de AAF de alto riesgo sin antecedentes de trombosis o complicaciones del embarazo, con o sin LES, se debe considerar AAS (75–100 mg al día) durante el embarazo (5 / D).
9. En mujeres con antecedentes de SAF obstétrico solamente,

sin eventos trombóticos previos, con o sin LES: 9.1. Con antecedentes de ≥ 3 abortos espontáneos recurrentes de menos de 10 semanas de gestación o de pérdida fetal (≥ 10 semanas de gestación): AAS más HBPM a dosis profiláctica durante el embarazo (2b / B). 9.2. Con antecedentes de prematuridad (parto antes de la semana 34) debido a eclampsia, preeclampsia grave o a insuficiencia placentaria: AAS o AAS más HBPM en dosis profiláctica, considerando el perfil de riesgo de la embarazada (2b / B). 9.3. Ante SAF obstétrico clínico "sin criterios de Sydney" (por ejemplo, dos abortos espontáneos antes de la semana 10 de gestación, parto ≥ 34 semanas debido a preeclampsia grave o eclampsia): AAS sola o en combinación con HBPM, dependiendo del perfil serológico de riesgo (4 / D). 9.4. SAF obstétrico tratado con dosis profilácticas de HBPM durante el embarazo: mantener heparina 6 semanas posparto para reducir el riesgo de trombosis en la madre (4 / C).

10. En mujeres con SAF obstétrico con "criterios de Sydney" con complicaciones recurrentes del embarazo a pesar de la combinación de AAS y heparina a dosis profilácticas: aumentar heparina a la dosis terapéutica (5 / D), o considerar añadir hidroxicloquina (4 / D) o prednisona en dosis bajas en el primer trimestre (4 / D). El uso de inmunoglobulinas intravenosas se podría considerar en casos seleccionados (5 / D).
11. En mujeres con antecedentes de SAF trombótico: asociar AAS y HBPM a dosis terapéuticas durante la gestación (4 / C).

D. SAF catastrófico

12. 12.1. Tratamiento precoz de infecciones, minimizar las interrupciones de la anticoagulación o los niveles bajos de INR en pacientes con SAF trombótico para prevenir el

desarrollo de un SAFC (4 / D). 12.2. Para el tratamiento de primera línea de pacientes con SAFC: combinación de glucocorticoides, heparina, plasmaféresis o inmunoglobulinas intravenosas, además de tratar cualquier factor desencadenante (p. ej., infecciones, gangrena o neoplasia) (5 / D). En pacientes con SAFC refractario debe considerarse la depleción de células B (rituximab) o la inhibición del complemento (eculizumab) (4 / D).

17.9%, $p=0.014$), fumadores (51.2% vs 35.7%, $p=0.043$) y tenían más antecedentes familiares de IAM (27.4% vs 6.0%, $p<0.001$). Trombofilia hereditaria se observó en 20 (23.8%) pacientes con IAM-CN y en 13 (15.5%) con ACV-C ($p=0.17$), sin diferencia en los parámetros analizados, excepto la elevación de lipoproteína (a) que fue menos frecuente en el IAM-CN (21.4% vs 39.3%, $p=0.012$). Se observó positividad de AAF (SAF) en 13 (15.5%) pacientes con IAM-CN vs 9 (10,7%, n.s.) con ACV-C, generalmente con positividad de un solo AAF. El SAF fue diagnosticado con menos frecuencia en sujetos con IAM con elevación del ST (2.5%) frente a aquellos con IAM sin elevación del ST (27.3%, $p=0.002$) y en IAM-CN en pacientes de edad ≤ 50 años (5.7% vs 32.3% en sujetos mayores, $p=0.003$). Entre el resto de factores, el Factor V Leyden se observó en 12 (14,3%) pacientes con IAM-CN vs 5 pacientes (6%) en el grupo ACV-C ($p=0.07$).

En conclusión, los pacientes con IAM-CN presentan una elevada prevalencia de trombofilia, incluyendo el síndrome antifosfolípido, similar a la de los pacientes con ACV-C. La realización de un estudio completo de trombofilia en pacientes con IAM-CN tiene relevancia clínica, pues permite indicar la anticoagulación a largo plazo en algunas situaciones como el SAF.

ALTA PREVALENCIA DE TROMBOFILIA HEREDITARIA Y SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO EN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO NO OBSTRUCTIVO

Stepien K, Nowak K, Wypasek E, et al. International Journal of Cardiology. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.037>

El papel de la trombofilia en el infarto agudo de miocardio con arterias coronarias normales (IAM-CN) no está aclarado. En este trabajo se estudian los factores trombofílicos en estos pacientes y se comparan con los resultados obtenidos en sujetos que habían presentado un accidente cerebrovascular criptogénico (ACV-C).

Se trata de un estudio prospectivo de cohortes transversal en el que se evaluaron 84 pacientes consecutivos (edad media 45 años) seguidos al menos 3 meses después de un IAM-CN. Los pacientes con ACV-C ajustados por edad ($n=84$) constituyeron el grupo control. El estudio de coagulación consistió en la detección de factores hereditarios (Factor V Leiden, mutación del gen de la protrombina G20210A, deficiencia de proteína C, proteína S o de antitrombina), anticuerpos antifosfolípidos (AAF), Factor VIII, homocisteína y lipoproteína (a).

En comparación con el grupo de ACV-C, los sujetos con IAM-CN fueron más a menudo hombres (60.7% vs 33.3%, $p<0.001$), obesos (34.5% vs

Comentarios

La etiología del IAM con coronarias normales no está del todo aclarada, aunque podrían existir diversos factores desencadenantes, tales como vasoespasmo, disección coronaria espontánea, disfunción de la microcirculación, miocardiopatía de takotsubo y miocarditis. De modo particular, se ha señalado la posibilidad de la formación de un trombo in situ con lisis posterior, lo que daría lugar a una coronariografía normal.

Debe señalarse que los pacientes de esta serie con IAM-CN tenían más factores de riesgo vascular: hombres, obesos, fumadores y con frecuentes antecedentes familiares coronarios. Los mecanismos por los cuales los anticuerpos antifosfolípidos inducen la trombosis son complejos y para generar el evento trombótico se acepta que sería necesaria la concurrencia de otros factores protrombóticos o de daño endotelial ("second hit"), que en este estudio estarían representados por la presencia de otros factores de trombofilia (por ejemplo el Factor V Leyden) y de diversos factores de riesgo de daño vascular endotelial.

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS Y DEMENCIA

Buccia T, Menichelli D, Pignatelli P, et al. Journal of Alzheimer's Disease. doi 10.3233/JAD-181294

Los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) son factores de riesgo bien conocidos de trombosis venosa y arterial, pero su asociación con la disfunción cognitiva no se ha investigado ampliamente en la población general y en pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) primario o secundario. En este trabajo se realiza una revisión sistemática de estudios observacionales de MEDLINE y de las bases de datos Cochrane en la población general, en portadores sanos de AAF, en sujetos con deterioro cognitivo y en pacientes con SAF primario y secundario.

En personas sanas se ha estimado una prevalencia de un 6,5% de anticuerpos anticardiolipina (aCL) IgG y del 9,4% de aCL IgM. En los trabajos analizados en esta revisión sistemática, la prevalencia de AAF varió entre un 5.9% y un 31.1% en la población general, con títulos de aCL más elevados en sujetos con deterioro de las funciones cognitivas o con alteraciones neurológicas detectadas por técnicas de imagen, en su mayor parte pacientes con enfermedad de Alzheimer o con demencia vascular.

La prevalencia de AAF osciló entre el 6,0% y el 56,6% en pacientes con demencia vascular. Los datos en enfermedad de Alzheimer fueron escasos o contradictorios. Respecto a los pacientes con SAF primario y secundario, otros trabajos han descrito la existencia de déficit cognitivo

severo en un tercio de pacientes con SAF asociado a lupus eritematoso sistémico (LES) y en un 22% de los pacientes con LES sin AAF. En los trabajos analizados en esta revisión sistemática, cinco estudios incluyeron pacientes con SAF primario, con resultados divergentes, mientras que 18 estudios encontraron una asociación entre la presencia de AAF y el deterioro cognitivo en pacientes con LES. De estos, 14 describieron una asociación entre los AAF, principalmente aCL y anticoagulante lúpico, y el deterioro cognitivo, mientras que existió escasa evidencia sobre la relación con los anti-B2-glicoproteína I.

Comentarios

El papel patogénico de los AAF en pacientes con deterioro cognitivo podría ser el resultado de mecanismos trombóticos e inmunológicos mediados por estos anticuerpos. Así, los AAF causan daño endotelial en la barrera hematoencefálica que favorece el paso de los AAF y el daño tisular cerebral consecuente en neuronas y astrocitos. Se ha observado también en modelos experimentales cómo los AAF se unen a células dopaminérgicas induciendo movimientos coreicos, y el deterioro de los receptores de GABA puede causar despolarización en las sinapsis induciendo la generación de crisis comiciales. Existirían otros mecanismos que pueden afectar al sistema vascular induciendo un estado proinflamatorio y protrombótico. En este sentido, los AAF, mediante su unión a los receptores beta-2-GPI, inhiben la óxido nítrico sintasa y aumentan los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS). Además, los aCL y los anti-beta 2 GPI promueven la proliferación endotelial y la hiperplasia intimal a través del complejo rapamicina mTORC. Por último, los anti-beta 2 GPI pueden activar los factores C3 y C5 del complemento con sobreexpresión de diversas moléculas de adhesión (MAC) con efecto proinflamatorio sobre el endotelio vascular. En relación con las plaquetas, los aCL y los anti-beta 2 GPI favorecen la agregación plaquetaria y, finalmente, promueven la internalización de las partículas de LDL-colesterol oxidadas, lo que favo-

rece la formación de placas de ateroma. Todos estos mecanismos pueden ser más complejos en pacientes con SAF asociado a LES.

En resumen, la prevalencia de AAF parece ser superior en pacientes con demencia (enfermedad de Alzheimer y demencia vascular) frente a la población general sana. No hay estudios confirmatorios, sin embargo acerca de si el deterioro cognitivo puede ser debido a infartos cerebrales silentes y microembolismos cuya evolución podría enlentecerse mediante el tratamiento anticoagulante.

Como artículo complementario, un trabajo reciente ha analizado la prevalencia de AAF en pacientes con demencia frontotemporal (DFT) (J Neuroimmunol. 2018 Dec

15;325:61-63. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.10.006). Los autores realizan un amplio examen inmunológico en 100 pacientes con DFT, observando un aumento significativo en la positividad de los anticuerpos antinucleares (ANA) en comparación con 100 controles sanos (60% frente a 13%, $p < 0.001$). Se observó la presencia de AAF en el 35% de pacientes con DFT (sin antecedentes de eventos trombóticos ni obstétricos), principalmente anti-beta 2-GPI y aCL, frente al 10% en el grupo control. Estos datos sugieren la existencia de una desregulación autoinmune en este tipo de demencia, si bien queda por aclarar si los AAF tienen un potencial papel patogénico o representan simplemente un epifenómeno.

ESCLERODERMIA



Norberto Ortego Centeno
Raquel Ríos Fernández

Unidad de Enfermedades
Autoinmunes Sistémicas.
Hospital San Cecilio. Granada.

NINTEDANIB EN LA FIBROSIS PULMONAR DE LA ESCLERODERMIA. UN NUEVO ACTOR EN UN VIEJO DRAMA

Oliver Distler, M.D., Kristin B. Highland, M.D., Martina, et al. N Engl J Med. 2019 May 20. doi: 10.1056/NEJMoa1903076

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) aparece en una proporción elevada de pacientes con esclerodermia (ES), aunque varía según las series (53% en la del GEAS), y es una de las principales causas de mortalidad. Aunque desde hace

años se vienen utilizando diferentes tratamientos inmunosupresores para su control, lo cierto es que los resultados son, en el mejor de los casos, muy pobres. Nintedanib es un inhibidor de la tirosin kinasa con efectos antifibróticos y antiinflamatorios ya aprobado en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. En este artículo se describen los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego desarrollado para evaluar la eficacia y seguridad de nintedanib en el tratamiento de la EPI asociada a ES (SENSCIS).

Se aleatorizaron 576 pacientes con EPI asociada a ES, con menos de 7 años de evolución desde la aparición del primer síntoma no Raynaud, y una afectación en la TAC de al menos el 10% en una proporción 1:1 a recibir 150 mg/12 h de nintedanib o placebo. El fármaco se pudo asociar al tratamiento habitual con micofenolato de mofetilo o metotrexato (no se permitió azatioprina, ciclofosfamida, antipalúdicos o algún biológico en los 6 meses previos). El punto de interés fundamental fue la evolución de la capacidad vital forzada (CVF) al cabo de 52 semanas. Como puntos de interés secundarios se incluyeron otra serie de ítems entre los cuales se incluyeron el índice de Rodnan modificado y la puntuación total en el cuestionario de St. George (un cuestionario de calidad de vida relacionada con la afectación pulmonar).

El 52% de los pacientes tenían una forma difusa y el 48% estaban siendo tratados con micofenolato. Aproximadamente el 60% de los pacientes tenían ATA (+). Completaron el estudio 264 pacientes en el grupo nintedanib y 275 en el grupo control. La CVF basal fue del 72,4% en los pacientes tratados con nintedanib y del 72,7% en el grupo control. Al cabo de 1 año, cayó 52,4 ml en los pacientes tratados con nintedanib (-2,1%) y 93,3 ml (-3,6%), lo que fue estadísticamente significativo ($P=0,004$). El índice de Rodnan disminuyó 0,21 puntos en el grupo tratado frente a un incremento de 1,69 en el grupo placebo, sin significación estadística. Tampoco hubo diferencia en el cuestionario de S. George.

Nintedanib fue bien tolerado. El principal problema fue la diarrea, en general de un grado leve o moderado. La mortalidad observada fue similar en ambos grupos (3,5% en el grupo tratamiento y 3,1% en el grupo placebo).

En la discusión del EC los autores dejan claro que la diferencia en la pérdida de CVF observada fue menor de la esperada y con la que se hicieron los cálculos del tamaño muestral. El primer argumento para este hallazgo es el uso de micofenolato, por el que no se hizo aleatorización. En la actualidad hay un estudio

abierto que nos informará de los beneficios en un plazo mayor.

Comentarios

Del ensayo clínico se deduce que nintedanib frena la pérdida de CVF en pacientes con EPI asociada a ES, pero lo hace en una forma muy modesta. De hecho, si comparamos con los estudios de ciclofosfamida o micofenolato comunicados previamente los resultados serían peores. P.ej. en el estudio SLD (ciclofosfamida oral) la ganancia de CVF fue del 2,53%, y en el FAST (CF i.v.) del 4,19%, aunque en este último la p no fue significativa (solo se incluyeron 45 enfermos).

En meses sucesivos se irán publicando análisis de subgrupos, lo que posiblemente desvele algunas incógnitas, especialmente si hay algunos pacientes que se puedan beneficiar del tratamiento y de si nintedanib asociado a micofenolato proporciona, o no, mejores resultados.

Del estudio se excluyeron pacientes con hipertensión pulmonar, por lo que los resultados no podrán extrapolarse a este grupo de pacientes. La falta de beneficio en el índice de Rodnan, también a juicio de los autores, implica que nintedanib solo puede considerarse en el tratamiento de la EPI y no como tratamiento de fondo de la enfermedad.

En resumen, aparece un nuevo actor, pero el drama continúa.

VASODILADORES/ VASOACTIVOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS ÚLCERAS DIGITALES: UN ANÁLISIS DE LA VIDA REAL EN REAL EN CENTROS TERCIARIOS. ¡PUES VAYA!

Jelena Blagojevic, G. Abignano, & J. Avouac, et al. *Clinical Rheumatology*. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04564-8>

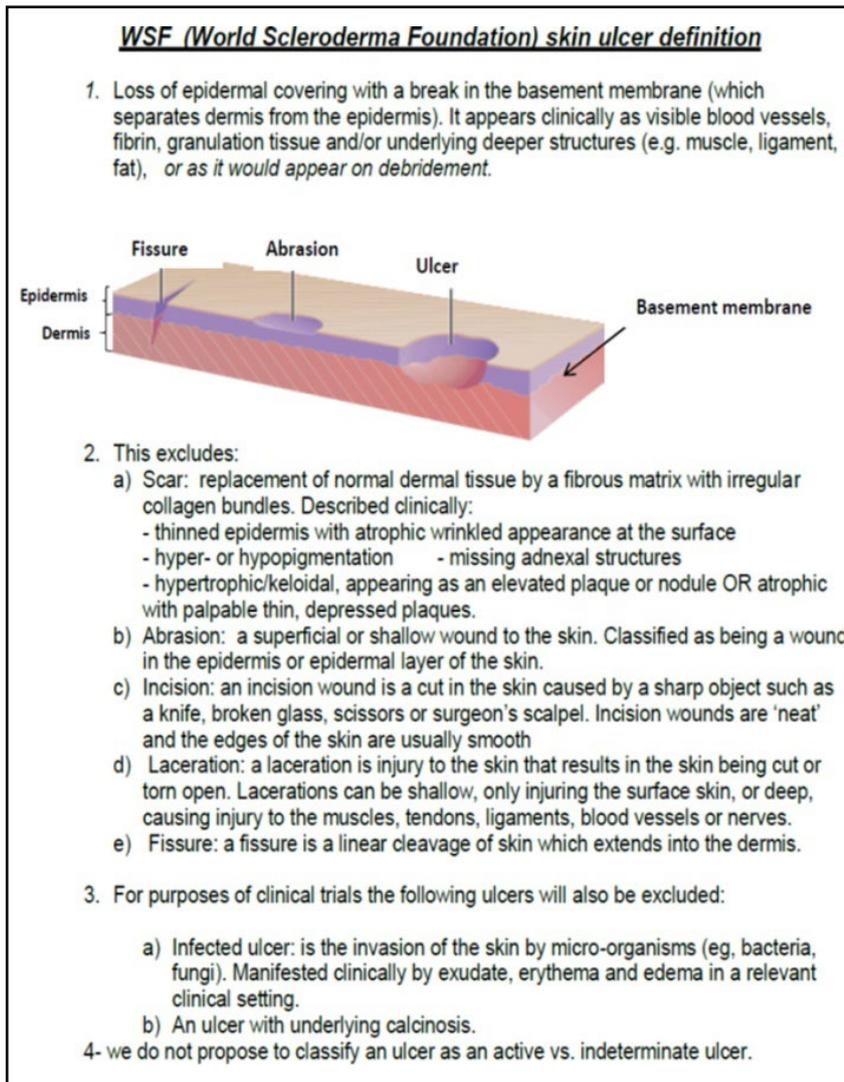
Las úlceras digitales son un problema de primera magnitud en los pacientes con esclerodermia (ES), no solo por la importante repercusión en la calidad de vida, sino también por su relación con un mal pronóstico de la enfermedad. El estudio que

comentamos es un estudio observacional en el que se recoge el uso de vasoactivos/vasodilatadores en la práctica clínica en centros expertos de diferentes países que participan en el proyecto DeSScipher. Un estudio observacional multicéntrico europeo que contiene cinco ensayos observacionales (OT) centrados en úlceras digitales (UD), artritis de la mano, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar y enfermedades del corazón (https://www.unigiessen.de/faculties/f11/facilities/desscipher-en?set_language=en). El ensayo observacional no. 1 (OT1) evaluó, como comentamos, la efectividad de diferentes fármacos vasoactivos/vasodilatadores en la prevención y curación de las UD. La definición elegida de úlceras fue la propuesta por la Fundación Mundial de Esclerodermia (FSM) (*J Scleroderma Relat Disord*. 2017 May; 2(2): 115-120) (Fig 1). Las UD se clasificaron de acuerdo con sus principales características en UD asociadas con cicatrices de depresiones digitales (DPS), con calcinosis y con gangrena y UD debidas a la pérdida de tejido no asociado con DPS o calcinosis (DU puro). Las UD se dividieron en no recurrentes (solo un episodio) y recurrentes.

Se recogió información desde marzo/13 a noviembre/16.

De un total de 1823 pacientes incluidos en el OT1, 277 (15,2%) tenían úlceras en el momento de reclutamiento y 628 (34,4%) habían tenido UD en algún momento. El 50,4% no habían presentado nunca UD. Teniendo en cuenta que la primera UD suele aparecer en los primeros 3,5 años y que hasta el 79% de los pacientes hacen úlceras en los 10 primeros años de evolución de la enfermedad, los pacientes se dividieron en los que tenían una evolución de la enfermedad < 3 años (17,5%), los que tenían una duración entre 3 y 5 años (13,7%), entre 5 y 10 años (24,9%) y los que tenían una evolución >10 años (43,9%). El 54% tenían úlceras recurrentes. Los pacientes con UD tenían una variante difusa de la enfermedad, eran más jóvenes y tenían un índice de Rodnan más elevado con más frecuencia.

Figura 1.



Un 94,7% de los pacientes recibió algún fármaco vasodilatador/vasoactivo. El grupo farmacológico que se utilizó con más frecuencia fue el de los antagonistas del calcio (71,6%), seguido de iloprost (20,8%), antagonistas de los receptores de endotelina (20,4%) o inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (16,5%). Un 32,6% de los pacientes recibieron dos fármacos, un 11,5% tres fármacos y más de tres el 1,9%. El 65% de los pacientes con UD recurrentes recibían bosentan y/o sildenafil. El 23,1% de los pacientes con úlceras activas y el 23,6% de los pacientes con UD recurrentes solo recibían antagonistas del calcio.

Los autores no analizan los resultados de la actuación. Es decir, no sabemos si una u otra actitud

se acompaña de un mejor resultado que nos dicen será objeto de un estudio prospectivo. Lo único sobre lo que llaman la atención es la alta prevalencia con la que pacientes con manifestaciones graves son tratados únicamente con un fármaco en centros con nivel de expertos.

Comentarios

Personalmente no me sorprenden los resultados. Las actitudes terapéuticas están condicionadas por muchos factores, entre ellos la idea que el médico prescriptor pueda tener de la eficacia del fármaco o, incluso, la presión de la industria. Ese aspecto no se contempla en este estudio, ni supongo que se contemplará en el que nos hable de la eficacia de las diferentes combinaciones. Lo

que sí nos deja claro este artículo es que este es un problema grave en el que queda mucho por avanzar.

LOS AUTOANTICUERPOS PRECEDEN AL DIAGNÓSTICO DE LA ESCLERODERMIA

Peter D. Burbelo, Sarah M. Gordon, Meryl Waldman, et al. PLoS ONE 14(3): e0214202. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214202>

La mayoría de los pacientes afectados de esclerodermia (ES) presentan positividad para algún autoanticuerpos, por ello los criterios clasificatorios de la ACR/EULAR los incluyen entre los ítems a considerar. De entre los autoanticuerpos posibles, unos son más específicos, aunque menos sensibles (ACA, ATA, anti-RNA polimerasa III, PM-Scl 100 y 75, fibrilarina, U1 RNP, Th/To, NOR90, U11/U12 RNP y Ku) y otros son menos específicos por poder aparecer en otras enfermedades autoinmunes sistémicas (anti-Ro52, Ro60 y anti-RNP). El análisis retrospectivo de varias enfermedades autoinmunes, incluida la diabetes tipo I, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y el síndrome de Sjögren, han demostrado que pueden detectarse autoanticuerpos circulantes años antes del diagnóstico clínico de estas enfermedades. Se sabe mucho menos sobre la presencia y posiblemente la implicación de autoanticuerpos "preclínicos" en la ES. Ese fue precisamente el objetivo de este estudio: determinar si los anticuerpos en pacientes con ES, con una atención especial a aquellos que van a desarrollar una crisis renal son detectables antes del diagnóstico clínico y si se asocian con la trayectoria o con distintas manifestaciones de la enfermedad. Se utilizaron muestras de suero almacenadas en el departamento de Defensa de USA que se analizaron mediante un sistema de inmunoprecipitación con luciferasa (LIPS) con lo que se analizó la presencia de Ro52 (N-terminal), Ro60, La, Rnp-A, Sm-D3, PM/Scl-100, Jo-1, Cenp-A, PM/Scl-75, POLR3A (o RNAP115), POL-

R3K (o RNAP11) y Topo1. Se examinaron los registros médicos electrónicos militares entre 2005–2016 y se identificaron 749 casos de ES. Todas las historias clínicas electrónicas fueron revisadas para evidenciar CR, definida por al menos uno de los siguientes criterios: 1) lesión renal aguda que requiere terapia de reemplazo renal; 2) duplicación de la creatinina sérica; 3) aumento del 50% en la creatinina sérica con hipertensión de inicio (presión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg); y 4) urgencia o emergencia hipertensiva definida por un inicio abrupto de TA 180/110 mmHg que requiere hospitalización o evidencia de daño en el órgano terminal. Cincuenta y cuatro casos cumplieron los criterios para CR. Sin embargo, treinta y ocho de los casos no tenían suero acumulado en el DoDSR, lo que hizo que solo se consideraran dieciséis casos. Estos 16 casos se emparejaron con 30 controles (pacientes con ES sin CR).

Hasta un 52% de los pacientes, tanto con CR como sin CR presentaron positividad de algún autoanticuerpo años antes del comienzo de la enfermedad (75% en los pacientes con CR y 40% en el resto), con un promedio de 9,6 años en caso de CR y 5,7 si no hubo CR. En algún caso los autoanticuerpos se detectaron hasta 27 años antes. Anti-Ro52, Ro60 y Cenp-A aparecen elevados décadas antes y permanecen elevados hasta el diagnóstico de la enfermedad. RNAP-III, Topo1 y anti-Jo-1 se van elevando en momentos más próximos al desarrollo de la enfermedad. En algunos casos los anticuerpos aparecen y luego desaparecen. Respecto a la presencia precoz de Ro52 y Ro60 los autores especulan que pudieran ser marcadores de una disfunción inmune sobre la que luego asentara un mecanismo patogénico específico. Además la alta prevalencia de dichos autoanticuerpos podría verse explicada en parte por el predominio de la raza negra (63%). Otro hallazgo del estudio fue que, en pacientes con CR se aprecia un ascenso de anti-RNP III en el año previo, pero no fueron los mismos pacientes con CR que presentaban niveles elevados

de Ro52 y Ro60 lo que, a juicio de los autores, sugiere que hay diferentes mecanismos patogénicos en el desarrollo de la CR.

Comentarios

Un grupo de pacientes que acuden a las consultas de Enfermedades Autoinmunes son aquellos en los que se han encontrado unos anticuerpos positivos de forma fortuita. En la mayoría de los casos la historia clínica es anodina y, con frecuencia, son dados de altas tras un cribado de mayor o menor intensidad. ¿Hacemos bien?

Cada vez hay más evidencia de que en las enfermedades autoinmunes hay una fase de autoinmunidad “benigna” en la que aparecen autoanticuerpos más o menos específicos, seguida de una fase en la que se desarrollan, de forma evidente, las principales manifestaciones de la enfermedad. Es por ello que posiblemente sea bueno hacer un seguimiento, aunque sea con carácter anual o condicionado a síntomas, de aquellos pacientes con autoinmunidad positiva, aunque sean anticuerpos tan poco específicos como Ro52 o Ro60.

VASCULITIS



José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera

Unidad de Enfermedades
Autoinmunes Sistémicas.
Hospital San Cecilio. Granada.

UTILIDAD DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN EN LA VALORACIÓN DE LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

Prieto-González S, Villarreal-Compagny M, et al. *Med Clin (Barc)*. 2019, 4 de febrero. Pii: S0025-7753 (18) 30733-4.

El carácter segmentario de las lesiones vasculares en la arteritis de células gigantes (ACG), su topografía variable y la dificultad para obtener biopsias en algunos vasos, han hecho de las técnicas de imagen una herramienta esencial que permite un estudio extenso y una evaluación

secuencial no invasiva. Este artículo de revisión resume la evidencia científica sobre su utilidad para:

a) Diagnóstico. Se basa en la presencia de signos sugerentes de inflamación (engrosamiento o edema parietal) en la arteria temporal (AT) y/o aorta y sus ramas.

— Ecografía-Doppler (ED): es la que mayor evidencia presenta en la AT. El hallazgo más característico y específico es el signo del halo (anillo hipocóico alrededor del vaso que no desaparece con la presión), con una sensibilidad (S) del

77/70% y una especificidad (E) del 96/84% frente al diagnóstico clínico/histológico. Se recomienda la evaluación de las AT, axilares y carótidas para aumentar su rentabilidad. Limitaciones: menos sensible en inflamación limitada a adventicia arterial o colaterales de pequeño calibre, no se ha demostrado mayor positividad en biopsias AT (BAT) eco-dirigidas frente a la elección de arteria por la exploración y es observador-dependiente.

—Angio-RM: en la AT ha demostrado una S del 73/93% y una E del 88/81% frente al diagnóstico clínico/positividad de la biopsia, y puede detectar el compromiso de la arteria temporal profunda o el edema del músculo temporal. Limitaciones: escasa disponibilidad y mayor coste que la ED.

—PET-TC: la más utilizada para valorar la presencia de vasculitis en la aorta y sus ramas principales con una S del 80% y E del 89%. Sin embargo, los estudios existentes son heterogéneos en cuanto a pacientes, momento de realización o criterios de imagen compatibles con vasculitis (visual o SUVm, con una S mayor). Un valor medio de SUVm de todos los territorios vasculares explorados de 1,89 obtuvo una S del 80% y una E del 79%. Sin embargo, la validación de estos criterios es necesaria para estandarizar su uso. Actualmente, y a la espera de poder valorar S y E, la 18FDG-PET ha detectado compromiso inflamatorio en las AT, maxilares y faciales, pudiendo en un futuro ser útil para valorar afectación craneal.

—ED frente a BAT: en centros de referencia, la S es similar para ambas, siendo mayor para la ED si se exploran varias arterias, pero la E es superior en la BAT al descartar otras patologías con afectación de la AT y excluir una ACG con baja

sospecha clínica. La S de la ED está limitada en inflamación de menor intensidad y cae más marcadamente en pacientes tratados frente a la BAT, pero el resultado diagnóstico es más precoz.

—Los autores recomiendan la BAT en todo paciente con sospecha de ACG como técnica de elección para un diagnóstico de certeza. En caso de alta sospecha clínica y BAT negativa o sospecha de afectación de gran vaso sin compromiso craneal, se recomiendan las técnicas de imagen.

—Los estudios prospectivos diseñados para valorar la prevalencia y extensión de la afectación de gran vaso en pacientes no seleccionados son muy escasos. Un estudio de 2012 objetivó que el signo radiológico de vasculitis era la presencia de un engrosamiento circunferencial de la pared vascular (≥ 2 mm en la aorta y ≥ 1 mm en sus ramas) sin ateromatosis adyacente, con evidencia de afectación en territorio esplácnico y renal. Otros estudios mediante ED han evidenciado afectación de las arterias epiaórticas, iliofemorales y vasos de mediano calibre.

—Arteriografía: se limita para tratamiento de las lesiones estenóticas.

b) Evaluación del daño estructural: lesión crónica del vaso en forma de estenosis, dilatación y aneurisma.

—Angio-TC es la técnica idónea para su diagnóstico y control evolutivo al presentar una gran resolución para medir con exactitud el diámetro del vaso (criterio quirúrgico), detectar calcificaciones murales y valorar el grosor y la captación de contraste en fase venosa en la pared vascular para diferenciar actividad inflamatoria de remodelado vascular.

—Angio-RM: tiene la ventaja de no irradiar y estudiar mejor tejidos blandos y edema sin la administración de contraste, pero su disponibilidad y resolución son menores y el tiempo de realización mayor.

c) Seguimiento. Las altas dosis de corticoides utilizadas en estos pacientes tienen una gran trascendencia en la activación macrofágica y presencia de edema tisular, hecho importante cuando se utiliza la imagen para el diagnóstico. Un ejemplo es el signo del halo, con una caída de la S hasta el 50% mediante ED a los 4 días de tratamiento corticoideo, hecho descrito también en la angio-TC y PET, no existen cambios significativos a los 3 días, pero sí en un periodo ≥ 10 días.

d) Valor pronóstico. Actualmente la evaluación de actividad se basa casi exclusivamente en la clínica y la variación de los reactantes inflamatorios. La captación en PET se relaciona con los niveles de estos últimos y en la angio-TC y RM, la captación de contraste puede ayudar a diferenciarla de fibrosis/remodelado vascular.

Tras el descenso significativo de los signos de vasculitis en las primeras semanas de tratamiento, la persistencia durante el seguimiento es frecuente, a pesar de la remisión clínica y analítica, por lo que su significado no es claro, con estudios que indican un mayor riesgo de recaída y otros que no.

Comentarios

Nos ha parecido un excelente artículo de revisión. Que estas técnicas de imagen se han convertido en esenciales en nuestro día a día para la evaluación de los pacientes con ACG es obvio. Sin embargo, es necesario realizar estudios prospectivos con una mayor muestra para validar los datos más prometedores disponibles actualmente y para aclarar los puntos de controversia aun existentes.

TOCILIZUMAB EN ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA, INCLUIDOS PACIENTES DE AADEA

Calderón-Goercke M, Loricera J, Aldasoro V, et al. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Jan 5. pii: S0049-0172(18)30571-7.

Estudio observacional retrospectivo, abierto y multicéntrico que incluyó 134 pacientes diagnosticados de arteritis de células gigantes (ACG) tratados con tocilizumab (TCZ), seguidos la mayoría hasta 48 meses. Previo al inicio de TCZ la mayoría de los pacientes habían recibido corticoides a dosis altas (40-60 mg/día en dosis decrecientes) y el 73%, diferentes fármacos inmunosupresores. TCZ se administró vía intravenosa a dosis de 8 mg/kg/día cada 4 semanas (n=106, 79%) o subcutánea a dosis de 162 mg/semana (n=28, 21%). El diagnóstico de ACG se basó en criterios ACR, una biopsia de arteria temporal positiva y/o presencia en técnicas de imagen de hallazgos consistentes con vasculitis de grandes vasos.

Se definió remisión como la ausencia de síntomas y normalización de reactantes de fase aguda; remisión completa si los pacientes persistían asintomáticos con normalización de reactantes durante al menos 6 meses; y recidiva como recurrencia de signos o síntomas de ACG junto a elevación de VSG >20 mm/hora en hombres o >25mm/hora en mujeres y/o PCR > 0,5 mg/dl.

La edad media fue 73±8,8 años. El tiempo medio entre el inicio de TCZ y el diagnóstico de ACG fue de 13,5 meses (5-35). Las principales manifestaciones clínicas fueron polimialgia (n=73), cefalea (n=70), síntomas constitucionales (n=31) y claudicación mandibular (n=14). EL inmunosupresor más empleado previo al uso de TCZ fue el metotrexato. La indicación de TCZ fue la ausencia de respuesta (n=86) o efectos adversos con tratamientos previos (n=48).

Independientemente de los corticoides, TCZ se administró en monoterapia en 82 pacientes (62,2%) y combinado con otros inmunosupresores en 52 pacientes (38,8%), fundamentalmente con metotrexato.

Después de un mes con TCZ, el 93,9% de los pacientes estaban en remisión. En 39 pacientes seguidos durante 2 años se observó remisión persistente en 27 (69,2%). En 7/39 hubo recidivas, generalmente leves y satisfactoriamente tratadas con dosis bajas de prednisona. De éstas, 2 pacientes estaban aún con TCZ, mientras que 5 lo habían abandonado, 3 por remisión y 2 por efectos adversos. Durante el seguimiento, 32 pacientes (23,9%) presentaron efectos adversos, teniendo que abandonar el tratamiento en 17. Los más frecuentes fueron infección y alteraciones hematológicas. Cinco pacientes fallecieron.

Los autores concluyen que en la práctica clínica TCZ produce una mejoría rápida y mantenida en la ACG refractaria, sin embargo, las infecciones parecen ser más numerosas que en los ensayos clínicos.

Comentarios

Experiencia muy favorable de la eficacia del tratamiento con TCZ en la práctica clínica diaria, incluida experiencia propia.

RIESGO DE RECIDIVA TRAS LA SUSPENSIÓN DE TOCILIZUMAB EN LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES: LA MITAD EN LOS PRIMEROS 6 MESES

Adler S, Reichenbach S, Gloor A, et al. *Rheumatology (Oxford).* 2019

Se desconoce cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento con tocilizumab (TCZ) en pacientes con arteritis de células gigantes (ACG).

En el primer ensayo clínico el tratamiento se suspendió a las 52 semanas. El objetivo de este estudio es conocer la proporción de recidivas, el momento de la recidiva y los posibles factores involucrados en las mismas después de la suspensión de TCZ.

Se definió recidiva como la elevación de la VSG, de la PCR o de ambas, junto con síntomas clínicos típicos de actividad de la ACG. De los 30 pacientes incluidos en el ensayo clínico, 20 fueron tratados con TCZ y corticoides y 10 sólo con corticoides. Del grupo de TCZ, 17/20 estaban inactivos al final del estudio y se siguieron prospectivamente, sin ningún tratamiento. A los pacientes inactivos se les realizó angio-RM y marcadores biológicos (PCR, VSG, IL-6, receptor soluble del TNF, CD163, MMP-3 y pentraxina 3). El tiempo medio de seguimiento fue 28,1 meses (17-44). Durante el seguimiento, 8 pacientes experimentaron recidiva después de una media de 6,3 meses (1-14); seis en los 5 primeros meses y dos en los meses 13 y 14 respectivamente. Los pacientes en los que recidivó la enfermedad fueron más jóvenes (64,4 vs 76,4 años; p=0,006) y presentaban mayor índice de captación mural en la angio-RM realizada al finalizar el tratamiento con TCZ. Ningún criterio clínico, de laboratorio ni de imagen predijo el riesgo de recidiva.

Los autores concluyen que el tratamiento durante 52 semanas con TCZ induce una remisión que persiste en el tiempo en la mitad de los pacientes después de suspender el tratamiento. No encontraron marcadores de riesgo de recidiva.

Comentarios

Aunque el tamaño muestral es bajo y habrá que esperar a los resultados del GiACTA con una n mayor, nosotros vemos los resultados de manera opuesta a los autores, es decir, que la mitad recidiva y en los primeros seis meses. Por tanto, actitud de vigilancia intensa en los primeros 6 meses.

SÍNDROME DE SJÖGREN



José Antonio Vargas Hitos
Mónica Zamora Pasadas
Nuria Navarrete Navarrete
José Mario Sabio Sánchez

Unidad de Enfermedades Autoinmunes.
Sistémicas. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

RIESGO INCREMENTADO DE DEMENCIA EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Tsung-Yun Hou, Hui-Ching Hsu, Tzu-Min Lin, et al. *Annals Of Clinical And Translational Neurology* 2019;6(4):633-641

En el Síndrome de Sjögren primario (SSp) se han descrito varias complicaciones del sistema nervioso central (SNC) y neurológicas, incluyendo disfunción cognitiva y demencia. La afectación neurológica varía según los estudios de un 0 a un 70%, incluyendo al SNC y/o periférico. Las manifestaciones neurológicas se han asociado con una alta actividad del SSp, mientras que los déficits cognitivos y los desórdenes afectivos parecen debidos a una disfunción cerebral inmunomediada. Un estudio previo evaluó RM y función cognitiva en 15 pacientes con SSp y reveló un mayor volumen ventricular que en controles con migraña. Además estos hallazgos se relacionaron con otras variables cognitivas y psiquiátricas. Otro estudio reveló que 15 de 25 pacientes con SSp tuvieron afectación cognitiva y 5 pacientes, demencia. La afectación vascular cerebral se considera la principal causa de demencia en pacientes con SSp. El objetivo de este estudio fue evaluar el riesgo de demencia

de una amplia base de datos poblacional entre pacientes con SSp (17072 pacientes) y controles sin SSp (68270), equiparados por género, edad y comorbilidades. Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo entre los años 2000 a 2014.

Los tipos de demencia incluían enfermedad de Alzheimer, demencia aterosclerótica y demencia inespecífica. La mayoría de población estudiada fueron mujeres (89%) y tenían en ambos grupos una edad media de 54 años. Se demostró un mayor riesgo de demencia en pacientes con SSp que en población control. El riesgo de demencia se incrementaba proporcionalmente con la edad. También las comorbilidades (DM, HTA, enfermedad cardiovascular, ACV y psicosis mayor) incrementaron el riesgo de demencia. Al estratificar por sexo, edad y comorbilidades, los pacientes más jóvenes con SSp (en concreto menores de 60 años) se relacionaron especialmente con un mayor riesgo de demencia. Si además asociaban alguna comorbilidad, este riesgo se incrementaba. Todo esto sugiere que el SSp es un factor de riesgo independiente de demencia. Los mecanismos parecen explicarse por un daño vascular, que incluye vasculitis, autoanticuerpos y depósitos de complejos inmunes, oclusión de vasos e inflamación celular con efectos neuro-destructivos que

resultan en una reducción de la reserva cognitiva y en el inicio de demencia incipiente como un proceso neurodegenerativo., aunque es preciso estudiar más a fondo los mecanismo fisiopatológicos.

Algunas limitaciones de este estudio incluyen la falta de parámetros clínicos como la severidad de la enfermedad o datos de laboratorio (autoanticuerpos, IMC, nivel educativo...). Tampoco se pudo evaluar la relación entre los desórdenes respiratorios del sueño (mayores en los pacientes con SSp) como un factor de riesgo de la demencia. También hay que tener en cuenta que el diagnóstico de demencia pudo hacerse más precozmente en los pacientes con SSp debido a las mayores revisiones que se hacen a estos pacientes.

Comentarios

Las manifestaciones cognitivas se observan con frecuencia en los pacientes con SSp y diversos estudios sugieren que el diagnóstico de SSp debe considerarse en pacientes con enfermedad neuropsiquiátrica inexplicada y alteraciones de memoria o ejecutivas detectadas en los test neuropsicológicos, así como en el diagnóstico diferencial de demencia sin causa explicable, teniendo en cuenta el potencial beneficio de un tratamiento precoz con inmunomoduladores o inmunosupresores.

UTILIDAD DEL PET PARA EL DIAGNÓSTICO DE LINFOMA EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Keraen J, Blanc E, Besson FL, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jan 7. doi: 10.1002/art.40829.

Actualmente, la utilidad del PET para el diagnóstico de linfoma en los pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSp) no está completamente dilucidada. Con la intención de arrojar luz sobre esta cuestión, los autores de este artículo reclutaron retrospectivamente a 45 pacientes con SSp (criterios ACR/EULAR 2016) procedentes de dos hospitales franceses a los que durante su seguimiento se les había realizado un PET. Los 45 participantes con SSp (todos ellos con índices de actividad entre moderada y alta) fueron clasificados en dos grupos: aquellos en los que se había alcanzado el diagnóstico anatomopatológico de linfoma (n=15) y aquellos en los que no (n=30). Posteriormente se revisaron sus PET y se observó que existían características diferenciadoras entre ambos grupos. En primer lugar, la glándula parótida mostró un tamaño y una captación SUVmax significativamente mayor en los pacientes con linfoma; concretamente, un SUVmax ≥ 4.7 resultó ser altamente sugerente de linfoma (sensibilidad 80%, especificidad 83.3%). Además, un SUVmax $\geq 5,6$ en cualquier localización se asoció igualmente con el diagnóstico de linfoma con una sensibilidad 86,7% y especificidad 73,3%. Por último, la presencia de cualquier foco pulmonar hipercaptante (ya sea en forma de nódulos o condensaciones) también apareció altamente vinculado a la presencia de linfoma (sensibilidad 80%, especificidad 83,3%). Los autores concluyen que el PET, y concretamente un SUVmax $\geq 5,6$ en cualquier localización, un SUVmax $\geq 4,7$ a nivel de la glándula parótida y/o la presencia de lesiones pulmonares hipercaptantes, puede constituir un herramienta diagnóstica de utilidad a la hora de identificar a aquellos pacientes con SSp y linfoma.

Comentarios

El SSp es la enfermedad autoinmune sistémica asociada a un mayor riesgo de desarrollo de linfoma (de 7 a 15 veces), fundamentalmente de tipo MALT. Dado que el SSp puede producir manifestaciones clínicas similares a las del linfoma, en ocasiones llegar al diagnóstico de esta complicación hematológica puede resultar difícil. El PET es una prueba de gran valor en el diagnóstico y tratamiento de los linfomas de alto grado, si bien en la estadiación inicial de los linfomas de bajo grado su sensibilidad es

notoriamente más baja. Además, es relativamente habitual que en los pacientes con SSp pueden observarse zonas de hipercaptación en el PET propiciadas por la propia enfermedad y no a la presencia de linfoma. A pesar de que el presente estudio cuenta con diversas limitaciones, (diseño retrospectivo, pequeño tamaño muestral, incluye fundamentalmente pacientes con alta actividad...), aporta información de interés práctico en relación a la utilidad del PET durante el proceso de despistaje de linfoma en los pacientes con SSp.

NEFROLOGÍA



Ana Ávila Bernabéu¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

Adoración Martín Gómez²

²Servicio de Nefrología. Hospital de Poniente. El Ejido Almería.

¹DEPLECIÓN DE LINFOCITOS B, PERO AHORA MEDIANTE LINFOCITOS T QUIMÉRICOS, EFECTIVA EN LUPUS MURINO

Kansal R, Richardson N, Neeli I. *Sci Transl Med.* 2019;11(482):eaav1648.

Coment in: Sadun R. *Am J Kidney Dis* 2019.

Published online 30 may.

La depleción de linfocitos B con el ac monoclonal anti CD20 rituximab no ha mostrado eficacia en el tratamiento de LES en ensayos clínicos (LUNAR, EXPLORER). Es posible que dirigir la terapia frente a CD19 mejore la eficacia del tratamiento, ya que

CD 19 se expresa desde estadios precoces de poblaciones B hasta tardíos, incluyendo células plasmáticas (productoras de la mayoría de autoanticuerpos). Por ello dirigirse frente a CD 19 puede producir mayor depleción de linfocitos B y mayor reducción de autoAc.

Este estudio analiza la depleción de linfocitos B en lupus experimental utilizando una tecnología desarrollada para la inmunoterapia en el cáncer, la infusión de linfocitos T citotóxicos quiméricos CAR (quimeric antigen receptor) que expresan receptores de superficie frente a CD19. Estos linf T CD8+ CAR anti CD19 producen citotoxicidad directa tras unirse a los linf CD19+. En él se infunden

linf T CAR en 2 cepas de ratones que reflejan rasgos claves de lupus.

Entre los resultados destaca que en ratones tratados, la IgM plasmática, IgG, y los anti-DNA (ELISA) fueron significativamente menores respecto a controles.

Al evaluar los efectos de la depleción de linf B sobre las manifestaciones de la enfermedad se observa que antes de la administración de linf CAR T, 35% (7/20) ratones tenían proteinuria de alto grado. Cinco meses tras el tratamiento, la proteinuria se detectó en 1/11 ratones tratados frente a 8/9 controles. El análisis histológico mostró mejoría franca tanto en riñón como en piel.

Los ratones tratados que deplecionaban linf B tenían subpoblaciones de linf B IgM+ sólo en los que CD19 era indetectable.

Para evaluar la presencia y la situación funcional de los linf B que permanecen en el bazo, riñones o m. ósea de los ratones tratados con linfocitos T CAR se observa que aunque la expresión de CD19 estuvo presente en muestras de bazo, riñones y m. ósea de ratones controles, ésta no se detectó en riñones tratados. La detección de RNA de fc de crecimiento de linf B persistía en bazo y médula de ratones tratados, lo que indica la persistencia de linf productores de Ac en tejidos linfoides. En contraste, se redujeron de forma importante en riñones de ratones tratados, sugiriendo la depleción efectiva de linf productores de Ac.

Al analizar el proteoma para ver marcadores de inflamación, se observan diferencias entre los tratados y no tratados, proporcionando evidencia adicional de que el tratamiento con linf T CAR mejora la enfermedad.

Al infundir linf B en ratones tratados se comprueba la persistencia de la citotoxicidad de los linf T, 11 meses tras la infusión.

Comentarios

En este estudio la utilización de linf T CD8 CAR anti CD19 consiguió la depleción de linf B CD19, eliminó de forma efectiva la producción de autoac y difirió o revirtió las manifestaciones del lupus experimental en dos mo-

delos de ratones. Estos resultados contrastan con resultados previos en los mismos modelos animales, que mostraban resistencia a depleción de linf B mediada por ac anti CD-20. Los autores proponen que los linf T CAR frente a CD 19 tienen eficacia superior porque los linf T citotóxicos inducen la muerte de las células diana por mecanismo directo, eliminando las diferencias interindividuales en las funciones efectoras de los receptores Fc de los Ac. En cambio la citotoxicidad mediada por Ac requiere la acumulación de Ac ligados a cel diana para producir muerte celular mediada por complemento, la citotoxicidad celular dependiente de Ac o aclaramiento por fagocitos. CD 19 se expresa en linf B activados, incluyendo plasmablastos en división y cel plasmáticas tempranas. Por ello, los linf T CAR frente a CD19 se dirigen contra linf B responsables de la producción de autoac. La depleción de linf CD19 no elimina todos los linf B IgM+, y los ratones tratados con linf T CAR mantienen la expresión de IgM y parcialmente la de IgG plasmáticas.

Los ratones tratados mostraron ausencia de IgM e IgG antiDNA. En lupus, los linf secretores de autoac pueden surgir como plasmablastos de Vm corta en el bazo y desarrollarse en cel plasmáticas de vida larga que sobreviven en médula ósea. Además, las plasmáticas ligadas a la gravedad de los síntomas de lupus se acumulan en riñones. Los análisis de RNA indican que en los ratones tratados persiste la expresión de cadenas ligeras (CL) de Igs en bazo y médula, pero se redujo en los riñones, además de deplecionar los Ac anti DNA circulantes. Ello sugiere que el tratamiento reduce un tipo particular de cel plasmáticas relacionadas con la enfermedad, pero no depleciona todas las poblaciones de cel B esplénicas o plasmáticas de Vm larga de médula.

Los linf T CAR frente a CD19 pueden mejorar las manifestaciones de LES durante un periodo prolongado de tiempo porque proliferan en el huésped, produciendo una supresión permanente de la producción de cel B CD19. Además, las terapias celulares aseguran que los linf CD19

se deplecionan en distintos tejidos a los que acceden los linf T CAR, como bazo y médula. Por ello los autores suponen que la depleción de linf B se inicia tan pronto como los pro-linf B CD 19 surgen en la médula y se extienden hasta linf B CD19 maduros presentes en bazo y sangre. Esta erradicación completa y mantenida de linf B CD19 puede llevar a depleción más efectiva de linf B CD19 que la obtenida con Ac monoclonales.

El impacto de la depleción de linf B mediada por cel T CAR anti CD19 en la supervivencia y las manifestaciones y la progresión de la enfermedad fue llamativo, >60% de los ratones con depleción de linf B seguían vivos 1 año tras el tratamiento, mientras que los animales sin depleción de cel B tuvieron que ser sacrificados mucho antes. Los ratones con depleción de linf B mostraron reducción significativa de proteinuria tras el tratamiento. Histológicamente se vio clara mejoría. Aunque los autores han intentado tratar a los ratones antes de la manifestación de glomerulonefritis, al inicio del estudio 25 y 35% de los ratones de las dos cepas tenían proteinuria de alto grado. La proteinuria se resolvió en todos menos 1 de los ratones tratados en ambas cepas. Esto sugiere que los pacientes con lupus también podrían beneficiarse de esta terapia, que podría revertir la glomerulonefritis temprana y normalizar la proteinuria.

Los ratones tratados mostraban una población CD 8+ CAR anti CD19 con memoria y capacidad de auto-renovarse y diferenciarse en linf T efectores. Dado que esta población mantiene la actividad citotóxica durante un tiempo prolongado, los autores predicen que estas cel son especialmente relevantes para la eficacia del tratamiento.

Los efectos adversos relacionados con la depleción de linf B son la hipogammaglobulinemia y el riesgo infeccioso asociado. Los autores demuestran que los ratones tratados no producen IgG anti DNA, pero sus niveles de IgG e IgM totales se mantienen, entre otras razones por la persistencia de cel plasmáticas de médula ósea, lo que reduce el riesgo de infecciones graves. Se ha obser-

vado que pacientes con cáncer tratados mantienen ac protectores y linf B. También se ha descrito sd de liberación de citocinas en tratamientos con linf T CAR, además de neurotoxicidad, que suele ser autolimitada, en hasta 1/3 de pacientes. En este estudio no se ve liberación de citocinas porque se usan versiones de cel T CAR auto-inactivadas.

La fortaleza del trabajo reside en la demostración de la depleción de linf B completa y mantenida, y en la documentación de la presencia y la persistencia de linf T citotóxicos CAR CD8+ in vivo. Las limitaciones incluyen la caracterización incompleta de las poblaciones de cel plasmáticas y de la especificidad y funciones de los linf B IgM en ratones tratados. No se ha observado el potencial a largo plazo de este tratamiento debido a la corta esperanza de vida de las especies utilizadas. La falta de la caracterización cuidadosa del daño renal, la ausencia de comentarios sobre la causa de las muertes prematuras en 1/3 de los ratones con depleción de linf B y la falta de discusión sobre otros efectos adversos son otras de las debilidades del estudio.

Aunque se debe ser cauteloso al extrapolar observaciones de modelos animales a humanos, los datos de este trabajo animan a utilizar esta terapia en los pacientes con lupus más difíciles de tratar.

2^o ECULIZUMAB MEJORA LA FUNCIÓN RENAL Y PREVIENE LA MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA A LARGO PLAZO EN EL SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO ATÍPICO

Menne J, Delmas Y, Fakhouri F, et al. Clin Kidney J 2019;12:196. BMC Nephrol 2019;20:125.

En esta reciente publicación se describen los resultados finales, a largo plazo, de un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico (OCEBM Levels 2011: nivel 3), con el mayor

número de pacientes con síndrome urémico-hemolítico atípico (SUHa), tratados con eculizumab (ECZ), que se ha descrito hasta el momento. Se incluyeron pacientes participantes en alguno de los 5 ensayos clínicos en los que se evaluó la eficacia y seguridad del ECZ en el SUHa. En el grupo general de 93 pacientes, de todas las edades, 51 (55%) se mantuvieron con ECZ y 21 (50%) de los 42 (45%) que lo suspendieron, reiniciaron el tratamiento. Los grupos que se mantuvieron y reiniciaron el tratamiento con ECZ tenían características basales similares, pero presentaron mayor probabilidad de tener alteraciones genéticas/autoinmunes del complemento, mayor frecuencia previa de microangiopatía trombótica (MAT) y una duración más prolongada de su enfermedad que los del grupo que no lo reiniciaron. El tratamiento con ECZ, mantenido por un periodo de hasta 6 años, mejoró con rapidez y estabilizó el filtrado glomerular. Por el contrario, los pacientes que suspendieron el tratamiento con ECZ, presentaron una tendencia al deterioro de la función renal con el paso del tiempo. Durante el estudio se registraron 3 episodios de MAT en 2 pacientes en periodos de tratamiento, frente a 14 episodios de MAT durante los periodos sin tratamiento con ECZ. Además, las manifestaciones de MAT fuera de tratamiento fueron más frecuentes en sujetos menores de 18 años al diagnóstico, con alteraciones genéticas/autoinmunes del complemento o historia de múltiples episodios de MAT previos al inicio del tratamiento con ECZ. Con respecto a la seguridad, la situación fue similar a la de estudios previos, con tres episodios definidos, y uno posible, de infección meningocócica, relacionadas con el ECZ, que se resolvieron con tratamiento antibiótico; fallecieron tres pacientes, aunque no se registró relación con el ECZ.

Comentarios

El SUHa es un proceso poco frecuente, debido a la sobreactivación de la vía alterna del complemento, que cursa como un SUH (Lancet 2017;390:681). El tratamiento disponible hasta la llegada del ECZ,

mediante infusión de plasma y/o la plasmaféresis, tenía mal pronóstico en términos de mortalidad e insuficiencia renal crónica avanzada. El ECZ es un anticuerpo monoclonal que se liga al C5, impidiendo su rotura en los fragmentos C5a y C5b y la subsecuente activación del C5b-9, complejo de ataque de membrana, responsable de la MAT. Se ha llevado a cabo diferentes ensayos clínicos, con estudios de extensión, que han mostrado eficacia del ECZ en pacientes adultos y pediátricos. Esta publicación muestra que los beneficios del tratamiento con ECZ en esta rara entidad, utilizado a largo plazo (se recomienda mantenerlo de por vida), deberían indicarlo en todas las situaciones en que se considere necesario, con independencia de los aspectos de su coste económico, que no son desde luego menores.

NO INFERIORIDAD DEL MICOFENOLATO DE MOFETILO FRENTE A LA CICLOFOSFAMIDA INTRAVENOSA EN LA INDUCCIÓN DE REMISIÓN DE PACIENTES CON VASCULITIS ANCA POSITIVOS.

Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al. Ann Rheum Dis 2019;78:399-405.

El grupo EUVAS (European Vasculitis Study Group) ha llevado a cabo un ensayo clínico controlado, abierto, aleatorizado, multicéntrico y sin enmascaramiento (OCEBM Levels 2011: nivel 2), para establecer la eficacia y seguridad del micofenolato de mofetilo (MMF), frente a la ciclofosfamida intravenosa (CFiv), en pacientes con vasculitis asociada a ANCA (VAA), con demostración de la presencia de ANCA o evidencia histológica de la vasculitis correspondiente y filtrado glomerular \geq de 15 ml/min, planteando una hipótesis de no inferioridad para la variable resultado principal, que fue la inducción de remisión (IR) a los 6 meses de trata-

miento (definida como la ausencia de actividad, medida con el índice BVAS 2003, en dos ocasiones consecutivas, separadas al menos por un mes y habiendo seguido la pauta de retirada de prednisolona prevista en el diseño). Se incluyeron 140 pacientes incidentes, la mayoría adultos, que se asignaron, garantizando la ocultación de esta asignación, 1:1, mediante un procedimiento de minimización (no se incluyó el centro), a MMF (2-3 gr/24 horas, según control en las primeras 4 semanas) o CFiv según la pauta CYCLOPS (15 mg/kg cada 2-3 semanas, con reducciones según edad y función renal), que se mantuvieron entre 3-6 meses, hasta la remisión, continuando como mantenimiento con azatioprina (AZA, 2 mg/kg/día) hasta el final del estudio a los 18 meses. Todos fueron tratados con la misma dosis de prednisolona oral (1 mg/kg/día, con reducción hasta 5 mg/día al cabo de 6 meses y hasta los 18 meses).

Las características basales de ambos grupos fueron similares, tanto en el subtipo de ANCA, como en la actividad de la enfermedad BVAS 2003 y la afectación orgánica. Para la IR se había previsto como margen de no inferioridad un 12% a favor de la CFiv, y en el análisis por intención de tratar se objetivó IR en 47 pacientes (67%) del grupo de MMF y en 43 (61%) del grupo de CFiv (diferencia de riesgo de, 5.7%, IC90%: -7.5% to +19%); tampoco hubo inferioridad en el análisis por protocolo. Tras la remisión, se produjeron más recaídas en el grupo de MMF (23 pacientes, 33%) que en el CFiv (13 pacientes, 19%), con una tasa de incidencia de 1.97% (IC95%: 0.96-4.23), lo que se observó especialmente en el grupo de pacientes con ANCA-PR3, pero no en el de ANCA-MPO. El número de infecciones graves fue similar en ambos grupos, 26% en el grupo de MMF y 17% en el de CFiv; tampoco hubo diferencias en el número de falleci-

mientos, fenómenos de tromboembolismo, neoplasias o complicaciones relacionadas con la enfermedad.

Comentarios

Como se ha ido comentando en el resumen anterior, el estudio cumple la mayoría de condiciones de validez y alcanza la precisión necesaria como para considerar que el MMF obtiene un número de remisiones similar a la CFiv en la IR de las VAA. No obstante, el riesgo de recidiva es mayor. En este sentido, podría plantearse entonces la utilización del MMF en pacientes con formas de VAA que no estén muy graves o en diálisis y que tengan menor riesgo de recidiva, como aquellos que presentan ANCA-MPO, o en los que la infertilidad pueda suponer un problema importante. Dado que en la actualidad el rituximab se ha aprobado para su uso en estos pacientes, la decisión entre las tres alternativas, RTX, CFiv o MMF, es un problema que habrá de resolverse en el futuro.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



Francisco J. García Hernández^{1,2}

Julio Sánchez Román¹

Grupo de Investigación CTS-279¹

Servicio de Medicina Interna, (Hospital Virgen del Rocío), Sevilla.²

POLIMIOSITIS CON PATOLOGÍA MITOCONDRIAL ¿UNA ENTIDAD DEFINIDA?

Papadimas GK, Kokkinis C, Xirou S et al. Rheumatol Int. 2019 May 4. doi: 10.1007/s00296-019-04314-8.

La polimiositis con patología mitocondrial (PM-Mito) comprende un subgrupo de miopatías inflamatorias, poco frecuentes, cuya importancia fisiopatológica y clínica no está cla-

ra, con rasgos comunes tanto con la polimiositis (PM) como con la miositis de cuerpos de inclusión esporádicos (s-IBM). Además de los infiltrados linfocíticos, la PM-Mito tiene en común la s-IBM la presencia de anomalías mitocondriales así como la aparición de fibras musculares deficientes en citocromo-C-oxidasa (COX) y la acumulación de mitocondrias subsarcolemales. En estudios previos se comprobaron diferencias entre ambas entidades. Temiz et al, en 2009, com-

pararon las características clínicas, analíticas y patológicas de pacientes con PM-Mito, s-IBM y PM. Observaron que los pacientes con PM-Mito tienen una debilidad progresiva más lenta que IBM y rara vez tiene agregados de tinción TDP-43 o SMI-31 en las fibras musculares. Las proteínas más frecuentes en los agregados, tanto en PM-Mito como en s-IBM (al contrario que en PM) son LC3, un marcador de autofagia, y cristalina alfa-B. Consideran que las alteraciones en las vías

de degradación autofágica pueden ser un mecanismo patógeno común en PM-Mito y s-IBM. La tinción para la actividad de las enzimas mitocondriales, los agregados y las células B ayudan a distinguir la PM-Mito de los síndromes de miopatía inflamatoria. Al contrario que en la PM, las otras formas no respondieron al tratamiento con corticosteroides. Scheneider, en 2017, comprobó que los pacientes PM-Mito e IMB tenían un alto número de fibras musculares deficientes en COX en sus biopsias musculares. Pero los pacientes con PM-Mito presentaron niveles significativamente más bajos de eliminación múltiple del ADNmt. Sugerían que esta diferencia parece indicar otro mecanismo patógeno para el desarrollo de la deficiencia de COX de las fibras musculares en pacientes con PM, como mutaciones nucleares en el complejo IV de la cadena respiratoria o influencias no genéticas. Papadimas et al, en el trabajo que comentamos, se plantean valorar si la PM-Mito es un subtipo de miopatía independiente y delimitarla respecto a miopatías inflamatorias o del espectro de s-IBM. Estudian a cuatro pacientes mujeres, diagnosticadas de PM-Mito, destacando sus características clínicas e histopatológicas más bien atípicas que parecen indicar un diagnóstico muy diferente de s-IBM. La debilidad muscular fue preferentemente proximal y simétrica y carecía del patrón selectivo observado en s-IBM. Las pacientes tenían deleciones a gran escala en el ADNmt, lo que refleja el componente mitocondrial en la patología de la enfermedad. En conclusión, en cuanto a las dudas de si PM-Mito es una forma distinta de miositis o representa una etapa prodrómica de s-IBM. Opinan que las diferentes patrones de debilidad muscular y la buena respuesta al tratamiento observado en algunos pacientes (al contrario de lo que se afirman por otros autores) junto con los datos que analizan en la revisión de la literatura, les hacen inclinarse por que se trate de una entidad independiente.

Comentarios

Si bien se han puesto de manifiesto datos clínicos, analíticos e histoló-

gicos que parecen indicar que se la PM-Mito es una entidad con personalidad propia, diferente de la PM y de la s-IBM, se necesitan, como indican Papadimas et al, estudios a mayor escala para aclarar la patogénesis y las características clínicas de estos pacientes, especialmente en términos terapéuticos y de pronóstico.

MIOSITIS DE SUPERPOSICIÓN: UNA ENTIDAD DISTINTA MÁS ALLÁ DE LA MIOSITIS INFLAMATORIA PRIMARIA

Nuño-Nuño L, Joven BE, Carreira P, et al. *Int J Rheum Dis.* 2019 Apr 10. doi: 10.1111/1756-185X.13559.

La miositis idiopática inflamatoria (MII) comprende un grupo heterogéneo de enfermedades musculares sistémicas que pueden ocurrir, bien aisladamente (polimiositis [PM], dermatomiositis [DM]) o, bien, en asociación con otras enfermedades del tejido conjuntivo (ETC), la llamada miositis de superposición (MS). Existen controversias acerca de si la MS es o no una entidad distinta.

El que comentamos es un estudio retrospectivo, longitudinal multicéntrico de pacientes con MII llevado a cabo por los Servicios de Reumatología de 13 hospitales españoles con el fin de dilucidar las diferencias existentes (clínicas, analíticas, evolutivas y pronósticas) entre los pacientes con diagnóstico de MS y los afectados por PM primaria y dermatomiositis (DM) primaria.

Los pacientes fueron clasificados como MS, PM y DM. La miositis de superposición se definió como pacientes que cumplían con los criterios para IIM más criterios para otras CTD. Concretamente esclerosis sistémica (ES), lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), artritis reumatoide (AR) y síndrome de Sjögren primario (SSP).

Se incluyó un total de 342 pacientes (98 con MS, 137 con PM y 107 con DM). Los pacientes con MS, mostraron diferencias significativas en comparación con la PM y la DM:

una mayor afectación extramuscular, concretamente, mayor proporción de artritis (66%, 34,6% y 48,1%, respectivamente), de dedos hinchados (49,5%, 11,1% y 24,3%), de esclerodactilia (45,4%, 2,2% y 2%), de disfagia (41,8%, 18,2% y 26,4%), de fenómeno de Raynaud (65,3%, 16,9% y 19,8%), de leucopenia (28,9%, 2,2% y 8,4%), de trombocitopenia (8,2%, 2,2% y 1,9%), de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (48%, 35% y 30,8%), de manifestaciones renales (13,4%, 3,7% y 1,9%) y de infecciones graves (41,3%, 26,7% y 21%). No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre los grupos, mediante log rank test, ($p = 0,106$). Los análisis de supervivencia multivariados ajustados revelaron un peor pronóstico para las infecciones graves, la EPI y la elevación inicial de los reactantes de fase aguda.

Concluyen los autores que la MS se destaca como una entidad distinta en comparación con la MP y la DM, con una mayor participación extramuscular e infecciones más graves. Recomiendan que, para este subconjunto, se lleve a cabo una estrecha vigilancia para la detección temprana y el tratamiento de posibles complicaciones.

Comentarios

Ciertamente, era de esperar que pacientes con rasgos de más de una enfermedad (MS), presenten mayor cantidad de manifestaciones que aquellos que presentan un cuadro limitado a un solo proceso. Sobre todo cuando algunas de las entidades asociadas presentan una sintomatología más polimorfa que la aislada (especialmente, la afectación articular, la renal, el fenómeno de Raynaud, las citopenias, son mucho menos frecuente en PM y DM que en las otras). Igualmente, era previsible que los pacientes con "más cosas" tengan una peor supervivencia cuando presentan complicaciones graves (EPI, infecciones o signos de mayor actividad sugerida por incremento de reactante de fase aguda). De todas maneras, sea bienvenido un trabajo que confirma lo que previamente era una suposición más o menos fundada.

OFTALMOLOGÍA



Encarnación Jiménez Rodríguez
Paloma Rivera de Zea

Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga.

UVEÍTIS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Lim LL, Silva DG, Lo TC, Pimentel RS, Butzkueven H, Hall AJ. *Ophthalmology* 2019; 126: 438-444.

El objetivo de este estudio prospectivo fue determinar la incidencia y prevalencia de la uveítis a largo plazo en pacientes con esclerosis múltiple (EM) y su asociación con esta patología. Los datos fueron extraídos de los 27.528 pacientes incluidos en los ensayos clínicos de fingolimod y sus extensiones. Los pacientes fueron estratificados en cuatro cohortes basadas en la historia de uveítis al inicio, y en si se produjeron episodios de uveítis durante el período de observación: sin uveítis (grupo 1), con historia de uveítis pero sin eventos de uveítis durante el estudio (grupo 2), sin historia de uveítis pero con eventos de uveítis (grupo 3) y con historia y eventos de uveítis (grupo 4). Un total de 189 pacientes de la población analizada presentaron uveítis. De ellos, 162 pacientes pertenecían al grupo 2 (prevalencia 0,59%). En 27 pacientes, la uveítis apareció por primera vez durante el estudio (incidencia 0,1 por cada 100 pacientes-año), y como recurrencia en 10 de los 162 pacientes (prevalencia 6,17%). Además, los pacientes con uveítis tuvieron un período de tiempo menor hasta la primera recaída de la EM y una tasa de recaída de EM significativamente mayor, que los pacientes sin uveítis. Sin embargo, la discapacidad en los meses 120 de seguimiento, y la proporción de pacientes con progresión

confirmada de la discapacidad a los 6 meses, y con valores mayores o iguales a 4 en la escala ampliada del estado de discapacidad durante el seguimiento, fueron similares en pacientes con uveítis comparándolo con pacientes sin uveítis.

Comentarios

Éste es el mayor trabajo hasta la fecha que estudia la prevalencia y la incidencia de uveítis en pacientes con EM, y su relación con la actividad de la enfermedad. El análisis demostró que los pacientes con uveítis y EM tuvieron más recaídas de la EM, en comparación con los pacientes sin uveítis. No existe ninguna relación explicable para esta asociación, pero podría ser interesante identificar la uveítis como un posible factor de riesgo de EM más agresiva, al revisar las opciones de tratamiento.

Dada la asociación entre uveítis y enfermedad autoinflamatoria, la co-presentación de EM y uveítis puede señalar una respuesta autoinflamatoria exagerada, con aumento de las recaídas y de la actividad de las lesiones en la resonancia magnética respecto a controles. La asociación autoinmune entre la EM y la uveítis se explica por los autoanticuerpos dirigidos contra el cerebro y la retina en los pacientes con EM. Además, la EM se asocia con el haplotipo HLA-DR15 (subtipo del HLA-DR2), en población blanca del Norte de Europa, y la uveítis intermedia también se ha relacionado con este mismo haplotipo.

La prevalencia de uveítis en pacientes con EM es mayor que en pacientes sin EM (prevalencia apro-

ximada del 0,04% en la población general del Reino Unido y Francia).

Nos parece destacable comentar, que en general todos los datos de este estudio, son bastante fiables, aunque como punto débil, podríamos señalar, que la historia de uveítis de los pacientes viene extraída por la información aportada por el propio paciente, lo que podría incluir sesgos; de hecho, estudios realizados postmortem, revelan una incidencia sorprendentemente alta de pacientes con EM con uveítis no diagnosticada. Además, también podríamos destacar otro posible sesgo del trabajo, en la selección de pacientes, ya que al tratarse de ensayos clínicos de pacientes con fingolimod, se excluyeron los pacientes con antecedente de edema macular, ya que se ha demostrado que el fingolimod puede producir edema macular. Todo esto podría explicar que la incidencia y prevalencia de la uveítis en pacientes con EM encontradas en este estudio, estén cercanas al límite inferior de los datos obtenidos por otros trabajos. Otra limitación del trabajo es la falta de clasificación en cuanto al tipo y la gravedad de la uveítis de los pacientes que la presentaron. Además, el fingolimod ha demostrado tener efecto terapéutico para la uveítis en estudios con animales, por lo que no podemos descartar un posible efecto en la incidencia de la uveítis encontrada en el trabajo. En cuanto a los diferentes grupos aleatorizados según las distintas dosis de fingolimod, los autores no encontraron diferencias en la incidencia de uveítis.

Por otro lado, el análisis de este trabajo demostró que la tasa de recaída es significativamente mayor y que el tiempo hasta la primera recaída es significativamente menor en los pacientes con uveítis, respecto a aquéllos sin uveítis, a pesar de que la tasa de recaída en el grupo

de pacientes sin uveítis era mayor, previo al momento del comienzo del estudio. Otros trabajos publicados previamente no concluyen estos resultados, aunque es cierto que el tamaño muestral era mucho menor.

En conclusión, este trabajo demuestra que los pacientes con EM

y uveítis tuvieron una mayor actividad de la EM, comparados con los pacientes sin uveítis. Por tanto, los autores de este trabajo proponen que habría que considerar la uveítis como un posible factor de riesgo de mayor actividad en los pacientes con EM.

INMUNOLOGÍA



Francisco Javier Muñoz Vico

Servicio de Inmunología. Hospital Torrecárdenas. Almería

AUTOANTICUERPOS INTRAPULMONARES FRENTE A Hsp72 SE ASOCIAN A MENOR PROGRESIÓN EN FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

Mills R et al.

Journal of Immunology Research, 2019
<https://doi.org/10.1155/2019/1845128>

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) más frecuente, con una prevalencia estimada de 10-60 casos por 100000 habitantes en todo el mundo. Se caracteriza por una fibrosis irreversible y progresiva con un patrón histológico específico de neumonía intersticial usual (UIP). Comparado con otras EPI, FPI tiene el peor pronóstico pero el curso clínico es muy variable. En estudios anteriores se ha vinculado la detección de anti-Hsp72 con un peor pronóstico en FPI, aunque aún queda por ser validado (para una revisión de los biomarcadores en FPI, ver Jee AS et al, *Pharmacology and Therapeutics*, <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.05.014>).

Bajo la hipótesis de que los autoanticuerpos IgG anti-Hsp72 se asocian a progresión de la FPI e inducen una respuesta fibrótica, los autores midieron en suero y lavado broncoalveolar de 107 pacientes con FPI (grupo 1), 66 con otras EPI (grupo 2; diagnósticos realizados siguiendo los criterios de consenso ATS/ERS) y 19 controles (hemoptisis aislada sin evidencia de neumo-patía por TAC; grupo 3) los siguientes parámetros: IgG, A y M totales, anti-Hsp-72 IgG (producción propia) e IgGAM (comercial), CXCL8, Hsp72 y CCL18. Asimismo se obtuvieron macrófagos derivados de monocitos de sangre periférica de los enfermos de FPI, que fueron tratados con diferentes combinaciones de Hsp72 o anticuerpos anti-Hsp72 (obtenidos de los BAL de los enfermos con FPI), y por último se realizó inmunohistoquímica en biopsias pulmonares de UIP para C4d y Hsp72. La progresión de la enfermedad se definió como un descenso de al menos el 10% en la capacidad vital pulmonar o muerte relacionada con la neumo-patía en los 12 meses tras el inicio del estudio

En relación al grupo deILD y control, los pacientes con FPI tenían IgG total más elevada que los otros dos grupos, tanto en suero (sobre todo aquellos que progresaban clínicamente) como en BAL. No se observaron diferencias significativas en los anti-Hsp72 en suero y BAL entre los tres grupos, salvo que en el grupo de FPI que progresan la concentración de IgG e IgGAM anti-Hsp72 en BAL era significativamente menor que en los que no progresan. Asimismo, una elevada concentración de anti-Hsp IgGAM se asocia a una mayor supervivencia. Por otra parte, los MDM secretaron CXCL8 (marcador de activación) al incubarlos con Hsp72 + anti-Hsp72. En las biopsias pulmonares se observó una elevada expresión de Hsp72 y de C4d cerca de focos fibróticos, junto a C4d, posiblemente indicativo de la presencia de Ig anti-Hsp72.

Comentarios

Contrariamente a la hipótesis de partida (los anticuerpos anti-Hsp72 se asocian a peor evolución en FPI), este trabajo ha mostrado mayores concentraciones de anti-

Hsp72 en BAL de enfermos con FPI que no progresan, asociado (sólo con IgGAM) con una mayor supervivencia, mientras que la concentración sérica de estos anticuerpos es idéntica en todos los grupos. Aunque no pueden descartar un origen reactivo, los autores especulan que estos autoanticuerpos específicos de antígeno que parecen ejercer un papel protector tienen un origen natural aunque no sean IgM, y,

dada la proximidad de los mismos a zonas fibróticas, tendrían una función moduladora de la patogénesis con implicaciones pronósticas.

Este trabajo nos viene a mostrar que el estudio de biomarcadores locales relacionados con la actividad de la FPI puede ser más informativo, en términos de diagnóstico y pronóstico, que el análisis de los mismos (u otros) biomarcadores medidos sistémicamente (en

suero), y viene a corroborar la relevancia de los parámetros fisiopatológicos locales en la evaluación de las enfermedades pulmonares. Sería interesante determinar el repertorio de anticuerpos en la FPI y su relevancia funcional en relación a macrófagos y otras células inflamatorias, dada la relación existente entre la activación de estas células y la presencia de los autoanticuerpos.

PEDIATRÍA



Marisol Camacho Lovillo

María José Lirola Cruz

Servicio de Pediatría.

Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla.

RECOMENDACIONES BASADAS EN CONSENSO PARA EL MANEJO DE LA ESCLERODERMIA LOCALIZADA JUVENIL

Zulian F, Culpo R, Sperotto F, et al. *Ann Rheum Dis.* 2019 Mar 2. pii: [annrheumdis-2018-214697](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214697). doi:10.1136/annrheumdis-2018-214697.

Quince expertos en reumatología pediátrica han elaborado 10 recomendaciones sobre la evaluación de la esclerodermia localizada juvenil y 6 sobre el tratamiento de la enfermedad, dentro del proyecto SHARE. Para ello realizaron en primer lugar una revisión de la literatura, de la que seleccionaron 53 artículos. Siguiendo una metodología, se elaboran las recomendaciones pre-

liminares, que fueron revisadas posteriormente por todos los expertos y finalmente, se discutieron en 2 reuniones presenciales, donde siguiendo técnicas de grupo nominal, se seleccionaron aquellas recomendaciones que alcanzaron al menos el 80% de acuerdo entre los expertos.

Los expertos recomiendan, con un nivel de evidencia de 3, utilizar Located Scleroderma Cutaneous Assessment Tool (LoSCAT) que consta de un índice para medir la gravedad y actividad (mide la superficie corporal afectada, el grado de eritema, el engrosamiento de la piel y la aparición de una nueva lesión o aumento de una lesión antigua, graduando estos 4 ítems de 0 a 3, en 18 regiones anatómicas) y un índice para medir el daño (mide la atrofia cutánea, la pérdida del tejido subcu-

táneo y la hipo-hiperpigmentación).

Se puede utilizar también la termografía por infrarrojos para evaluar la actividad de las lesiones, pero en zonas de piel atrófica puede dar un resultado falso-positivo. La eco-doppler puede ser también útil en la evaluación de la actividad, extensión y respuesta al tratamiento de las lesiones.

Un 20% de los pacientes presentan afectación extracutánea, siendo más frecuente en la forma lineal. Fundamentalmente suele ser artritis, afectación del sistema nervioso central y otras afectaciones autoinmunes como la uveítis.

Los expertos recomiendan, con un nivel de evidencia 2, evaluar al diagnóstico y durante el seguimiento, la afectación articular mediante una exploración articular completa,

incluida la articulación temporomandibular, y realizar evaluaciones oftalmológicas, especialmente si hay lesiones en cara y cuero cabelludo. Igualmente, a estos pacientes se les debe realizar una evaluación odontológica y maxilofacial. Con un nivel de evidencia 3, recomiendan valorar la realización de RNM para una mejor evaluación de la afectación musculoesquelética, sobre todo si hay lesiones cutáneas en las articulaciones, y recomiendan realizar una RNM cerebral al diag-

nóstico de todos los pacientes con lesiones en cara o cabeza, con o sin manifestaciones neurológicas. Se recomienda utilizar corticoides sistémicos en la fase inflamatoria activa, al mismo tiempo que se inicia Metotrexato (MTX) u otro fármaco modificador de la enfermedad (FAME) alternativo. Las lesiones activas que potencialmente pueden provocar lesiones desfigurantes o discapacidad, se deberían tratar con MTX a 15 mg/m²/semana, con un nivel de evidencia 1b. Una vez al-

canzada la mejoría, el MTX se debe mantener al menos 12 meses antes de iniciar la retirada.

El micofenolato de mofetilo (MMF) puede ser una alternativa para casos refractarios o pacientes que no toleran MTX.

En morfeas localizadas se puede utilizar fototerapia e imiquinod tópico.

Comentarios

La metodología empleada en este trabajo es similar a la utilizada en otros consensos dentro del mismo

Recomendaciones para el diagnóstico de EK	NE*	FR**
1. Los criterios diagnósticos de la AHA deben usarse para diagnosticar EK	4	D
2. El diagnóstico de EK debe considerarse en cualquier niño con una enfermedad exantemática febril y evidencia de inflamación, especialmente si persiste más de 4 días.	4	D
3. El diagnóstico y tratamiento no deben demorarse: Cuando existen 5/6 criterios antes del 5º día; existencia de aneurismas de las arterias coronarias (AAC) o dilatación; persistencia (>5 días) de marcadores de inflamación o fiebre en niños o lactantes sin otra explicación	4	D
4. Signos clínicos que refuerzan la sospecha de EK cuando no reúnen criterios suficientes: irritabilidad; eritema y / o induración en el lugar de la inmunización con BCG anterior.	4	D
5. En la EK incompleta (no reúne criterios) existe riesgo de desarrollar AAC, sobre todo en lactantes	4	D
6. Deben diseñarse y validarse criterios para ayudar a diagnosticar la EK incompleta	4	D
7. En niños con EK incompleta y evidencia de inflamación sistémica inexplicada (elevación de PCR, VSG, leucocitos), debe realizarse un Ecocardiograma	3	D
8. Pruebas de laboratorio a realizar: VSG, PCR, hemograma, función hepática, albúmina, natremia, función renal y análisis de orina. Considerar la ferritina y el fibrinógeno si se sospecha un síndrome de activación macrofágica (SAM)	3	C
9. El estudio del LCR puede ser importante para descartar una meningitis infecciosa	4	D
10. Valores de laboratorio para evaluar la estratificación del riesgo de resistencia a la IgIV: Hiponatremia, bilirrubina elevada, ALT elevada, plaquetas bajas, PCR alta, albúmina baja	3	C
11. Valores de laboratorio para monitorizar la inflamación: VSG, PCR, leucocitos	2B	C
12. Si se sospecha de EK hay que hacer un ECG y ecocardiograma tan pronto como sea posible	1A	B
13. Dos semanas después del 1º tto con IgIV, debe realizarse ecocardiograma en todos los pacientes con EK cuyo eco inicial fue normal y en los que se ha detenido la actividad de la enfermedad.	1A	B
14. A todos los pacientes con EK deben realizarse una ecocardiografía a las 6- 8 semanas después del inicio de la enfermedad.	2A	C
15. En aquellos con EK e inflamación activa se debe realizar ECG y ecocardiografía al menos semanalmente para la detección de posible desarrollo de secuelas cardíacas.	2A	C
16. En aquellos con anomalías coronarias detectadas en la ecocardiografía inicial, debe realizarse eco al menos semanalmente hasta que haya una estabilización clínica.	2A	C
17. En niños con AAC, el ECG y la ecocardiografía se deben realizar cada 3 a 6 meses,	4	D

*NE: Nivel de evidencia;

**FR: Fuerza de recomendación

proyecto SHARE (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe), cuyo objetivo es homogeneizar y optimizar el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas pediátricas, ya que son patologías poco frecuentes y para las que generalmente existe poca evidencia sobre su tratamiento y pocas guías, basadas fundamentalmente en la experiencia clínica,

ante la falta de estudios de calidad. De hecho, hasta la publicación de este artículo, no existían guías estandarizadas para el manejo de la enfermedad, lo cual daba lugar a una amplia variabilidad clínica.

La primera recomendación de este artículo es que estos pacientes sean derivados a centros especializados con experiencia en reumatología pediátrica y equipos multidisciplinarios para que puedan recibir un tratamiento precoz y adecuado que evite secuelas.

Estas nuevas recomendaciones permitirán un manejo más homogéneo de estos pacientes y facilitarán la realización de estudios de mayor calidad para tener mejor evidencia sobre los tratamientos más adecuados para esta enfermedad, poco frecuente en la infancia.

Estas nuevas recomendaciones permitirán un manejo más homogéneo de estos pacientes y facilitarán la realización de estudios de mayor calidad para tener mejor evidencia sobre los tratamientos más adecuados para esta enfermedad, poco frecuente en la infancia.

Recomendaciones para el tratamiento de EK	NE*	FR**
1. Se debe iniciar el tratamiento en cuanto se haga el diagnóstico (EK completa e incompleta).	1A	A
2. El tratamiento de la EK incluye IgIV 2 gr/Kg en una sola infusión.	1A	A
3. En niños no japoneses, los criterios de Kobayashi pueden indicar riesgo de resistencia a la IgIV si son "positivos" (≥ 4), pero pueden no excluirla si son "negativos" (< 4).	2A	C
4. A las IgIV deben asociarse ASS (30-50 mg/kg/día) hasta que ceda la fiebre durante 48 h, mejoren los síntomas y disminuya la cifra de PCR.	2A	C
5. Se bajará la dosis de ASS a dosis antiplaquetaria (3-5 mg/Kg/d), cuando ceda la fiebre y disminuya la inflamación.	3	D
6. Si persiste AAC en fase de convalecencia se mantendrá dosis de ASS antiplaquetaria por largo tiempo, al menos hasta que se resuelva el AAC.	3	D
7. En pacientes con AAC que se resuelven, se debe considerar la ASS a largo plazo (3-5 mg/kg/d), teniendo en cuenta la relación riesgo-beneficio para pacientes individuales.	4	D
8. El tratamiento con corticoides se debe administrar a pacientes con EK grave: (a) Resistencia a la IgIV, fiebre y/o inflamación persistente o signos clínicos 48 h después de recibir la IgIV en una dosis única de 2 g / kg. La administración de 2ª dosis de IgIV lo decidirá el terapeuta; (b) puntuación de Kobayashi ≥ 5 , (c) características de linfocitosis hemofagocítica; (d) características de shock; (e) $<$ de 1 año de edad; (f) existencia de AAC y / o periféricos.	1A	A
9. Régimen de tratamiento con corticoides: (1) Metilprednisolona 0,8 mg/kg/d i.v durante 5-7 días o hasta que la PCR se normalice; continuar con prednisona/prednisolona oral 2 mg/kg/día, descenso en 2- 3 semanas. (2) Metilprednisolona 10-30 mg/kg/d i.v (máx 1 gr.) durante 3 días, continuar con prednisona/ prednisolona oral 2 mg/kg/día durante 7días o hasta que la PCR se normalice, descenso en 2 - 3 semanas.	2A	B
10. Considerar antiTNF-alfa (por ej, infliximab) en pacientes con inflamación persistente a pesar del tratamiento con IgIV, ASS y corticoides, consultar con una unidad especializada.	2A	C
11. No se puede recomendar el uso de FAME (ciclosporina, ciclofosfamida, metotrexato) ni anakinra o plasmaféresis, excepto en casos individuales, consultar con unidad especializada.	4	D
12. En presencia de aneurismas gigantes (diámetro interno ≥ 8 mm, o puntuación Z-score ≥ 10 y/o estenosis de la arteria coronaria) se debe administrar warfarina (además de ASS), después de la heparinización inicial; la heparina se suspenderá cuando se alcanza un INR estable entre 2 y 3. La HBPM es una alternativa adecuada, especialmente en lactantes.	2B	C
13. Si se presentan síntomas de isquemia u obstrucción, se debe consultar de inmediato a un cardiólogo pediátrico/ cirujano cardíaco/radiólogo intervencionista.	4	D
14. La vacunación debe aplazarse durante al menos 6 meses tras EK tratada con IgIV.	4	D

*NE: Nivel de evidencia;

**FR: Fuerza de recomendación

RECOMENDACIONES EUROPEAS BASADAS EN EL CONSENSO PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI, LA INICIATIVA SHARE (*Single Hub And Access Point For Paediatric Rheumatology In Europe*).

de Graeff N, Groot N, Ozen S, et al. *Rheumatology* 2019;58:672-682. doi:10.1093/rheumatology/key344

El objetivo de estas recomendaciones es proporcionar recomendaciones basadas en el consenso y en la evidencia a nivel europeo para el diagnóstico y tratamiento de niños con Enfermedad de Kawasaki (EK).

Para ello se realizó una extensa búsqueda sistemática de la literatura y se extrapolaron las recomendaciones basadas en la evidencia de los artículos incluidos, fueron evaluados por un panel de expertos internacionales a través de encuestas en línea y posteriormente se discutieron en

tres reuniones de consenso, utilizando la técnica de grupo nominal. Se aceptaron recomendaciones cuando el 80% estuvo de acuerdo.

Comentarios

Estas recomendaciones suponen un avance importante para homogeneizar el manejo de la EK, sin embargo, sigue siendo un problema por resolver el diagnóstico precoz de la enfermedad, sobre todo en los casos atípicos, y el tratamiento de los casos refractarios.

EMBARAZO EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Milagros Cruz Martínez

Servicio de Ginecología y Obstetricia.
Hospital Universitario San Cecilio. Granada

CONTRACEPCIÓN HORMONAL EN MUJERES CON DIFERENTES PATOLOGÍAS MÉDICAS. GUÍA DEL COLEGIO AMERICANO DE GINECÓLOGOS Y OBSTETRAS

Obstet Gynecol 2019; 133 (2):e128-50

Esta guía, basada en las mejores evidencias y comités de expertos, ayuda en la elección de anticoncepción hormonal en mujeres con enfermedades crónicas, ayudándonos a perder el miedo en las recomendaciones e indicaciones de la anticoncepción hormonal en diferentes patologías;

especialmente en lo que se refiere a los métodos anticonceptivos hormonales con solo progestágenos.

Los criterios de elegibilidad para el uso de anticonceptivos (U.S. Medical Eligibility Criteria-USMEC) se dividen en 4 categorías: 1) no hay restricción para el uso del método; 2) las ventajas de usar el método anticonceptivo generalmente superan los riesgos teóricos o comprobados de dicho método; 3) los riesgos generalmente superan las ventajas de usarlo; 4) no debe utilizarse ese método, hay un riesgo para la salud.

Recordemos los diferentes métodos anticonceptivos hormonales: a) **Anticoncepción hormonal combinada (estrógenos y progestágenos),**

vía oral (píldoras anticonceptivas), anillo vaginal, parches transdérmicos; b) anticoncepción hormonal sólo con progestágenos, vía oral (minipíldora), implantes subdérmicos, DIU hormonados (DIU-LNG), inyectables (intramuscular o subcutáneo).

Consideraciones clínicas que nos interesan desde el punto de vista de las enfermedades autoinmunes sistémicas:

1- ¿Es la anticoncepción hormonal segura en mujeres con historia de tromboembolismo venoso o con riesgo de tener un evento tromboembólico?

Los anticonceptivos hormonales combinados no deben utilizarse

ya que el componente estrogénico aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso.

Tanto en el caso de antecedentes de enfermedad tromboembólica o con riesgo de tromboembolismo, infartos de miocardio o accidentes cerebrovasculares se debe recomendar contracepción no hormonal o anticonceptivos sólo con progestágenos (nivel de evidencia A).

En caso de que deseen iniciar anticoncepción hormonal con progestágenos deberían recomendarse en forma oral (minipíldoras), implantes subdérmicos o DIU-LNG (Categoría USMEC 2) (nivel de evidencia B).

2.- ¿Es segura la anticoncepción hormonal en mujeres con mutaciones trombogénicas?

Los anticonceptivos hormonales combinados están contraindicados en mujeres con historia familiar de trombofilias conocidas (Categoría USMEC 4) (nivel de evidencia A).

Las mujeres con trombofilias conocidas tienen un riesgo aumentado de eventos tromboembólicos con el uso de anticonceptivos orales combinados, por lo que deben ser evitados.

Si desean anticoncepción hormonal puede utilizarse las que llevan sólo progestágenos: minipíldoras o DIU-LNG (Categoría USMEC 2) (nivel de evidencia A).

3.- ¿Son seguros los anticonceptivos hormonales en mujeres con lupus eritematoso sistémico?

Las mujeres con lupus tienen un aumento de riesgo de trombosis arterial y venosa. Este riesgo aumenta aún más si hay anticuerpos antifosfolípidos positivos persistentes.

Las recomendaciones anticonceptivas de USMEC se estratifican según la presencia o ausencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti- β 2glicoproteína), trombocitopenia grave y toma de inmunosupresores.

En las mujeres con LES que deseen iniciar anticoncepción hormonal debe conocerse si existen anticuerpos antifosfolípidos.

Consideraciones:

- Mujeres con lupus y anticuerpos antifosfolípido positivos, los anticonceptivos orales combinados están contraindicados (Categoría USMEC 4) (nivel de evidencia A), los anticonceptivos con sólo progestágenos se consideran Categoría USMEC 3, debido a que en estas pacientes la tasa de enfermedad tromboembólica es mayor que en la población general.
- Mujeres con lupus, sin factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y sin anticuerpos antifosfolípido, pueden utilizarse anticonceptivos hormonales combinados (Categoría

USMEC 2) o con sólo progestágenos (Categoría USMEC 2).

- Mujeres con lupus complicado por trombocitopenia severa (<50,000 plaquetas/microlitro), se debe tener precaución con iniciar anticoncepción con medroxiprogesterona (inyectable) (Categoría USMEC 3), por el riesgo de empeoramiento de la trombocitopenia por el sangrado uterino irregular que puede aparecer en el inicio de este método.
- Mujeres con lupus que toman inmunosupresores pueden utilizar DIU-LNG (Categoría USMEC 2). No hay aumento de infecciones, ni de fallos anticonceptivos u otros efectos adversos.

El uso de anticonceptivos hormonales combinados no parece empeorar la actividad del lupus en mujeres con enfermedad inactiva o estable.

DERMATOLOGÍA



Ricardo Ruiz Villaverde ¹

¹ FEA Dermatología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

Daniel Sánchez Cano ²

² FEA Medicina Interna. Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

POSTIRRADIATION MORPHEA IN PATIENTS WITH BREAST CANCER: POSSIBLE ASSOCIATION WITH OTHER AUTOIMMUNE DISEASES

Diago A, Llombart B, Requena C, Sanmartín O, Guillén C. Actas Dermosifiliogr. 2019 Mar;110(2):153-159.

La morfea postradioterapia (MPR) o morfea radioinducida es una complicación poco frecuente de la radioterapia hasta el momento actual, si bien

cada día asistimos a la publicación de nuevos casos en la literatura. Se describió por primera vez en 1989 y existen 70 casos publicados, sobre todo en mujeres con cáncer de mama tratadas con radioterapia. Clínicamente comienza como una placa eritematosa y edematosa en la zona radiada y áreas adyacentes. Hay una clara tendencia a la fibrosis, caracterizada por induración y retracción de la piel afecta, dejando áreas centrales blanquecinas con pérdida de anejos.

La incidencia es de 2 casos por cada 1.000 mujeres con cáncer de

mama tratadas con radioterapia. El creciente uso de radioterapia asociada a cirugía conservadora en el tratamiento del cáncer de mama, así como la similitud clínica con otros cuadros clínicos tales como la radiodermatitis, la fibrosis o la paniculitis postradiación, o la recidiva tumoral, obligan al conocimiento de esta entidad poco conocida y probablemente infradiagnosticada. Varios estudios han buscado la existencia de algún factor de riesgo que predisponga a su desarrollo. Ni la dosis total alcanzada, ni la dosificación ni el número total de sesiones parecen estar relacionados con el riesgo de desarrollarla.

Comentarios

En 2011 Laetsch et al. presentan una paciente con antecedentes de liquen escleroso y atrófico cutáneo-vulvar y alopecia areata, que desarrolla una lesión compatible con MPR y los autores presenta una serie de 6 pacientes donde 4 de ellos presentan en sus antecedentes enfermedades de base autoinmune. Por otro lado, parece que los pacientes con enfermedades del tejido conectivo tienen mayor riesgo de presentar complicaciones derivadas del uso de la radioterapia y también la radioterapia puede desencadenar o exacerbar enfermedades del tejido conectivo: paniculitis esclerosante, penfigoide ampolloso, pénfigo vulgar, dermatomiositis y lupus eritematoso sistémico. Todo ello deriva en que sería recomendable realizar una historia exhaustiva y focalizada en antecedentes autoinmunes a los pacientes que vayan a ser tratados con radioterapia.

VITAMIN D AND THE SKIN: A REVIEW FOR DERMATOLOGISTS

Navarro-Triviño FJ, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Sep; 109(7):584-601. Actas Dermosifiliogr. 2019 Mar 8. pii: S0001-7310(18)30531-3. doi: 10.1016/j.ad.2018.08.006.

Los requerimientos diarios de vitamina D dependen de la edad y varían enormemente según la sociedad médica consultada. Por ejemplo, para el Instituto de Medicina (IOM) se necesitan 400UI al día en el primer año de vida, 600UI al día entre 1 y 70 años de edad, alcanzando las 800UI al día en mayores de 70 años. Sin embargo, la American Endocrine Society recomienda entre 400-1.000UI/día en el primer año de vida y entre 600-1.000UI/día por encima de esta edad.

En 2009 se consolidó como marcador óptimo para determinar los niveles de vitamina D en sangre la 25(OH)D. Los niveles deseables de nuevo varían según las sociedades. Mientras que para el IOM a partir 20ng/ml serían niveles suficientes y saludables de vitamina D, la American Endocrine Society establece que por debajo de este nivel existe deficiencia, entre 20 y 30ng/ml insuficiencia, considerando suficiente un valor por encima de 30ng/ml (75mmol/l) para mantener una salud óptima. Un editorial publicado en The New England Journal of Medicine (NEJM) planteó si esta situación correspondía a una pandemia, ya que entre un 35-70% de la población europea muestra niveles insuficientes de 25(OH)D, mientras que

en el polo austral este porcentaje oscila entre el 6 y 9%. Sería pues necesario realizar un screening de vitamina D a personas sanas?

Una sobredosificación de vitamina D puede llevar a toxicidad. Se consideran niveles tóxicos por encima de 200ng/ml séricos de manera persistente: anorexia, pérdida de peso, poliuria y arritmias cardíacas entra dentro de la clínica que nos debe poner sobreaviso. Esta situación puede observarse en ingestas de vitamina D superiores a 10.000UI al día, lo que implica niveles de 25(OH)D por encima de 200-240ng/ml. No obstante, la mayoría de asociaciones no recomiendan niveles de 25(OH)D por encima de 125-150ng/ml para poder evitar los efectos secundarios del exceso de esta vitamina.

Comentarios

Los autores revisan las necesidades de vitamina D en diferentes enfermedades dermatológicas según lo publicado en la literatura. En dermatología parece una hormona fundamental, no solamente porque su síntesis se realiza en la piel, sino por sus múltiples acciones, lo que se refleja en las diferentes enfermedades en las que parece implicada. Asimismo nos revela la relación con el uso de corticoides de manera crónica. El suplemento con vitamina D durante el tratamiento prolongado con corticoides orales está defendido por múltiples estudios y a modo de tabla nos recuerdan las indicaciones con suplementos de vitamina D durante el tratamiento con corticoides sistémicos.

Mujeres posmenopáusicas	Mujeres premenopáusicas y varones
Pacientes que vayan a recibir o estén recibiendo más de 5mg/día de corticoide durante más de 3 meses	Pacientes que vayan a recibir o estén recibiendo más de 7,5mg/día de corticoide durante más de 3 meses
Pacientes con densidad mineral ósea con una puntuación T-score inferior a -1,5 que vayan a recibir o estén recibiendo más de 2,5mg/día de corticoide durante más de 3 meses	Pacientes con densidad mineral ósea con una puntuación T-score inferior a -1,5 que vayan a recibir o estén recibiendo más de 5mg/día de corticoide durante más de 3 meses
	A todos los pacientes con antecedentes de fracturas óseas previas por fragilidad

DIGESTIVO



María del Pilar Martínez Tirado¹
Adelina García Robles²

¹Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

²Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Jaén.

EFICACIA DEL VEDOLIZUMAB FRENTE AL ADALIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA EN PACIENTES TRATADOS PREVIAMENTE CON INFLIXIMAB

Favale A; Onali S, Caprioli F, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2019 April. Doi: 10.1093/ibd/izz057.:

Los estudios ULTRA 2 sobre Adalimumab (ADA) y los estudios GEMINI 1 sobre Vedolizumab (VDZ) han demostrado la eficacia de estos fármacos en el tratamiento de la colitis ulcerosa (CU) en pacientes con fallo a Infiximab (IFX). Actualmente no existen estudios comparativos directos entre estos dos fármacos, y carecemos de datos para decidir la segunda línea de tratamiento más eficaz.

En este artículo, los autores realizan un estudio en práctica clínica real, multicéntrico y retrospectivo en el que comparan la eficacia de ADA frente a la de VDZ en pacientes con CU tras fallo a IFX.

Entre el 2010 y el 2018, se reclutan 161 pacientes procedentes de 8 centros italianos, diagnosticados de CU con actividad moderada-grave en los que se había suspendido el IFX por intolerancia, fallo primario o fallo secundario y que cumplían los criterios de inclusión.

Como segunda línea de tratamiento, 64 pacientes recibieron AD y 97 VDZ. En el estudio de homogeneidad de los grupos, éstos difirieron en el sexo (mayor porcentaje

de mujeres en el grupo de AD, 41% vs 60,9% en el de VDZ; $p=0.016$) y en el motivo de suspensión del IFX, mayor porcentaje de fallo primario y secundario en el grupo de VDZ (12,4% vs 4,7% para fallo primario; y 59,8% vs 31,9% para fallo secundario; $p=0.001$). Las variables relacionadas con la enfermedad fueron similares en los dos grupos.

Se propuso, como objetivo principal, analizar la tasa de fallo al tratamiento en semana 52 en ambos grupos. Se consideró fallo: a) la falta de respuesta clínica según criterio médico, b) la presentación de efectos adversos, c) la necesidad de colectomía y /o de corticoides. Los objetivos secundarios fueron: a) la tasa de suspensión de los fármacos, independientemente de la causa, en semanas 8, 24 y 52, y b) la tasa de colectomía y la tasa de reacciones adversas en ambos grupos al final del estudio.

Obtuvieron que, considerando el total de población de pacientes con fallo a IFX, no hubo diferencia entre los dos tratamientos en la semana 52 (tasa de fallo a ADA 44,4% vs 35,9% a VDZ; $p=0,367$). Sin embargo, entre los pacientes con fallo secundario a IFX, el número de sujetos que tuvieron que suspender el tratamiento, por ineficacia, fue estadísticamente mayor en el grupo de ADA que el grupo de VDZ (60% vs 28,9%; $p=0,027$). Además, el modelo de regresión COX confirmó que, en este mismo grupo, el tratamiento con VDZ estaba asociado a una mayor continuidad del fármaco (310 días VDZ vs 270 días ADA; $p=0.048$).

En los pacientes intolerantes a IFX, no se observaron diferencias entre ADA y VDZ.

En cuanto a los efectos adversos y al número de colectomías, no se encontraron diferencias entre ambos grupos.

Comentarios

Este estudio es importante porque es el primero, según los autores, en el que se compara de forma directa y en vida real, la eficacia de ADA frente al VDZ en pacientes con CU moderada-grave tras fallo a IFX.

Actualmente, carecemos de datos que definan la segunda línea de tratamiento más costo-efectiva en este escenario. En los algoritmos de tratamiento, los niveles valle de IFX y los anticuerpos frente al fármaco, determinan si se opta por intensificar dosis de IFX, por cambiar de diana terapéutica o por un segundo anti-TNF.

En este estudio, los investigadores no determinaron niveles, por no estar disponibles en todos los centros, pero, antes de suspender el IFX, lo intensificaron en todos los pacientes y solo los que nos respondieron se incluyeron en la muestra.

Aunque el estudio tiene limitaciones (por ser retrospectivo, no existir variables endoscópicas y analíticas en la definición de fallo al tratamiento), con los resultados obtenidos, el VDZ debería ser considerado como tratamiento de elección en pacientes con fallo secundario a IFX. Estos datos deben ser confirmados de forma prospectiva para establecer la indicación con mayor grado de evidencia.

HIPERTENSIÓN PULMONAR



Julio Sánchez Román¹
Francisco J. García Hernández^{1,2}
Mª Jesús Castillo Palma^{1,2}
Rocío González León^{1,2}

Grupo de Investigación CTS-279¹
Servicio de Medicina Interna,
(Hospital Virgen del Rocío). Sevilla.²

INTERVENCIONISMO EN HIPERTENSIÓN PULMONAR

Sandoval J. Rev Esp Cardiol. 2018; 71:565-74.

Julio Sandoval Zárate, Subdirector de Investigación Clínica del Instituto de Cardiología de Méjico y miembro destacado de numerosas instituciones científicas, ha contribuido decisivamente a lo largo de muchos años en investigación y avances de conocimientos en el terreno de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). En este trabajo revisa ampliamente “métodos puente”, intervencionistas, en el tratamiento de la HP grave (terreno en el que es una indiscutible autoridad) “más allá” del tratamiento médico y “más acá” de la intervención quirúrgica mayor: el trasplante pulmonar.

Comenta que la acción de los fármacos de que disponemos, tendente a disminuir la impedancia pulmonar, no siempre cumplen las expectativas de éxito y puede complementarse con una ganancia clínica potencial a partir de determinados intentos para descargar el corazón, en situación de insuficiencia ventricular derecha (IVD) grave, y aumentar el gasto cardíaco: la septostomía auricular (SA), la derivación anastomótica de Potts (DAPP) y la denervación de la arteria pulmonar (DNAP). La angioplastia pulmonar percutánea con balón (APB), otra terapia intervencionista, se ha empezado a utilizar en los últimos años como alternativa de tratamiento en pacientes con HP tromboembólica crónica (HPTec) distal inoperable. La SA fue el prime-

ro de estos procedimientos utilizado (1983). El autor expone en primer lugar las razones fisiopatológicas que justifican este método y repasa la experiencia mundial en publicaciones existentes, haciendo hincapié en el aumento progresivo de indicaciones al respecto junto con el descenso paralelo de la mortalidad relacionada: próxima al 20 % en 1991-95 e inferior al 2% en 2011-2016, ciertamente bajísima si se tiene en cuenta que se trata de pacientes muy graves). Por último hace una detallada revisión de las técnicas y de las indicaciones para realizarla. Concluye que la SA constituye una estrategia adicional en el tratamiento de la IVD grave, en HAP, y mejora las variables hemodinámicas correlacionadas con la mejoría clínica y la supervivencia aunque se realice en un estadio avanzado de la enfermedad. Observa un descenso, progresivo en el tiempo, de la mortalidad asociada a la intervención, ya que las nuevas técnicas de imagen (ecocardiografía intracardiaca) y de punción del tabique (radiofrecuencia,) la han simplificado. La SA sería útil en pacientes en los que ha fracasado un tratamiento farmacológico combinado, utilizada como estrategia puente para el trasplante o cuando no hay ninguna otra opción de tratamiento. El segundo procedimiento que analiza es la DAP: creación de una anastomosis entre la arteria pulmonar izquierda y la aorta descendente, como alternativa a la SA, utilizando los mismos conceptos y fundamentos: crear un cortocircuito derecha-izquierda para aumentar el gasto

cardíaco sistémico, con la ventaja de que evita la desaturación de O₂ en la parte superior del cuerpo (cerebro y arterias coronarias). Tras analizar los pros y los contras y las variables técnicas en su ejecución, Sandoval afirma que DAPP (quirúrgica o percutánea) es un método innovador en el tratamiento de la HAP y una interesante alternativa a la SA, aunque se necesitan mayor experiencia y perfeccionamientos técnicos para reducir los riesgos asociados al procedimiento y establecer la DAPP como una modalidad terapéutica aceptada para la HAP avanzada. Una estimulación simpática excesiva puede ser un mecanismo importante en la fisiopatología de la IVD en el contexto de la HAP. Con la DNAP se pretende reducir dicha estimulación sobre las arterias pulmonares principales y, con ello, su vasoconstricción. Aunque los datos experimentales y la experiencia clínica favorables a esta técnica van aumentando lentamente, dado que las poblaciones estudiadas son pequeñas y heterogéneas, los estudios carecen de diseño controlado y la experiencia procede de un solo centro, el autor considera que no se puede aún extraer conclusiones o recomendaciones firmes respecto a eficacia y momento óptimo para la DNAP en el contexto de la HAP. Aunque es de esperar una evaluación más detallada y está pendiente su demostración en ensayos clínicos más amplios, aleatorizados y controlados con placebo, como el DENERV'AP (NCT02525926). Por último, se analizan en este trabajo las indicaciones, técnicas y resultados

de la APB, como tratamiento efectivo para las formas de HPTEC distales e inoperables, basándose fundamentalmente en la revisión de Lang et al (Eur Respi Rev 2017;26:1601-19) sobre 3.568 intervenciones realizadas en 885 pacientes con HPTEC descritos en las 21 series publicadas. En dichas circunstancias debe considerarse la conveniencia de una APB o un tratamiento farmacológico. No se dispone de comparaciones de estos tratamientos, pero la respuesta, respecto a la eficacia, podría obtenerse en el ensayo RACE (Riociguat Versus Balloon Pulmonary Angioplasty in Non-operable Chronic thromboEmbolic Pulmonary Hypertension), actualmente en curso (NCT02634203). En este grupo concreto de pacientes, tal vez la combinación de APB y fármacos sea la forma apropiada de tratamiento. No hay un abordaje definido para el caso de pacientes con enfermedad limítrofe proximal-distal, pero se ha ensayado con éxito una estrategia combinada de endarterectomía y APB y se prevé, como posible futuro, en esta situación, la asociación de ambas técnicas con tratamiento médico combinados de forma simultánea o en secuencia según las necesidades del paciente.

Comentarios

En cuanto a estas técnicas, y mientras que los tratamientos médicos no alcancen unos resultados óptimos que las releguen a un recuerdo del pasado, nos planteamos los 5 grandes interrogantes del periodismo (las 5 "W": what, who, when, where, why): **¿cúal** es la idónea?, **¿quién** está capacitado para la indicación o ejecución? **¿en qué momento** de la evolución realizarlas? **¿en qué centro** se cuenta con la suficiente capacitación? **¿por qué** criterios clínicos exactos hay que establecer la indicación?. Hoy por hoy no tenemos una respuesta totalmente satisfactoria a estos cinco interrogantes. Recomendamos la lectura atenta de este trabajo, de acceso libre en: <http://www.revespcardiol.org/en/interventional-therapies-in-pulmonary-hypertension/articulo/90462753/>

NUEVAS DEFINICIONES EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. European Respiratory Journal 2018; DOI: 10.1183/13993003.01913-2018.).

Desde el 1er Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar en 1973, la hipertensión pulmonar (HP) se definió **arbitrariamente** como presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg en reposo, medida por cateterismo cardíaco derecho (CCD). Los autores, miembros del grupo de trabajo del 6º Simposio Mundial, celebrado en Niza en 2018, comentan que datos recientes de sujetos normales han demostrado que la PAPm normal es de 14.0 ± 3.3 mmHg. Un valor de 2 desviaciones estándar por encima de este valor medio aseguran que una PAPm > 20 mmHg está por encima del límite superior de lo normal. Esta definición **ya no es arbitraria**, sino basada en un enfoque científico. Sin embargo, esta elevación anormal de mPAP no es suficiente para definir una HP por enfermedad vascular ya que puede deberse también a un aumento del gasto cardíaco o a un o un incremento de la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar. El grupo de trabajo propuso un valor de la resistencia vascular pulmonar (RVP) ≥ 3 Unidades Wood (UW) en la definición de todas las formas de HP precapilar asociadas junto con una PAPm > 20 mmHg. Se requieren ensayos prospectivos para determinar si esta población de pacientes con HP (terreno aún "de nadie" entre los 20 y 25 mm Hg) podría beneficiarse de un manejo específico pero lo cierto es que hay que considerar a los pacientes de esta horquilla como sujetos a un mayor riesgo de desarrollar HP. Con respecto a la clasificación clínica, los cambios principales del Grupo de trabajo fueron la inclusión en el grupo 1 de un subgrupo "Hipertensión arterial pulmonar (HAP) a largo plazo para los bloqueadores de los canales de calcio", debido a que existen un pronóstico y un manejo específico para estos pacientes, y otro subgrupo denominado "Hipertensión arterial pulmonar con rasgos de afectación venular y/o capilar" debido a

que hay evidencias que sugieren que el límite entre arteriolar, capilar y/o venular (enfermedad venooclusiva pulmonar / hemangiomatosis capilar pulmonar), como origen de la HP, no es tan nítido sino que se trata de un continuum. En las guías del año 2015 las pruebas de esfuerzo se incluían únicamente con fines pronósticos, y valoración del tratamiento, sin embargo, tienen ya un papel en el diagnóstico inicial de la HP precapilar, caracterizada por un descenso del valor del pulso de oxígeno, aumento del valor de los equivalentes de CO₂ y de la presión parcial de CO₂ al final del aire expirado en el umbral anaeróbico, así como un aumento del ratio espacio muerto fisiológico y volumen corriente y de la diferencia alveolo/arterial de O₂ y CO₂. Algunos grupos de trabajo proponen dentro del algoritmo de diagnóstico la realización de una ergoespirometría en pacientes con síntomas que pertenecen a grupos de población de riesgo, como pacientes con antecedentes familiares o conectivopatías. La constatación de incremento de PAP en reposo es un hecho tardío que sólo se manifiesta en fases muy avanzadas de la enfermedad (cuando se ha perdido al menos un 50% de la microcirculación). Dicho incremento solo es perceptible, en los periodos iniciales del proceso, cuando el paciente es sometido a ejercicio intenso. Por lo tanto la realización de ecocardiografía transtorácica (ECGTT), en esfuerzo, sería un instrumento muy valioso para el diagnóstico e instauración de tratamiento precoces en estos pacientes. En el Simposio de Dana Point se abandonó el concepto, establecido previamente, de que una PAPm > 30 mm en ejercicio es demostrativa de HP (por dificultades en establecer un punto de corte). En el de Niza de 2013, se mantuvo la misma posición pero no se cerró la puerta a su reconsideración en el futuro. Por otra parte, el incremento de PAPs con el ejercicio, durante la realización de ECGTT, es de difícil interpretación ya que puede deberse tanto a incremento de RVP como a incremento de GC, aunque a iguales niveles de GC, el incremento de PAP es mucho más elevado en pacientes que en

controles mientras que en estos últimos el incremento de la PAPm no suele subir más de 1 mmHg por cada litro de incremento en el GC, en los pacientes con HP, suele ser mayor de 3 mm Hg para el mismo incremento de GC1. Por otra parte, la prueba no discrimina entre enfermedad pulmonar vascular y enfermedad del ventrículo izquierdo.

Como causante de la HP. En el trabajo que comentamos, que recoge las conclusiones del más reciente Simposium de Niza, se estableció, como criterio para la valoración de HP de esfuerzo, el aumento de la PAPm ≥ 30 mm Hg además de un incremento en la resistencia pulmonar total (RVT) superior o igual a

3 UW. Sin embargo se hace hincapié en que es necesaria una mayor investigación en este sentido.

Comentarios

Simplemente recomendamos la lectura cuidadosa de este trabajo, accesible libremente en la dirección de internet indicada más arriba.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS



Juan González Moreno
Inés Losada López

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Son Llàtzer. Palma.

CRITERIOS CLASIFICATORIOS DE LOS SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS RECURRENTES

Gattorno M, Hofer M, Federici S, et al. *Ann Rheum Dis.* 2019 Apr 24. pii: [annrheumdis-2019-215048](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215048). doi: [10.1136/annrheumdis-2019-215048](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215048).

El objetivo de este estudio es desarrollar y validar nuevos criterios clasificatorios para las fiebres hereditarias recurrentes (HRF) y PFAPA, basados en la evidencia científica, combinando el consenso de expertos internacional y la evaluación estadística en 360 pacientes reales de la base de datos Eurofever.

Se desarrollaron criterios clínicos para ser utilizados de cara a analizar la indicación de solicitar los test genéticos y criterios con variables clínicas y resultados genéticos.

Los criterios clínicos clasificatorios propuestos por Eurofever/Printo para PFAPA y HRF fueron:

– PFAPA: al menos 6 de los 8 criterios: faringitis, episodios de 3-6

días, linfadenitis cervical, periodicidad, ausencia de diarrea, dolor torácico, rash urticariforme o artritis. La sensibilidad (S) es de 0,97 y la especificidad (E) de 0,93.

– CAPS: 2 de los siguientes 5 criterios: urticaria, desencadenado por frío o estrés, sordera neurosensorial, meningitis crónica aséptica, anomalías esqueléticas. La S es de 0,8 y la E de 0,91.

– Fiebre mediterránea familiar (FMF): al menos 6 de los 9 criterios: natural del mediterráneo, episodios de 1-3 días, dolor torácico, dolor abdominal, artritis, ausencia de estomatitis aftosa, rash urticariforme, rash maculopapular o linfadenitis dolorosa. La S es de 0,91 y la E de 0,92.

– TRAPS: ≥ 5 puntos: fiebre de ≥ 7 días (2 puntos), fiebre de 5-6 días (1 punto), rash migratorio (1 punto), edema periorbitario (1 punto), mialgia (1 punto), historia familiar (1 punto), ausencia de estomatitis aftosa (1 punto) o faringitis (1 punto). La S es de 0,87 y la E de 0,92.

– MKD: al menos 3 de los siguientes 6 criterios: edad de debut de menos de 1 año, síntomas gastrointestinales, linfadenitis dolorosa, estomatitis aftosa, existencia de factor desencadenante y rash maculopapular. La S es de 0,91 y la E de 0,82.

Estos criterios clínicos deben de servir para identificar a los pacientes con fiebres recurrentes en los que se debería de realizar el test genético, para buscar mosaicismos somáticos en pacientes con un fenotipo claro y de cara a clasificar pacientes en estudios epidemiológicos incluso en países en los que no es posible realizar estudio genético.

Los criterios clasificatorios propuestos por Eurofever/Printo para HRF son los siguientes:

– CAPS: genotipo NLRP3 confirmatorio y al menos 1 de los criterios: rash urticariforme, ojo rojo, sordera neurosensorial. En el caso de que el genotipo no sea confirmatorio, serán necesarios al menos 2 de los criterios previos. La S es de 1 y la E de 1.

- FMF: genotipo confirmatorio de MEFV y al menos 1 de los criterios: episodios de 1-3 días, artritis, dolor torácico o dolor abdominal. En caso de que el genotipo no sea confirmatorio, serán necesarios al menos 2 de los criterios previos. La sensibilidad es de 0,94 y la especificidad de 0,95.
- TRAPS: genotipo confirmatorio TNFRSF1A y al menos 1 de los criterios: episodios de ≥ 7 días, mialgias, rash migratorio, edema periorbitario o historia familiar. En el caso de que el genotipo no sea confirmatorio serán necesarios al menos dos de los criterios previos. La S es de 0,95 y la E de 0,99.
- MKD: genotipo confirmatorio MVK y al menos 1 de los criterios: síntomas gastrointestinales, linfadenitis cervical y estomatitis aftosa. La S es de 0,98 y la E de 1.

En resumen, estos criterios ayudan al clínico a definir las enfermedades y diferenciarlas de otras entidades autoinflamatorias, aunque es importante recalcar que no deben de ser utilizados como criterios diagnósticos.

screening genético inadecuado). En este estudio se realiza un screening de 15 genes usando un panel de última generación en pacientes con sospecha de enfermedad autoinflamatoria en varios hospitales turcos. Se excluyeron los casos con diagnóstico ya establecido.

Se incluyeron 196 pacientes (112 mujeres, 84 hombres). De éstos, 72 eran adultos (media edad 36.7) y 124 pediátricos (media edad 8.1). En total 156 individuos (79.6%) eran derivados con sospecha de una o más EAI específicas (principalmente NLRP3-AID, CKD, TRAPS), 31 (15.8%) derivados como EAI desconocida y 9 (4.6%) derivados como FMF atípica. Tras el estudio, 140 pacientes (71.4%) fueron seguidos y reevaluados. En total encontraron en 41 pacientes (20.9%) variantes raras clasificadas como patogénicas, encontrándose 32 en el gen MEFV. Sin embargo, del total de la

muestra (140), únicamente 14 (10%) obtuvieron un diagnóstico definitivo (correlación genotipo-fenotipo) según el resultado genético y el patrón de herencia. De éstos 7 eran FMF.

Los autores concluyen que la utilidad clínica del panel fue menor que la esperada y recomiendan realizar un screening inicial del gen MEFV como técnica inicial especialmente en regiones con alta prevalencia.

Comentarios

A pesar de los resultados, probablemente un uso dirigido de este tipo de paneles, siempre apoyado con un cuadro clínico sugestivo, puede ser de utilidad en la práctica clínica, si bien es cierto que hasta un 50% de los pacientes con EAI no tienen una causa genética conocida, lo que refleja la heterogeneidad de estas enfermedades, con un probable componente poligénico.

UTILIDAD DE UN PANEL GENÉTICO DE ÚLTIMA GENERACIÓN ANTE LA SOSPECHA CLÍNICA DE ENFERMEDAD AUTOINFLAMATORIA: UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO

Karacan et al. *Rheumatology International* 2019.

Ha día de hoy hay 31 genes identificados asociados con enfermedades autoinflamatorias (EAI), siendo las más frecuentes la fiebre mediterránea familiar (FMF), el síndrome de fiebre periódica asociado al receptor TNF (TRAPS), la enfermedad autoinflamatoria asociada a NLRP3 (NLRP3-AID, previamente conocida como asociada a criopirinas) y el déficit de mevalonato quinasa (MKD). Aproximadamente la mitad de los síndromes autoinflamatorios no se asocian a variantes patogénicas conocidas (ya sea por infradiagnóstico como por un

GENÉTICA



Elio Carmona

Ana María Márquez Ortiz

Instituto de Parasitología y Biomedicina "López-Neyra" IPBLN-CSIC, Granada.

EL ESTUDIO DE INTERACCIONES EN LA CROMATINA REVELA NUEVAS DIANAS GENÉTICAS PARA EL TRATAMIENTO Y REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Martin P, Ding J, Duffus K, et al. *Ann Rheum Dis*. 15 May 2019. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214649

El tratamiento de enfermedades autoinmunes reumáticas, como la artritis reumatoide (AR), la artritis idiopática juvenil (AIJ) o la artritis psoriásica (AP), supone en la actualidad un elevado coste socioeconómico (200.000 millones de euros al año en Europa). Las terapias utilizadas, que en su mayoría sirven para tratar la sintomatología, suelen fallar en el 50% de los pacientes debido al desconocimiento generalizado de la etiología en este tipo de enfermedades.

En las últimas décadas, la búsqueda de nuevos fármacos para las enfermedades reumáticas se ha ido asociando progresivamente con el estudio genético de las mismas. De esta forma, aquellos proyectos de fármacos que incorporaron datos genéticos en sus estudios obtuvieron mejores resultados en las distintas fases de desarrollo. En este sentido, los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, del inglés genome-wide association studies) han conseguido identificar cientos de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, del inglés single-nucleotide polymorphisms) que predisponen a padecer estas enfermedades. Estos hallazgos han servido tanto para reposicionar ciertos fármacos como para identificar nuevas dianas terapéuticas.

Sin embargo, a pesar de los avances realizados en el campo de la genética de las enfermedades reumáticas, el desarrollo de nuevos fármacos no ha resultado tan exitoso como cabría esperar. Esto es debido a que, en la mayoría de los casos, las variantes genéticas asociadas a enfermedad mediante GWASs están localizadas en regiones no codificantes del genoma, lo que dificulta conocer su función específica en la patogénesis de la enfermedad así como los genes afectados por estas variantes. Como resultado, el gen asignado a un locus de riesgo es con frecuencia el gen candidato biológico más cercano o convincente, aunque puede que no haya ninguna evidencia directa de que su función esté alterada por el alelo de riesgo.

Recientemente, estudios de genómica funcional han demostrado que las enfermedades complejas pueden deberse en parte a una desregulación de la interacción entre “enhancers” (secuencias cortas de ADN que regulan la expresión génica) que contengan SNPs asociados a la enfermedad y sus genes diana. Por este motivo, las técnicas de captura de la conformación de la cromatina (Capture Hi-C o CHI-C) se han revelado como una poderosa herramienta, ya que analizan la organización tridimensional de la cromatina en el núcleo celular y permiten identificar las

interacciones físicas entre variantes alélicas y genes. Por ejemplo, mediante esta metodología se detectó que un SNP asociado a la AR y localizado en una región intergénica interaccionaba con varios genes, entre ellos IL20RA que, curiosamente, es diana de un fármaco actualmente utilizado en la AR.

En un estudio llevado a cabo recientemente utilizaron datos de experimentos de CHI-C, previamente generados para asignar genes causales a variante genéticas asociadas a tres enfermedades reumáticas, AR, AIJ y AP, para identificar fármacos susceptibles de ser reposicionados para el tratamiento de estas patologías. Para ello, seleccionaron únicamente las variantes genéticas asociadas localizadas en “enhancers” que interaccionaban con genes diana y, posteriormente se elaboró una lista de los genes implicados en cada enfermedad comparando los genes identificados mediante GWAS con los genes identificados por Chi-C. La lista obtenida se enfrentó con la base de datos DrugBank V.5.0.11, una base de datos pública que contiene genes diana para un elevado número de fármacos. De esta forma se pudo identificar tanto tratamientos ya utilizados en estas enfermedades como aquellos susceptibles de reposicionarse como nuevas terapias anti-reumáticas. Para refinar aún más el enfoque metodológico, se realizó un análisis de enriquecimiento de rutas biológicas, considerando que aquellos genes que aparecieran en rutas enriquecidas tendrían un papel más relevante en la enfermedad.

En total se identificaron 408 genes que interaccionaban con regiones “enhancer” que contenían SNPs asociados con las patologías analizadas, 48 de los cuales correspondían a genes diana de 108 fármacos. De todos estos, solo 11 se utilizan actualmente para tratar estas tres enfermedades reumáticas, lo que nos deja 97 fármacos potencialmente reposicionables que podrían constituir terapias alternativas (la mayoría, 75, para AR). A modo de comparación, utilizando la misma metodología pero con los genes asociados a AR mediante GWASs en vez de los iden-

tificados con CHI-C, se identificaron solamente 24 genes diana, con 50 fármacos asociados de los cuales 7 se utilizan actualmente en AR.

Esto pone de manifiesto la importancia de los estudios funcionales a la hora de traducir los resultados proporcionados por GWAS en mecanismos biológicos de enfermedad y nos permite a su vez validar dianas terapéuticas ya existentes o sugerir otras nuevas.

Comentarios

Es innegable que el uso de datos genéticos en los estudios de enfermedades complejas constituye un avance significativo en la identificación de sus mecanismos patogénicos. En este sentido, los GWAS han supuesto una revolución metodológica, ofreciendo gran cantidad de información genómica relacionada con la patogénesis de dichas enfermedades.

La incorporación de nuevas técnicas de captura de la conformación de la cromatina supone el siguiente paso en el estudio de estas patologías, ya que nos permite comprenderlas desde un nuevo enfoque que resulta mucho más preciso que la tradicional anotación de genes causales por proximidad lineal. La mayor ventaja de CHI-C es que tiene la capacidad de asociar directamente variantes de riesgo con genes causales de la enfermedad mediante el análisis de las interacciones físicas que se producen en la disposición espacial de la cromatina. De esta forma, se pretende conocer directamente las condiciones que se dan en el interior del núcleo celular, siendo ésta una aproximación mucho más realista cuyas ventajas y validez han quedado demostradas por la elevada capacidad de identificar terapias ya existentes (el 95% de las terapias usadas en AR). Así mismo, nos permite identificar genes diana funcionalmente relevantes que contribuyan al reposicionamiento de ciertos fármacos, lo que en un futuro podría generar nuevas formas de tratar pacientes, mejorando su calidad de vida y reduciendo el impacto económico que supone el proceso de desarrollo de nuevos fármacos.

Próximos eventos:



IX Seminario de Autoinmunidad
Jaén, 4 y 5 de octubre de 2019

X Congreso de la AADEA
Málaga, febrero de 2020



Curso de Residentes Málaga, noviembre de 2020

IV Máster en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas



<http://www.uhu.es/master.autoinmune/>



Asociación Andaluza de
Enfermedades Autoinmunes