

# AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes



## REVISIONES

**Síndrome Hemofagocítico en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas y Enfermedades Autoinflamatorias: Síndrome de Activación Macrofágica y un poco de sars-cov-2.**

**Vacunas en pacientes con Enfermedades Inflamatorias Inmunomediadas.**

## Literatura Comentada

Lupus Eritematoso Sistémico. Artritis Reumatoide. Síndrome Antifosfolípido. Esclerodermia. Vasculitis. Síndrome de Sjögren. Miopatías Inflamatorias. Inmunología. Dermatología. Pediatría. Hipertensión pulmonar. Inflamación Ocular. Enfermedades Autoinflamatorias. Nefrología. Genética. Sarcoidosis. Digestivo. Embarazo en Enfermedades Autoinmunes. Enfermedad de Behçet.

## Resúmenes

Comunicaciones Clínicas y Básicas del X Congreso de la AADEA.

- 3 Presentación**  
Norberto Ortego Centeno
- REVISIÓN**
- 4 Síndrome Hemofagocítico en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas y Enfermedades Autoinflamatorias: Síndrome de Activación Macrofágica y un poco de SARS-CoV-2**  
José Luis Callejas Rubio  
Norberto Ortego Centeno
- 13 Vacunas en pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas**  
Laura García Pereña  
Sara Velasco Fuentes  
Alfonso Lluna Carrascosa  
Jorge Parra Ruiz
- LITERATURA COMENTADA**
- 21 Lupus Eritematoso Sistémico**  
María del Mar Ayala Gutiérrez  
Enrique de Ramón Garrido
- 23 Artritis Reumatoide**  
Manuel Tenorio Martín
- 25 Síndrome Antifosfolípídico**  
José Luis Rodríguez García
- 28 Esclerodermia**  
Norberto Ortego Centeno  
Raquel Ríos Fernández
- 32 Vasculitis**  
José Luis Callejas Rubio  
Manuela Moreno Higuera
- 35 Síndrome de Sjögren**  
José Antonio Vargas Hitos  
Mónica Zamora Pasadas  
Nuria Navarrete Navarrete  
José Mario Sabio Sánchez
- 37 Inflamación Ocular**  
Encarnación Jiménez Rodríguez  
Paloma Rivera de Zea
- 38 Dermatología**  
Ricardo Ruiz Villaverde  
Daniel Sánchez Cano
- 39 Miopatías Inflamatorias**  
Fco. Javier García Hernández  
Julio Sánchez Román
- 42 Hipertensión Pulmonar**  
Fco. Javier García Herández  
Julio Sánchez Román
- 44 Nefrología**  
Adoración Martín Gómez
- 48 Sarcoidosis**  
Carlos Romero
- 50 Enfermedades Autoinflamatorias**  
Inés Losada López  
Juan González Moreno
- 51 Inmunología**  
Fco. Javier Muñoz Vico
- 53 Enfermedades Autoinmunes en el Embarazo**  
Milagros Cruz Martínez
- 55 Pediatría**  
Marisol Camacho Lovillo  
M<sup>a</sup>. José Lirola Cruz
- 57 Digestivo**  
M<sup>a</sup>. del Pilar Martínez Tirado  
Beatriz Zúñiga de Mora Figueroa  
Javier García Verdejo
- 58 Genética**  
Elkyn Estupiñan  
Ana M<sup>a</sup>. Márquez Ortiz  
Javier Martín Ibáñez
- 59 Enfermedad de Behçet**  
Gracia Cruz Caparrós  
Ana Celia Barnosi Marín
- 63 Resúmenes del X Congreso de la AADEA**

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

Coordinador: Norberto Ortego Centeno

Colaboradores: María del Mar Ayala Gutiérrez, Ana Celia Barnosi Marín, Marisol Camacho Lovillo, José Luis Callejas Rubio, María Jesús Castillo Palma, Gracia Cruz Caparrós, Milagros Cruz Martínez, Enrique de Ramón Garrido, Elkyn Estupiñan, Francisco Javier García Hernández, Laura García Pereña, Adelina García Robles, Javier García Verdejo, Rocío González León, Juan González Moreno, Encarnación Jiménez Rodríguez, María José Lirola Cruz, Alfonso Lluna Carrascosa, Inés Losada López, Adoración Martín Gómez, María del Pilar Martínez Tirado, Ana María Márquez Ortiz, Manuela Moreno Higuera, Francisco Javier Muñoz Vico, Nuria Navarrete Navarrete, Norberto Ortego Centeno, Jorge Parra Ruiz, Raquel Ríos Fernández, Paloma Rivera de Zea, Francisco Roca Oporto, Isabel Rodríguez García, José Luis Rodríguez García, Carlos Romero, Ricardo Ruiz Villaverde, José Mario Sabio Sánchez, Daniel Sánchez Cano, Julio Sánchez Román, Manuel Tenorio Martín, José Antonio Vargas Hitos, Sara Velasco Fuentes, Mónica Zamora Pasadas y Beatriz Zúñiga de Mora Figueroa.

CUADERNOS DE  
**AUTOINMUNIDAD**

Año 13, Volumen 1. Mayo de 2020



Depósito legal: M-2346-2009

ISSN: 1889-3031

Diseño de portada y maquetación: Miguel Ángel Molina ([mamolinagarcia@gmail.com](mailto:mamolinagarcia@gmail.com))

# CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

TRIGÉSIMO NÚMERO

Estimados amigos,

Espero que todos vosotros y vuestras familias os encontréis bien.

Ponemos a vuestra disposición un nuevo número de Cuadernos (el nº 30). Sale en plena pandemia, a la que podemos echar buena parte de la culpa del retraso en aparecer. Contamos con las clásicas revisiones de la literatura, a las que se incorpora una cara nueva, la de Gracia Cruz Caparrós, internista en el Hospital de Poniente en El Ejido (Almería); quien, junto a Ana Celia Barnosi Marín, también internista, en este caso en el Hospital de Torrecárdenas (Almería), se hará cargo de la sección dedicada a la enfermedad o síndrome de Behçet.

Además, tenemos dos artículos de fondo: uno del Dr. Jorge Parra Ruíz y colaboradores, del Hospital HLA La Inmaculada de Granada, en el que se revisa el estado de las vacunas en las enfermedades inflamatorias inmunomediadas, y otro del Dr. José-Luis Callejas Rubio en el que se revisa un tema apasionante y de total actualidad, la hemofagocitosis en las enfermedades autoinmunes, con un pequeño comentario sobre su posible papel en las complicaciones asociadas a la infección por SARS-CoV-2.

Por último, hemos incluido los resúmenes que se presentaron en el X Congreso de la AADEA que se celebró en Málaga el pasado mes de febrero de 2020. ¡Ojalá que en 2022 se pueda celebrar el que estaba previsto en Granada!

Esperamos que este número sea de vuestro agrado y que pronto acabe esta pesadilla en la que nos encontramos.

Un fuerte abrazo.



**Norberto Ortego Centeno**  
Coordinador de "Cuadernos de Autoinmunidad"

## REVISIÓN



José Luis Callejas Rubio  
Norberto Ortego Centeno

Unidad de Enfermedades Sistémicas.  
Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Clínico Universitario San Cecilio, Granada

# SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS Y ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS: SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA Y UN POCO DE SARS-CoV-2

## INTRODUCCIÓN

En honor a la verdad, tenemos que decir que, cuando terminamos de escribir lo que iba a ser la versión definitiva de este artículo de revisión, no pensábamos la trascendencia que podría tener a posteriori, con la pandemia de la infección por SARS-CoV-2 y su síndrome de liberación de citoquinas o tormenta de citoquinas asociado, tan parecido a lo que es el síndrome de activación macrofágica, síndrome totalmente relacionado con el tema que nos incumbe, las enfermedades autoinmunes sistémicas. Es por ello por lo que hemos decidido añadir unas pinceladas de este tema tan candente y de tal actualidad, en esta revisión.

Queremos empezar la revisión sobre este tema justificando su aparición en Cuadernos de Autoinmunidad. Existen, como comentaremos con posterioridad, diferentes formas de linfocitosis hemofagocítica (LHH) Unas lejanas al campo de las enfermedades sistémicas, de origen hereditario, que trataremos muy por encima, y otras, las relacionadas con nuestras patologías sobre las que fundamentaremos nuestra revisión.

El interés de la LHH en las enfermedades sistémicas se fundamenta, en nuestra opinión, en 3 aspectos que han pasado a ser 4 y que son:

a) Que puede ser una complicación asociada a muchas enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias.

b) Que puede estar desencadenada por una infección oportunista favorecida por el uso de los fármacos inmunosupresores empleados en el tratamiento de la enfermedad sistémica y finalmente.

c) Porque en muchas ocasiones para el tratamiento de esta complicación se usan fármacos inmunosupresores.

d) Que en la actual pandemia de infección por SARS-Cov-2, un grupo de pacientes presenta un cuadro que se asemeja bastante a una LHH.

## DEFINICIÓN

Los términos utilizados para describir LHH y síndromes relacionados han evolucionado desde que se describió al primer paciente como "reticulosis hemofagocítica familiar", en 1952. El uso del término LHH primaria para definir los casos asociados con un trastorno genético subyacente y de LLH secundaria para definir los casos asociados con diferentes patologías es motivo de confusión<sup>1</sup>. Tanto unos como otros pueden desencadenarse por infecciones u otros eventos de activación inmunológica, por un lado, en ambos se pueden encontrar mutaciones genéticas.

En Junio de 2019 se publicó en la revista Blood<sup>2</sup> una serie de recomendaciones para el manejo de la LHH del adulto realizada por un comité de expertos, clasificándose el grado de acuerdo entre los expertos como:

- Fuerte consenso: >95% de participantes de acuerdo.
- Consenso: entre el 75 y 95% de participantes de acuerdo.
- Acuerdo mayoritario: entre 50 y 75% de participantes de acuerdo.
- No consenso: menos del 50% de participantes de acuerdo.

En lo que respecta a su definición, etiología y clasificación, el comité de expertos recomienda, con fuerte consenso, las siguientes (Tabla 1).

Las principales LHH primarias y sus genes involucrados<sup>3</sup> se describen en la Tabla 2.

**Tabla 1. Clasificación y causas de LHH**

<b>LHH primaria</b> (con herencia mendeliana)	Defectos en la función citolítica de linfocitos T citotóxicos y/o células natural killer (NK)
	Defectos en la regulación del inflamósoma
<b>LHH secundaria</b> (aparentemente sin herencia mendeliana)	Infecciones: principalmente por virus como VEB, CMV y VIH, pero también bacterias, parásitos y hongos
	Neoplasias, principalmente linfomas
	Enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias
	Otras: trasplante de órgano o células madre; metabólicas, traumatismos, iatrogenia (inmunosupresores, vacunas, cirugía, diálisis) y excepcionalmente, el embarazo

**Tabla 2. LHH primarias**

Alteración función inmune	Genes (locus)	Síndrome	Datos clínicos	Hallazgos de laboratorio
Gránulos citotóxicos	PRF1 (10q21-22)	FHL2		Expresión disminuida/ ausente de perforina (CF)
Vía exocitosis citotóxica	UNC13D (17q2)	FHL3		Baja expresión de CD107a (CF)
	STX11 (6q24)	FHL4		Baja expresión de CD107a (CF)
	STXBP2 (19p13)	FHL5	Colitis, sordera neurosensorial	Baja expresión de CD107a (CF)
	RAB27A (15q21)	Griscelli tipo 2	Hipopigmentación	Baja expresión de CD107a (CF)
	LYST (1q42-43)	Chediak-Hgashi	Hipopigmentación	Baja expresión de CD107a (CF)
Señalización de linfocitos T citotóxicos	SH2D1A (Xq24-25)	Duncan XLP1	Linfoproliferación VEB	Baja expresión de células NK (CF)
Regulación inflamósoma, exceso apoptosis, señal NOD	BIRC4 (Xq25)		Linfoproliferación VEB, colitis	Baja expresión de células NK (CF), expresión disminuida proteínas BIRC4
Activación inflamósoma	NLRC4 (2p22.3)	XLP2	Autoinflamación recurrente, enterocolitis	Niveles circulantes elevados de IL18

CF: citometría de flujo; VEB: virus de Epstein Barr;

A las LHH asociadas a una enfermedad autoinmune o autoinflamatoria se le denomina síndrome de activación macrofágica (MAS)<sup>4</sup>, término que usaremos a partir de ahora para referirnos a este grupo en concreto.

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia actual de MAS es desconocida debido por un lado a que muchas veces es clínicamente infradiagnosticado y por otro a que en muchos de los estudios se utilizan los criterios de la LHH-2004. Las enfermedades autoinmunes sistémicas más relacionadas con el MAS son la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJs), la enfermedad de Still del adulto (ESA) y el lupus eritematoso sistémico<sup>5</sup>. No obstante, si se hace búsqueda patología por patología en PubMed, prácticamente están descritas el MAS en casi todas las patologías,

En una revisión de la literatura publicada en 2014 en Lancet<sup>6</sup> que incluyó 2197 adultos con síndrome hemofagocítico, 244 se asociaron con enfermedades autoinmunes sistémicas que incluyeron: 133 LES, 54 Still del adulto, 18 artritis reumatoide, 11 vasculitis y 28 una miscelánea.

En concreto en pacientes con LES la prevalencia descrita de MAS es del 0,9-4,6%, pudiendo ser la primera manifestación clínica. El tratamiento con hidroxicloroquina parece ser un factor protector para el desarrollo de MAS<sup>7</sup>.

Se ha descrito MAS en el 15% de los pacientes con enfermedad de Still del adulto, siendo considerada la complicación más grave de esta patología<sup>8-9</sup>.

## PATOGENIA

La patogenia del MAS no es totalmente conocida y guarda bastantes similitudes con la de la LHH familiar<sup>10</sup>. El MAS es producido por un fallo de la función citolítica de las células natural killer (NK) y de los linfocitos T citotóxicos. Los genes que están más relacionados con la vía citotóxica son *PRF1*, *MUNC13-14*, *STX11*, *STXBP2*, *LYST*, y *RAB27A*. La incapacidad para aclarar antígenos de origen infeccioso, neoplásico o procesos autoinmunes y/o autoinflamatorios conduce a una inapropiada estimulación inmune y a una autoperpetuación del estado hiperinflamatorio conocido como la tormenta de citoquinas<sup>11</sup> que incluyen el factor de necrosis tumoral alfa, la IL-2, la IL-18 y el factor estimulante de colonias de macrófagos. La disfunción del sistema que regula diferentes interleuquinas como la IL-1 y la IL-6 son centrales en la patogénesis de la enfermedad, siendo su bloqueo una de las principales dianas terapéuticas. La hiperferritinemia es inducida por la cantidad de citoquinas presentes que conducen a una regulación al alta de la síntesis de ferritina. Se sabe que un dato clave es también la capacidad de autoproducir NF-kb y promover el estado proinflamatorio.

### 1. Disfunción de células citolíticas

Se han descrito mutaciones en genes involucrados en la vía de la citólisis mediada por perforina compartida por células NK (inmunidad innata) y linfocitos T CD8 citotóxicos (inmunidad adaptativa), en hasta 40% de los pacientes con MAS. Algunas de estas mutaciones son hipomórficas, incluso las identificadas en las regiones reguladoras y otras tienen efectos dominantes negativos. Estas mutaciones heterocigotas alteran la función citolítica de las células NK y de los linfocitos T CD8 también. Una combinación de un estado inflamatorio crónico, como en una AIJ o un LES con una predisposición genética y/o un desencadenante infeccioso puede provocar un MAS.

### 2. Macrófagos en MAS

Como su propio nombre indica la activación de macrófagos es característica del MAS. El papel de los macrófagos en MAS se ha establecido en gran medida a través de su mediación en la hemofagocitosis y en la hipercitoquinemia (figura 1).

#### 2.1 Hemofagocitosis

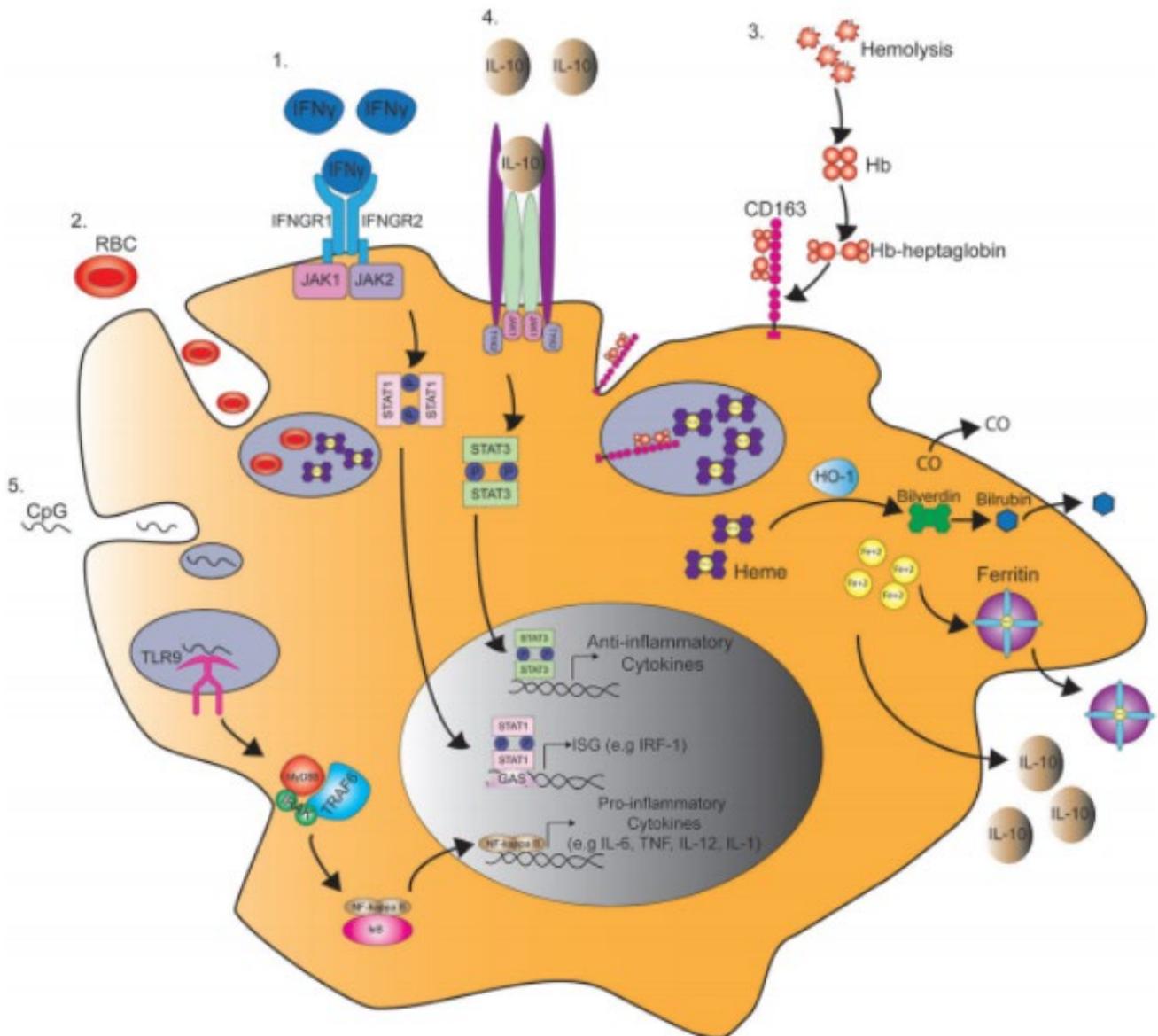
Aunque se ha descrito un aumento de los macrófagos tanto en la médula ósea y el hígado en pacientes con MAS, su papel en la inducción de la enfermedad no está bien definido.

#### 2.2. Hipercitoquinemia

La fase aguda del MAS está asociada con un marcado aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias. Esta tormenta de citoquinas desencadena una cascada de vías inflamatorias, que si no se tratan, conducen a daño tisular y la muerte. La hipótesis de trabajo sugiere que los macrófagos liberan un coctel de citoquinas, especialmente TNF y varias interleuquinas como IL6- IL1b e IL-18. El bloqueo de estas IL es clave en el tratamiento del MAS. La hipercitoquinemia se correlaciona con un peor pronóstico y es considerado por muchos como el principal responsable de la morbilidad y la mortalidad. Ya que la activación de los macrófagos parece ser el desencadenante de la cascada, el conocimiento de su inmunología y patogenia es clave para el desarrollo de una terapia específica. Los inductores de la activación de los macrófagos incluyen los ligandos de los receptores toll-like y diversas citoquinas. Se ha realizado estudios del perfil de hipercitoquinemia en pacientes específicamente con MAS asociados a LES, observándose un aumento significativo de CXCL9 y del receptor II de TNF soluble.

### 3. Células dendríticas

El papel de las células dendríticas en la patogenia de la enfermedad está en gran medida mediado por su capacidad para presentar antígeno a los linfocitos T.



**Figura 1:** vías que regulan la función de los macrófagos en el MAS. El interferón (IFN $\gamma$ ) se une a su receptor (IFNGR) e induce la fosforilación de STAT1 por JAK1 y JAK2 en el citoplasma. Los dímeros de STAT1 se unen entonces a los sitios de activación del IFN facilitando la transcripción de genes estimulados por interferón (ISG), como el factor regulador de interferón 1 (IRF1). La activación de STAT1 por IFN $\gamma$  también induce macropinocitosis que conduce a la envoltura y degradación de los hematíes en un proceso conocido como hemofagocitosis. La hemofagocitosis también está mediada por la captación del complejo hemoglobina-heptaglobina por CD163. El complejo Hb-heptaglobina se degrada en el lisosoma seguido de la catálisis del grupo hemo por la hemo oxigenasa-1 (HO-1) a dióxido de carbono (CO), biliverdina y hierro. La biliverdina se convierte luego en bilirrubina por la biliverdina reductasa, y el hierro se une a la ferritina. Este proceso también conduce a la producción de IL-10 que al unirse al receptor de IL-10 induce la fosforilación de STAT3 y la producción de citocinas antiinflamatorias que contrarrestan la señalización de IFN $\gamma$ .

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DATOS DE LABORATORIO

Los datos clínicos y las alteraciones analíticas que se incluyen en los criterios diagnósticos de MAS tienen, para muchos autores, muchas limitaciones a la hora de establecer un diagnóstico precoz. En la tabla 3 se recogen las principales manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio descritos en MAS<sup>2, 4, 6, 11</sup>.

La mayoría de los pacientes con MAS van a presentar fiebre, hepatoesplenomegalia y adenopatías, lo que hace que con mucha frecuencia se confunda con un proceso infeccioso. Aproximadamente el 35% de los pacientes tendrán manifestaciones del sistema nervioso central, fundamentalmente crisis y síndrome confusional. Otras manifestaciones descritas son edemas, púrpura, disnea, diarrea, diátesis hemorrágicas y, lo más interesante, un cuadro similar a una sepsis con disfunción múltiple de órganos. En este último caso, la ausencia de mejoría con el tratamiento antibiótico y/o la presencia de un foco infeccioso detectable, son señales de alarma para sospechar una LHH.

En un estudio que incluyó 103 episodios de MAS en 89 pacientes con LES los principales hallazgos fueron: fiebre (100%), hepatomegalia o adenopatías (36,9%) y esplenomegalia (27,2%)<sup>12</sup>.

En pacientes con enfermedad de Still, las manifestaciones clínicas son muy similares, añadiéndose el rash típico de esta enfermedad.

En lo que hace referencia a las alteraciones analíticas, el hallazgo más importante es la presencia de cifras elevadas de ferritina. La hiperferritinemia nos debe hacer incluir siempre la LHH en el diagnóstico diferencial<sup>13</sup>. El punto de corte de 500ng/ml incluido en los criterios diagnósticos del 94 parecen ser útiles en las formas primarias, pero no así en las secundarias. Los valores característicos de LHH en adultos son entre siete mil y diez mil. No obstante, la especificidad de la ferritina elevada en adultos es mucho más baja que en niños; en una serie de 113 adultos con un nivel de ferritina sérica > 50,000 sólo 19 (17%) fueron diagnosticados de una LHH. En un estudio de pacientes con LES el 96% de los pacientes con MAS presentaron unos niveles de ferritina superiores a 500, con una media de más de 4000mil (554-133.000)<sup>12</sup>.

Las ideas para recordar serían que una ferritina normal no excluye el diagnóstico de MAS, aunque lo hace poco probable, y que en ante la sospecha clínica, cuanto más altos son los niveles de ferritina la sensibilidad y especificidad son mayores.

En pacientes con ESA el problema de la interpretación de la ferritina es mayor, ya que en esta patología es típica la presencia de unos niveles elevados de la misma con descenso de la ferritina glicosilada <20%, determinación esta última habitualmente no dispo-

**Tabla 3. Síntomas clínicos y principales hallazgos de laboratorio**

Síntomas clínicos	Genes (locus)
– Fiebre	– Citopenias aisladas o combinadas
– Esplenomegalia	– Hiperferritinemia
– Hepatomegalia	– Hipertrigliceridemia
– Linfadenopatías	– Hiperbilirrubinemia
– Disfunción hepática	– Elevación de transaminasas
– Diátesis hemorrágica	– Elevación de LDH
– Edema	– Hipofibrinogenemia
– Rash cutáneo	– Elevación de dímeros-D
– Afectación del SNC: cefalea, encefalopatía, ataxia, crisis, coma	– Hipoalbuminemia
– Disfunción multiorgánica	– Hipoproteinemia
	– Hiponatremia
	– Reducción de citotoxicidad de NK
	– Reducción de citotoxicidad LTC
	– Elevación CD 163 soluble
	– Elevación CD 25 soluble
	– Hipercitoquinemia

nible. En estos casos unos niveles muy elevados de ferritina y la presencia de otros datos de MAS nos deben hacer sospechar que se está desarrollando esta complicación<sup>13</sup>.

Otro hallazgo de laboratorio de interés, incluido en los criterios diagnóstico del 2004, es la determinación de IL-2 soluble que en diferentes estudios ha demostrado ser un magnífico test para la LHH del adulto, con un área bajo la curva de 0,9 comparada con la de 0,78 que tiene la ferritina<sup>14</sup>.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Para el diagnóstico de MAS se emplean los criterios diagnósticos de la HLH-2004<sup>15</sup>, que incluye tener la confirmación genética o tener la presencia de 5 ó más de los siguientes datos:

- Fiebre de más de 38,5°C.
- Esplenomegalia.
- Citopenias de al menos dos líneas en sangre periférica: hemoglobina <9 g/dL, plaquetas < 100 mil/microL o un recuento absoluto de neutrófilos < 1000/microL.
- Hipertrigliceridemia >265mg7dL y/o hipofibrinogenemia < 150 mg/dL.
- Hemofagocitosis en médula ósea, bazo, ganglio linfático o hígado.
- Actividad de las células NK disminuida o ausente.
- CD25 soluble elevado, por encima de dos desviaciones estándar los valores de laboratorio ajustados para la edad >2400 U/mL.

El comité de expertos<sup>2</sup> indica que el diagnóstico de LHH del adulto debe basarse en los criterios LHH de 2004 junto con el juicio clínico del médico u la historia del paciente (fuerte consenso). Como comentaremos en el apartado del tratamiento, debido a la alta mortalidad que presenta el MAS, no siempre se exige que se cumplan los criterios para iniciarlo, ya que las pruebas genéticas o inmunológicas específicas pueden tardar tiempo en tener los resultados, si es que se pueden hacer ya que muchas veces no están disponibles en muchos de los hospitales.

A veces se puede sustentar el diagnóstico si se cumplen 3 criterios clínicos y uno de los marcadores inmunes:

### Criterios clínicos:

- Fiebre.
- Esplenomegalia.
- Citopenias.
- Hepatitis.

### Criterios inmunes:

- Hemofagocitosis.
- Aumento de ferritina.
- Hipofibrinogenemia.
- Actividad celular NK ausente o muy disminuida.

Aunque la hemofagocitosis y la ferritina sérica elevada son muy importantes en para el diagnóstico, hay que destacar dos aspectos:

1. Que la hemofagocitosis ni es patognomónica ni obligatoria para el diagnóstico.
2. Que la ferritina, como comentamos en el apartado de pruebas de laboratorio, tiene muchas limitaciones en el adulto.

Se ha elaborado un sistema de puntuación denominado HScore<sup>16</sup>, del Hospital Saint Antoine de Paris, al que se puede acceder online a través de la dirección <http://saintantoine.aphp.fr/score>. El HScore incluye como parámetros:

- Inmunosupresión conocida: si/no.
- Temperatura máxima: desconocida, <38,4, entre 38,4 y 39,4, >39,4°C.
- Hepatomegalia: desconocida, si/no.
- Esplenomegalia: desconocida, si/no.
- Cifra de hemoglobina: desconocida, ≤9,2g/dl, >9,2g/dL.
- Cifra de leucocitos: desconocida, ≤ 5000/mm<sup>3</sup>, >5000 mm<sup>3</sup>.
- Cifra de plaquetas: desconocida, ≤ 110mil/mm<sup>3</sup>, >110mil/mm<sup>3</sup>.
- Ferritina: desconocida, <2000, entre 2000-6000 y >6000ng/mL.
- Triglicéridos: desconocidos, <1,5, entre 1,5 y 4, >4 mmol/L.
- Fibrinógeno: desconocido, ≤ 2,5, >2,5 g/L.
- Transaminasas: desconocidas, <30, ≥ 30 UI/L.
- Hemofagocitosis en aspirado de médula ósea: desconocida, si/no.

Un HScore ≥250 confiere una probabilidad del 99 por ciento de HLH, mientras que una puntuación de ≤90 confiere una probabilidad <1 por ciento de HLH.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La LHH y, en concreto, el MAS puede simular una serie de afecciones comunes que causan fiebre, pancitopenia, anomalías hepáticas y megalias<sup>4, 6, 11</sup>.

- Infección/sepsis.
- Insuficiencia hepática.

- Síndrome de disfunción múltiple de órganos.
- Encefalitis.
- Síndrome linfo proliferativo autoinmune.
- Síndrome de DRESS (reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos).
- Paniculitis histiocítica citofágica.
- Púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico.
- Enfermedad injerto contra huésped.

## TRATAMIENTO

A diferencia del tratamiento de la LHH familiar en la que existe un protocolo bien establecidos recomendado por la Sociedad de Histiocitosis, el tratamiento del MAS no está bien establecido.

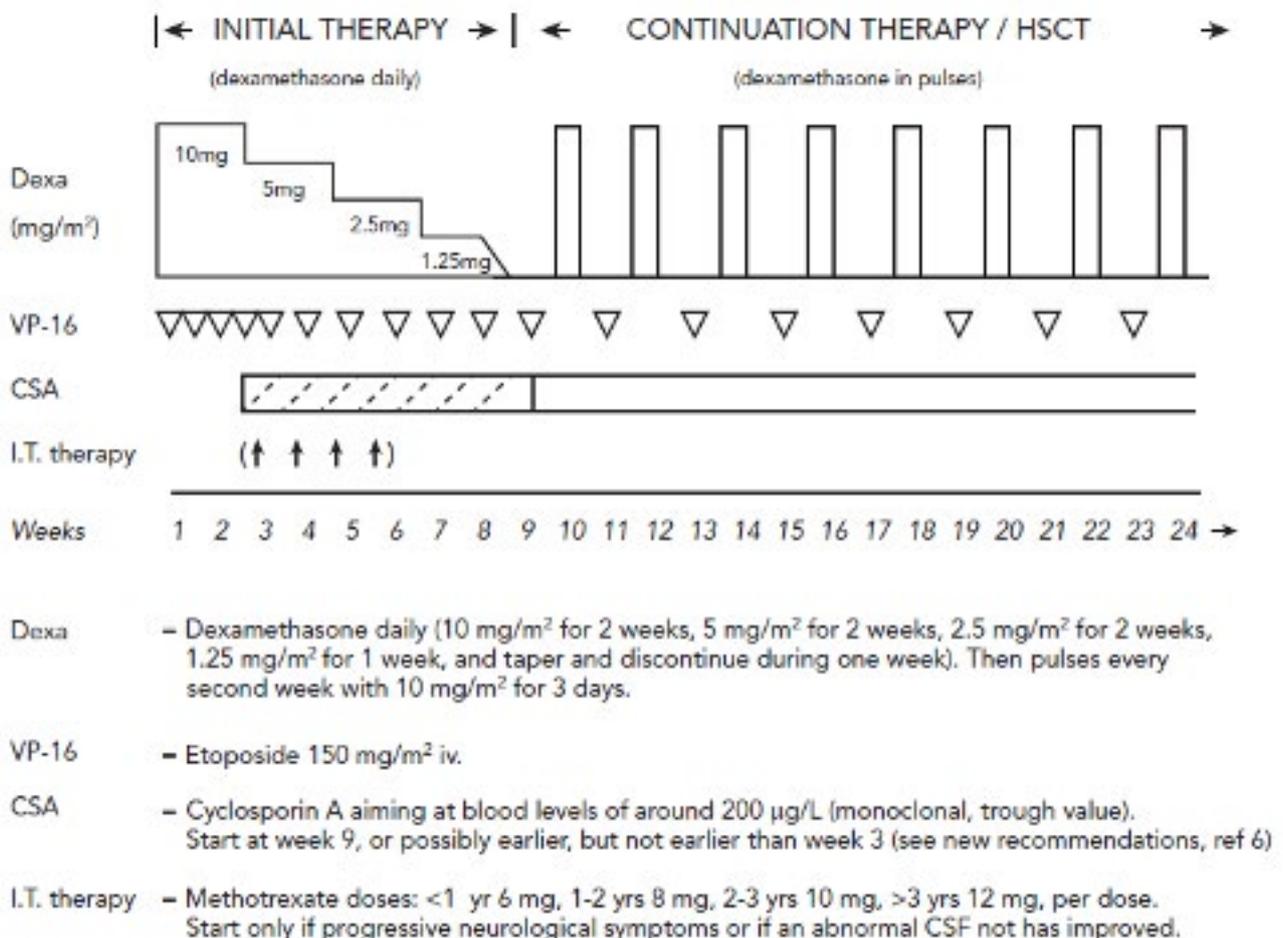
En 1994 se elaboró el primer protocolo de tratamiento para la LHH (LHH-94), que aumentó de forma significativa las tasas de supervivencia al 54 por ciento con una

mediana de seguimiento de seis años<sup>17</sup>. El objetivo es suprimir la inflamación potencialmente mortal mediante la destrucción de las células inmunes. La terapia LHH-94 consistía en la administración de dexametasona y etopósido (VP-16), junto con metotrexato intratecal y la hidrocortisona si había afectación del SNC. Tras la inducción, los pacientes que se recuperaban lo suspendían, mientras que los que no, continuaban con la terapia como un puente para el trasplante alogénico de células hematopoyéticas (TCH). En 2004, se elaboró un nuevo protocolo (LHH-2004) que incluía la administración de ciclosporina A en la fase de inducción<sup>18</sup> (figura 2).

El tratamiento del MAS va a depender, en nuestra opinión de la suma de varios aspectos:

- De la enfermedad sistémica de base.
- De los fármacos empleados en el control de la actividad de la enfermedad de base.
- De la actividad de la enfermedad de base en el momento del diagnóstico del MAS.
- De excluir una causa infecciosa relacionada bien con la enfermedad de base o el tratamiento inmunosupresor que esté tomando.
- De la gravedad del MAS.

Figura 2.



Algunos pacientes con MAS representan un subconjunto de aquellos con LHH para quienes la terapia de la afección subyacente puede producir una buena respuesta y permitir que el paciente evite entrar en el protocolo LHH-2004. El deterioro durante la búsqueda de la enfermedad sistémica, si es que no estaba ya diagnosticada, es una indicación para comenzar la terapia específica para LHH de inmediato; esto último es también recomendación del comité de expertos con un acuerdo de consenso<sup>2</sup>.

En una revisión de síndrome hemofagocítico del adulto que incluyó a 116 pacientes con síndrome hemofagocítico del adulto (61 con LES y 31 con ESA), 98,3% recibieron corticosteroides. La prednisona y la metilprednisona intravenosa se administraron en 68.1% y 61.2% de pacientes, respectivamente. Intravenoso. La inmunoglobulina G (IVIG), la ciclosporina y la ciclofosfamida intravenosa (IVC CYC) se administraron en 24.1%, 20.7% y 14.7% de los pacientes respectivamente. Un pequeño número de pacientes fueron tratados con agentes biológicos, incluido infliximab, etanercept, rituximab y tocilizumab. Se observó una mayor tasa de respuesta en pacientes tratados con corticosteroides en combinación con otros inmunosupresores en comparación con pacientes tratados con corticosteroides solos (75.0% versus 52.9%, respectivamente). Entre los pacientes que no respondieron con corticosteroides, la ciclosporina, la ciclofosfamida i.v y las inmunoglobulinas i.v fueron los tratamientos más comúnmente empleados. La tasa de respuesta en pacientes que recibieron la ciclofosfamida i.v fue significativamente mayor que en pacientes recibiendo ciclosporina (91.6% versus 35.7%; P 0.01) o inmunoglobulinas iv (91.6% versus 8.3%; P 0.01).

## OTROS TRATAMIENTOS

Se han publicado casos y series de casos con diferentes inmunosupresores en caso de no respuesta al tratamiento convencional. Los fármacos empleados para el control del MAS son los que se emplearían en la enfermedad sistémica en pleno brote de actividad de la misma. Ejemplos de ello son el uso de anakinra y canakinumab en ESA, rituximab en LES, antiTNF y tocilizumab en AIJs y AR<sup>19-21</sup>.

## SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS O TORMENTA DE CITOQUINAS ASOCIADO A INFECCIÓN POR SARS-COV-2

En la situación actual de pandemia por la infección por SARS-CoV-2 se ha descrito que un subgrupo de pacientes pueden desarrollar un síndrome de tormenta de citoquinas muy parecido al de la LHH, en el que intervienen fundamentalmente IL-6, pero también otras citoquinas como IL-1, IL-18 o IFN gamma<sup>22</sup>. Los datos de laboratorio incluyen una marcada elevación de la PCR y de la ferritina, siendo ambas fundamentales en el diagnóstico de esta grave complicación; otros datos analíticos también reportados son la presencia de linfopenia, coagulopatía con marcada elevación de los dímero-D y alteración de las transaminasas. A diferencia de la LHH en la que, como hemos comentado antes hay unos criterios definitorios y un sistema de puntuación, no existen unos criterios bien establecidos para la asociada a SARS-CoV-2 y el sistema de puntuación de Saint Antoine parece poco aplicable, ya que en estos es muy poco prevalente la pancitopenia y la hepatoesplenomegalia; urge, por tanto, en nuestra opinión, establecer unos criterios diagnósticos de dicha complicación<sup>23</sup>. Con respecto al tratamiento el uso de glucocorticoides es controvertido. En neumonías por otros coronavirus como SARS-CoV-1 y MERS-CoV<sup>m</sup> y por SARS-CoV-2 parece que no había datos que indicasen su beneficio clínico en la lesión pulmonar<sup>23-24</sup>. No obstante, en el estudio de Wu C et al en el subgrupo de pacientes que desarrollaron un síndrome de distress respiratorio agudo, la administración de metilprednisona redujo el riesgo de muerte<sup>25</sup>. Por tanto, habrá probablemente que seleccionar el perfil del paciente y las dosis y duración de los corticoides para responder a la pregunta de si son o no son útiles en la neumonía por coronavirus. Pero además de en la lesión pulmonar, lo que realmente importa es saber si en la fase inicial de hiperinflamación, el uso de corticoides solos, o asociados a los tratamientos clásicos empleados como tocilizumab, anakinra y baricitinib pueden ser útiles<sup>26</sup>.

Quedamos emplazados a números próximos de Cuadernos de Autoinmunidad para revisar cómo ha afectado SARS-CoV-2 a nuestros pacientes con enfermedades sistémicas, si el tratamiento con hidroxiquina ha disminuido el riesgo o la gravedad de la infección, los criterios diagnósticos y respuesta a los tratamientos empleados.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome--what's in a name!. *J Rheumatol*. 2003;30(12):2513–2516.
- La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019;133(23):2465–2477. doi:10.1182/blood.2018894618
- Sepulveda FE, de Saint Basile G. Hemophagocytic syndrome: primary forms and predisposing conditions. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:20–26. doi:10.1016/j.coi.2017.08.004
- Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: early diagnosis is key. *Open Access Rheumatol*. 2018;10:117–128. Published 2018 Aug 31. doi:10.2147/OARRR.S151013
- Gilboa M, Bornstein G, Ben-Zvi I, Grossman C. Macrophage activation syndrome complicating rheumatic diseases in adults: case-based review [published online ahead of print, 2019 Jul 31]. *Rheumatol Int*. 2019;10.1007/s00296-019-04393-7. doi:10.1007/s00296-019-04393-7
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome [published correction appears in *Lancet*. 2014 Apr 26;383(9927):1464]. *Lancet*. 2014;383(9927):1503–1516. doi:10.1016/S0140-6736(13)61048-X
- Cohen EM, D'Silva K, Kreps D, Son MB, Costenbader KH. Arthritis and use of hydroxychloroquine associated with a decreased risk of macrophage activation syndrome among adult patients hospitalized with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(7):1065–1071. doi:10.1177/0961203318759428
- Giacomelli R, Ruscitti P, Shoenfeld Y. A comprehensive review on adult onset Still's disease. *J Autoimmun*. 2018;93:24–36. doi:10.1016/j.jaut.2018.07.018
- Mitrovic S, Fautrel B. Complications of adult-onset Still's disease and their management. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(5):351–365. doi:10.1080/1744666X.2018.1465821
- Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol*. 2019;10:119. Published 2019 Feb 1. doi:10.3389/fimmu.2019.00119
- Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(1):5–17. doi:10.1093/rheumatology/key006
- Gavand PE, Serio I, Arnaud L, et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: A study of 103 episodes in 89 adult patients. *Autoimmun Rev*. 2017;16(7):743–749. doi:10.1016/j.autrev.2017.05.010
- Yamashita S, Furukawa NE, Matsunaga T, Hirakawa Y, Tago M, Yamashita SI. Extremely High Serum Ferritin: An Instrumental Marker of Masquerading Adult-Onset Still's Disease with Hemophagocytic Syndrome. *Am J Case Rep*. 2017;18:1296–1301. Published 2017 Dec 6. doi:10.12659/ajcr.905684
- Hayden A, Lin M, Park S, et al. Soluble interleukin-2 receptor is a sensitive diagnostic test in adult HLH. *Blood Adv*. 2017;1(26):2529–2534. Published 2017 Dec 6. doi:10.1182/bloodadvances.2017012310
- Henter JL, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124–131. doi:10.1002/pbc.21039
- Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2613–2620. doi:10.1002/art.38690
- Trottestam H, Horne A, Aricó M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood*. 2011;118(17):4577–4584. doi:10.1182/blood-2011-06-356261
- Kumakura S, Murakawa Y. Clinical characteristics and treatment outcomes of autoimmune-associated hemophagocytic syndrome in adults. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(8):2297–2307. doi:10.1002/art.38672
- Lind-Holst M, Hartling UB, Christensen AE. High-dose anakinra as treatment for macrophage activation syndrome caused by refractory Kawasaki disease in an infant. *BMJ Case Rep*. 2019;12(8):e229708. Published 2019 Aug 4. doi:10.1136/bcr-2019-229708
- Zou LX, Zhu Y, Sun L, et al. Clinical and laboratory features, treatment, and outcomes of macrophage activation syndrome in 80 children: a multi-center study in China. *World J Pediatr*. 2020;16(1):89–98. doi:10.1007/s12519-019-00256-0
- Henderson LA, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. *Paediatr Drugs*. 2020;22(1):29–44. doi:10.1007/s40272-019-00367-1
- McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. Interleukin-6 use in COVID-19 pneumonia related macrophage activation syndrome. *Autoimmun Rev*. 2020 Apr 3:102537.
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395: 473–75
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *Intern Med*. 2020 Mar 13. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China [published online ahead of print, 2020 Mar 25]. *Clin Immunol*. 2020;214:108393. doi:10.1016/j.clim.2020.108393

## REVISIÓN



Laura García Pereña  
Sara Velasco Fuentes  
Alfonso Lluna Carrascosa  
Jorge Parra Ruiz

Servicio de Medicina Interna.  
Hospital HLA Inmaculada. Granada.

# VACUNAS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INMUNOMEDIADAS

## INTRODUCCIÓN

Una de las áreas más importantes en la promoción de la salud es la prevención de las enfermedades infecciosas mediante las vacunas. Es indudable su impacto positivo, reflejado en el descenso de la incidencia de enfermedades infecciosas con altos porcentajes de secuelas y/o

mortalidad (tabla1). Se define como vacuna cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos. Se clasifican en base a las características de sus componentes en 2 tipos básicos cuyas características condicionan su uso: vivas atenuadas e inactivadas (tabla 2).

**Tabla 1. Número máximo de casos de enfermedad y número de 2012, en España.**

Enfermedad	Año de máxima incidencia	Casos	Casos 2012	% de cambio
Tos ferina	1985	60.564	3.430	94,3
Tétanos	1983	90	12	86,7
Difteria	1940	27.517	0	100
Poliomielitis	1959	2.132	0	100
Sarampión	1983	301.319	1.219	99,6
Rubéola	1983	161.772	67	99,9
Parotiditis	1984	286.887	9538	96,7

Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. 2013.

**Tabla 2. Tipos de vacunas.**

Vacunas atenuadas	Vacunas inactivadas
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Fiebre tifoidea Ty21a</li> <li>– Fiebre amarilla</li> <li>– Gripe (virus atenuados)</li> <li>– Polio-VPO (virus atenuados)</li> <li>– Triple vírica: sarampión-parotiditis-rubéola</li> <li>– Varicela</li> <li>– Tuberculosis- BCG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Cólera</li> <li>– Encefalitis japonesa</li> <li>– Encefalitis por mordedura de garrapata</li> <li>– Fiebre tifoidea (Ag Vi)</li> <li>– Gripe (virus fraccionados, subunidades)</li> <li>– Haemophilus influenzae tipo b (conjugada)</li> <li>– Hepatitis A</li> <li>– Hepatitis B</li> <li>– Hepatitis A+B</li> <li>– Neumococo (polisacáridica, conjugada)</li> <li>– Meningococo (polisacáridica, conjugada)</li> <li>– Papilomavirus</li> <li>– Polio-VPI (virus inactivados)</li> <li>– Rabia</li> <li>– Tétanos-difteria-tos ferina (T, TD, TDPa, Td, Tdpa)</li> </ul>

- Las vacunas vivas atenuadas derivan del virus o bacteria “salvaje”, modificados para que pierdan patogenicidad pero conserven su inmunogenicidad, que suele ser muy elevada. Por este motivo no necesitan la adición de adyuvantes, y una sola dosis suele ser suficiente para una inmunidad duradera. El microorganismo atenuado tiene que replicarse en la persona vacunada para estimular una respuesta inmune, sin causar, generalmente, la enfermedad, aunque si puede producir un cuadro muy leve, y que se registra como una reacción adversa. Una replicación incontrolada, que puede dar lugar a un cuadro grave no es frecuente, excepto en personas inmunodeprimidas, en las que existen recomendaciones específicas que comentaremos más adelante.
- Las vacunas inactivadas contienen virus o bacterias, enteros o fraccionados (proteínas o polisacáridos). Dentro de este grupo, las vacunas proteicas incluyen toxoides (toxina bacteriana inactivada) y productos de subunidades y subviriones. Por otro lado, las vacunas polisacáridas están formadas por un polisacárido puro de la cápsula celular; en las vacunas polisacáridas conjugadas el polisacárido se une a una proteína transportadora. Inducen inmunidad menos intensa y duradera que las atenuadas y frecuentemente necesitan un adyuvante. Así mismo es necesario administrar, en muchas de ellas, varias dosis y, en algunas de ellas, dosis periódicas de refuerzo. La principal ventaja es su seguridad, ya que no existe una replicación en el

organismo y, por tanto, no existe riesgo de causar enfermedad, ni siquiera en personas inmunocomprometidas <sup>1</sup>.

Como hemos señalado, las enfermedades infecciosas y sus complicaciones asociadas suponen una causa importante de morbi-mortalidad en personas sanas, por lo que las estrategias preventivas son básicas. Si tenemos en cuenta que los pacientes con enfermedades inflamatorias autoinmunes sistémicas (EAIS) poseen una mayor susceptibilidad a las infecciones, debido probablemente al efecto inmunomodulador de la propia enfermedad y/o al uso de medicamentos inmunosupresores, estas estrategias preventivas son, si cabe, aún más importantes <sup>2</sup>.

A pesar de la importancia de la vacunación en estos pacientes, sabemos que los pacientes con EAIS tienen generalmente un grado subóptimo de vacunación, en parte debido a una baja tasa de derivación para la vacunación por sus médicos, lo que se traduce en una necesidad imperiosa de aumentar la concienciación entre los profesionales, y por otro lado por las preocupaciones relacionadas con la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de las vacunas. <sup>3,4,5</sup>. Si bien las vacunas, o algunas de ellas, podrían ser menos eficaces en unos determinados grupos de pacientes con EAIS, y se han descrito algunos casos de exacerbación de la enfermedad subyacente <sup>2</sup>, la vacunación se considera un método eficaz, seguro y de bajo coste para prevenir enfermedades infecciosas y disminuir la morbilidad y la mortalidad asociadas a éstas.

## RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN EN EL PACIENTE CON EAIS

Siguiendo el esquema del documento recientemente publicado por la EULAR (European League Against Rheumatism) en 2019 sobre las recomendaciones de vacunación en adultos con EIAS<sup>2,3,6</sup>, se enumeran las siguientes situaciones:

### 1. La vacuna antigripal. Se recomienda fuertemente su administración en la mayoría de pacientes con EAIS<sup>3</sup>.

Los pacientes con EAIS tienen un mayor riesgo de contraer gripe en comparación con la población general y, en particular, se benefician de la vacunación los que están con tratamiento inmunosupresor<sup>2,3,6,7,8</sup>. Se ha demostrado que la vacuna frente a la gripe es inmunogénica en pacientes con AR, LES, vasculitis ANCA, esclerosis sistémica y artritis psoriásica, tratados con todas las clases de fármacos moduladores de enfermedad<sup>8,9</sup> excepto con el rituximab<sup>10</sup>.

La vacuna de la gripe está disponible como intramuscular e intranasal viva, esta última contraindicada en situaciones de inmunosupresión. La intramuscular es tradicionalmente una vacuna trivalente que protege frente a 2 cepas de influenza A y 1 cepa de B; sin embargo, recientemente se dispone de una tetravalente que protege frente a una cepa B adicional<sup>11</sup>. La vacunación estacional está asociada con una menor incidencia de complicaciones bacterianas, ingresos hospitalarios y mortalidad y en la mayoría de los estudios la actividad de la enfermedad se mantuvo estable<sup>2</sup>. Además, es conocido que la vacunación continuada durante varios años consecutivos frente a la gripe se asocia con una disminución de la morbilidad de la gripe, lo que refuerza la recomendación de vacunación anual contra la gripe<sup>12</sup>.

### 2. La vacuna del neumococo. Se recomienda fuertemente su administración en la mayoría de pacientes con EAIS<sup>3</sup>.

La enfermedad neumocócica invasiva y la neumonía neumocócica suponen un grave problema de salud entre los adultos de mayor edad, pero también entre los pacientes inmunodeprimidos<sup>2,3,6,13</sup>. Actualmente, existen 2 vacunas disponibles en el adulto; la vacuna polisacárida (VNP23), que incluye 23 serotipos, pero no genera memoria inmunitaria, ni actúa sobre la colonización nasofaríngea; y la vacuna conjugada (VNC13), que genera una respuesta inmunitaria más potente. La vacunación con la VNC13 no precisa revacunación, mientras que en el caso de la VNP23, precisa de una revacunación a los vacunados hace más de 5 años. Sin embargo, en un subgrupo de pacientes, como son las personas con cualquier inmunosupresión se podría plantear una segunda vacu-

nación, si ésta se administró antes de los 65 años. El orden recomendado es de 1 dosis de VNC13 siempre antes que VNP23 con un intervalo mínimo de 8 semanas (óptimo de 1 año)<sup>13</sup>.

Las recomendaciones de la CDC sobre cómo administrar la vacuna antineumocócica en pacientes con EAIS en tratamiento inmunosupresor se resumen en el siguiente cuadro<sup>14</sup> (tabla 3):

**Tabla 3. Administración de la vacuna antineumocócica en pacientes con EAIS con tratamiento inmunosupresor.**

Antecedes de vacunación	Recomendaciones
Nada o desconocido	VNC13, seguido a las 8 semanas de 1ª dosis de VNP23. 2ª dosis de VNP23, al menos 5 años después.
1 dosis de VNP23; ninguna o desconocido de VNC13	VNC13 al menos 1 años después de la 1ª dosis de VNP23. 2ª dosis de VNP23, al menos 5 años después de las 1ª y 8 semanas después de VNC13.
Ninguna o desconocido de VNP23; 1 dosis de VNC13	1ª dosis de VNP23 al menos 8 semanas después de VNC13. 2ª dosis de VNP23 al menos 5 años después.
Una dosis de cada una	2ª dosis de VNP23 al menos 5 años después de la 1ª dosis y 8 semanas después de VNC13
2 dosis de VNP23, ninguna o desconocido de VNC13	VNC13 al menos 1 años después de la 2ª dosis de VNP23

### 3. Los pacientes con EAIS deben recibir la vacuna con el toxoide tetánico según las recomendaciones de la población general.

Se debe considerar una inmunización pasiva en pacientes tratados con fármacos que deplecionan las células B<sup>3</sup>.

### 4. Las vacunas de los virus Hepatitis A (VHA) y Hepatitis B (VHB) se deben administrar a los pacientes con EAIS en riesgo.

Entre ellos se incluyen los pacientes seronegativos para VHA que viajan o residen en zonas endémicas. A diferencia de los individuos sanos, una dosis única no parece proporcionar una protección suficiente en

pacientes en tratamiento inmunosupresor. Por ese motivo, se recomienda una segunda vacunación a los 6 meses y hacer una determinación del título de anticuerpos<sup>2,3</sup>. Si esto no fuera posible, como en el caso de los viajeros “de último minuto”, debe tenerse en cuenta que una única dosis de vacuna de VHA puede no generar protección, por lo que la inmunización pasiva se debe considerar para ese viaje<sup>2,3</sup>. La incidencia de la infección por VHB ha disminuido de forma marcada en países donde la vacunación se ha implementado de forma rutinaria; en general un nivel de anticuerpo antiantígeno de superficie (HBsAc)  $\geq 10$  mIU/ml se considera protector<sup>2</sup>. La epidemiología de la infección por VHB varía mucho según la región. Utilizando la seroprevalencia del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) como indicador de infección crónica por VHB, podemos estimar la prevalencia global en un 3,6% (IC 95% 3,6% a 3,6%) en todo el mundo, siendo mayor en países de África (> 8%) y Pacífico occidental (5-7,9%), mientras que en América y Europa la prevalencia se considera baja (<2%), si bien, en el caso de Europa, si se tienen en cuenta solamente los países del este de Europa, la prevalencia aumenta considerablemente, siendo en algunos países pertenecientes a la antigua URSS superior al 8%<sup>6,15</sup>. La vacuna frente al VHB debe administrarse a los pacientes con EAIS con riesgo de infección, por ejemplo: personal médico, pacientes con un familiar infectado, usuarios de drogas parenterales, hombres que tienen sexo con hombres y pacientes que viajan o residen en países endémicos. También se recomienda determinar la respuesta a la vacuna y plantear, para los no respondedores, una dosis de refuerzo o inmunización pasiva<sup>2,3,16</sup>.

**5. En general se debe evitar la vacuna frente a la fiebre amarilla (FA) en pacientes con EAIS, ya que se trata de una vacuna viva atenuada y existe la posibilidad, aunque muy poco frecuente, de poder desarrollar efectos adversos graves<sup>3,17</sup>.**

Se plantea esta situación por el aumento de la popularidad, entre los viajeros europeos, de los destinos a zonas endémicas de FA en América del Sur y África. No obstante, los artículos de revisión y grupos de expertos no establecen contraindicaciones absolutas, y como consecuencia de un brote epidémico reciente de FA en Brasil, siendo la vacuna la única herramienta efectiva para prevenirla, se ha propuesto una valoración individualizada del riesgo-beneficio, teniendo en cuenta que muchos pacientes inmunodeprimidos han sido vacunados sin darse cuenta y no han presentado un efecto adverso grave. Habría que valorar la enfermedad subyacente, el tratamiento y su dosis, la capacidad de replicación del virus atenuado y el riesgo de infección, ya que el riesgo de muerte por FA se considera mayor que el riesgo asociado a la vacunación<sup>17,18,19</sup>.

En situaciones de riesgo en las que se recomienda la vacuna, se debe dejar pasar un tiempo mínimo de 4 semanas después de la suspensión del tratamiento inmunosupresor y esperar un mínimo de 4 semanas entre la vacuna y la reanudación del mismo<sup>17</sup> (tabla 4).

**Tabla 4. Periodo mínimo recomendado entre suspensión de medicación y vacunación frente a FA**

Fármaco	Intervalo entre suspensión y vacunación
Prednisona > 20 mg/día o bolos de metilprednisolona	Al menos un mes
Hidroxicloroquina, sulfasalacina, metotrexate < 20 mg/semana o leflunomida 20 mg/día	Considerar vacunación sin intervalo
Metotrexate > 20 mg/día	Al menos 1 mes
Azatioprina, micofenolato, ciclofosfamida, tacrólimus o ciclosporina	Al menos 3 meses
Tofacitinib	Al menos 2 semanas
Anti-citoquinas	4-5 vidas medias
Depletores de Linfocitos-B	6-12 meses

**6. La vacuna contra el virus herpes zóster (VHZ) se puede considerar en pacientes de alto riesgo<sup>3</sup>.**

Los pacientes con EAIS tienen un mayor riesgo de VHZ, principalmente en casos de miositis inflamatoria o LES<sup>20</sup>. En pacientes con una exposición previa incierta, se puede considerar un estudio serológico antes de la vacunación viva atenuada para prevenir una varicela primaria post-vacunación. No hay datos suficientes sobre la protección a largo plazo y la necesidad de una vacuna de recuerdo<sup>3</sup>. Parece importante añadir, que una nueva vacuna no viva, Shingrix®, está autorizada en Europa desde marzo 2018, siendo más segura y eficaz en comparación con la vacuna viva atenuada. En la actualidad está recomendada para adultos >50 años, incluidos los pacientes inmunodeprimidos, se administra en 2 dosis intramusculares separadas de 2 a 6 meses y, dado que distintas voces abogan por su utilización, es previsible que se imponga a la vacunación con virus vivos atenuados<sup>21,22,23</sup>.

## 7. Los pacientes con EAIS, en especial los pacientes con LES, deben recibir vacunas contra el Virus del Papiloma Humano (VPH), según las recomendaciones de la población general <sup>3</sup>.

La prevalencia global de la infección por VPH se estima en 11,7%, IC 95% 11.6-11.7, con importantes diferencias regionales, con tasas más elevadas en África subsahariana (24%), Europa del Este (21%) y América Latina (16%) (6,24). Si bien la mayoría de las infecciones son asintomáticas y se resuelven espontáneamente en 1-2 años, los serotipos considerados de alto riesgo son responsables de displasia cervical, lesiones premalignas y cáncer de cuello de útero, por lo que su prevención es hoy en día una cuestión de salud pública. El VPH16 es el más oncogénico, seguido del HPV18, HPV52, HPV31 y HPV58 <sup>6</sup>. La mayoría de los estudios publicados en pacientes con EAIS se han centrado en mujeres con LES, siendo la inmunogenicidad de la vacuna contra el VPH similar en pacientes con LES y controles; además, con respecto a la seguridad, se ha demostrado que la vacuna cuativalente contra el VPH no se asocia con un aumento de incidencia de enfermedad autoinmune de inicio reciente en niñas ni en mujeres con EAIS preexistente <sup>25,26,27</sup>.

## FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD Y SU EFECTO SOBRE LAS VACUNAS

La vacunación se considera generalmente segura, eficaz y un método de bajo coste para prevenir ciertas enfermedades infecciosas, pero puede ser menos eficaz en un subgrupo de pacientes con EAIS, como consecuencia de su estado de inmunosupresión <sup>2</sup>. Es por ello que hemos considerado necesario añadir algunos comentarios al respecto de la influencia de los tratamientos inmunosupresores más habituales en las vacunas, y el mejor momento para administrar éstas, teniendo en cuenta que, como norma general, siempre que sea posible se procederá a la vacunación antes del inicio del tratamiento inmunosupresor

El rituximab es el fármaco que tiene mayor efecto supresor de la respuesta humoral y, por tanto, mayor impacto en la inmunogenicidad de las vacunas; en concreto sobre las vacunas frente a la gripe y frente al neumococo <sup>2,10,11,28,29</sup>. No se dispone de datos sobre el efecto del rituximab en las vacunas frente a VHB, VPH o FA, aunque parece probable que también deteriore la

respuesta humoral en estos casos. La seguridad frente a vacunas vivas no ha sido bien evaluada intratratamiento, por lo que estarían contraindicadas <sup>11</sup>.

Las vacunas deben administrarse con un intervalo de, al menos, 6 meses después de la última dosis, y 4 semanas antes de la próxima <sup>3,11</sup>. Cuando no sea posible realizar la vacunación en esta ventana de tiempo, la vacunación se puede realizar intratratamiento, pero teniendo en cuenta una posible respuesta subóptima a la vacuna <sup>3</sup>.

En el caso del metotrexate, aunque interfiere en la respuesta humoral, los pacientes adquieren una buena inmunización con la vacuna frente a la gripe pero se ve reducida la respuesta a la vacuna del neumococo <sup>2,11,28</sup>. No existen recomendaciones específicas acerca del momento de vacunación.

Los fármacos Anti-TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab o etanercept) permiten una buena respuesta inmune de la vacuna frente a la gripe y tampoco afectan a la respuesta humoral frente a la neumocócica ni a la del VPH. Sin embargo, deterioran la respuesta humoral contra el VHB <sup>11,13,28,31,32</sup>. En cuanto a las vacunas vivas (VHZ o FA), estudios observacionales no han mostrado un aumento de las complicaciones infecciosas en pacientes vacunados de forma accidental, aunque se necesitan más estudios que evalúen su seguridad <sup>17,32,33</sup>.

Con respecto al tratamiento con prednisona, tradicionalmente se había asumido la no disminución de la respuesta humoral a las vacunas, y si bien esto sigue siendo cierto para la vacuna de la gripe, de acuerdo a los datos de un estudio reciente que evaluó pacientes en tratamiento crónico con 20 mg/día que habían recibido la VNP23, la respuesta inmune frente a esta vacuna podría estar disminuida <sup>34</sup>.

Otros inmunosupresores tienen un impacto variable en la respuesta inmunológica, pero la mayoría de pacientes alcanzan una respuesta serológica satisfactoria <sup>3,11</sup>. (Tabla 5)

## VACUNACIÓN EN EL PACIENTE ESPLENECTOMIZADO

Una extirpación quirúrgica o la disminución de la función del bazo (hipoesplenismo) producen: déficit de aclaramiento del torrente sanguíneo de antígenos intracelulares y extracelulares, déficit de la función macrófaga y alteración de producción de IgM, con pérdida de la respuesta específica a antígenos polisacáridos. Esto genera una predisposición a la infección grave por agentes encapsulados y el riesgo es mayor en menores de 16 años y pacientes cuya enfermedad subyacente

**Tabla 5. Influencia de los fármacos en la eficacia y seguridad de las vacunas contra la gripe y el neumococo.**

Fármaco	Eficacia	Inmunogenicidad	Nivel de evidencia	Inmunogenicidad
			Gripe	Neumococo
Metotrexate	Sin datos	Adecuada para la gripe/reducida para neumococo	2a	2b
Anti-TNF $\alpha$	Sin datos	Adecuada	2a	2b
Depletores LB	Sin datos	Reducida	2a	2b
Belimumab	Sin datos	Preservada para neumococo	-	2b
Tocilizumab	Sin datos	Preservada	2b	2b
Abatacept	Sin datos	Controversia, probablemente moderadamente reducida	4	4
Tofacitinib	Sin datos	Adecuada para gripe, reducida para neumococo	2b	2b
Glucocorticoides (CG) ( $\pm$ otro inmunosupresor)	Sin datos	Adecuada para gripe, moderadamente reducida en altas dosis de GC para neumococo	4	2b

comporte inmunodeficiencia, enfermedad hematológica maligna o que reciban tratamientos que alteran el estado inmunitario<sup>35, 36</sup>.

En caso de una esplenectomía programada, la vacunación debe realizarse 2 semanas antes, y si no es posible, hacerlo tras 2 semanas de la esplenectomía. Se recomienda el siguiente esquema<sup>37, 38</sup>:

— **Neumococo:**

- Si el paciente no ha recibido ninguna vacuna frente al neumococo, administrar VNC13 (PREVENAR 13) y 8 semanas después la VNP23 (PNEUMOVAX 23).
- Si ha recibido vacunación con la VNP23, administrar una dosis de VNC13 espaciada un año de la vacunación de la VNP23
- **Gripe:** la vacunación de la gripe debe realizarse anualmente coincidiendo con las campañas vacunales antigripales.
- **Haemophilus influenzae:** los pacientes deben recibir una única dosis de la vacuna frente a H. influenzae tipo B (HIBERIX).
- **Meningococo B:** los pacientes deben recibir 2 dosis de vacuna frente a meningococo B (BEXERO) separadas entre sí 4 semanas.
- **Meningococo C:** los pacientes deben recibir 2 dosis de vacuna tetravalente conjugada frente a meningococo C (MENINGITEC) separadas entre sí 8 semanas.

## CONCLUSIONES - RECOMENDACIONES GENERALES

La práctica de la vacunación habitual en la población general ha supuesto una disminución enorme de la prevalencia de muchas enfermedades infecciosas y un considerable descenso de la gravedad de otras muchas. Entre los grupos más beneficiados de esta vacunación generalizada se encuentran los pacientes con algún tipo de inmunodepresión, aunque, fundamentalmente por olvido de los profesionales que los atienden, el grado de inmunización dista mucho de ser óptimo.

En general, la vacunación debe realizarse, idealmente, durante una situación de estabilidad clínica y antes de comenzar con el tratamiento inmunosupresor planificado, sin que suponga el retraso en el inicio de un tratamiento necesario en casos graves. Las vacunas inactivadas se consideran seguras y suficientemente inmunogénicas cuando se administran bajo la mayoría de tratamientos inmunosupresores, excepto en el caso de fármacos que agotan las células B.

Las vacunas vivas están desaconsejadas en el entorno de los tratamientos biológicos/inmunosupresores debido a la posibilidad de desarrollo de la infección. Si bien no hay estudios que evalúen la seguridad o eficacia de estas vacunas en el contex-

to del tratamiento biológico, datos provenientes de estudios observacionales, en los que pacientes en tratamiento inmunosupresor han recibido vacunas vivas de manera inadvertida, y que no han tenido

complicaciones infecciosas, sugieren que pueden ser más seguras de lo que se pensaba anteriormente. Por lo tanto, es necesario evaluar en cada caso la relación riesgo/beneficio.

**Tabla 6. Principios generales de la EULAR para la vacunación en pacientes adultos con EAIS <sup>3</sup>**

Principios generales	Nivel de acuerdo
1. El estado de vacunación y las indicaciones en pacientes con EAIS debería revisarse anualmente	100%
2. El programa individualizado de vacunación debería explicarse al paciente para compartir la toma de decisiones e implementarlo de manera conjunta con el médico de atención primaria, el reumatólogo y el paciente	94%
3. La vacunación en pacientes con EAIS debe administrarse preferiblemente durante la fase inactiva de la enfermedad	94%
4. Las vacunas deberían administrarse antes de iniciar la inmunosupresión, especialmente con depletores de células B	100%
5. Las vacunas no vivas se pueden administrar en pacientes con EAIS incluso durante el tratamiento con inmunosupresores o GC sistémicos	100%
6. Las vacunas vivas atenuadas se pueden considerar con precaución en pacientes con EAIS	53%

## BIBLIOGRAFÍA

- M.P. Arrazola Martínez et al. Conceptos generales. Calendarios de vacunación sistemática del niño y del adulto en España. Impacto de los programas de vacunación. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33(1): 58-65
- Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open* 2019;5:e001035. doi:10.1136/rmdopen-2019-001035
- Furer V, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2019;0:1–14. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215882
- Erica F. et al. Reason for failure to receive Pneumococcal and Influenza vaccinations among immunosuppressed patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 June ; 44(6): 666–671.
- Hajer Lejri-El Euch, et al., *European Journal of Internal Medicine*, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.08.010>
- Furer V, Rondaan C, Heijstek M, et al. Incidence and prevalence of vaccine preventable infections in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD): a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for vaccination in adult patients with AIIRD. *RMD Open* 2019;5:e001041. doi:10.1136/rmdopen-2019-001041
- A. Mathian, M. Pha, Z. Amoura. *Lupus and vaccinatio*. *Curr Opin Rheumatol* 2018, 30:000–000
- Liao Z, Tang H, Xu X, et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients compared with healthy controls: a metaanalysis. *PLoS One* 2016;11:e0147856.
- Kostianovsky A, Charles P, Alves J-F, et al. Immunogenicity and safety of seasonal and 2009 pandemic A/H1N1 influenza vaccines for patients with autoimmune diseases: a prospective, mo-

- nocentre trial on 199 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(1 Suppl 70):S83–9
10. Hua C, Barnetche T, Combe B, et al. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor  $\alpha$ , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *Arthritis Care Res* 2014;66:1016–26. doi:10.1002/acr.22246
  11. Friedman, M. A., Winthrop, K. L. Vaccines and Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2017, 43(1), 1–13. doi:10.1016/j.rdc.2016.09.003
  12. Casado I, et al. Repeated influenza vaccination for preventing severe and fatal influenza infection in older adults: a multicentre case-control study. *CMAJ*. 2018 Jan 8;190(1):E3-E12. doi: 10.1503/cmaj.170910.
  13. F.González-Romo, et al. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. Actualización 2017. *Revista Española de Quimioterapia Advance Access published February 15, 2017*
  14. <http://www.immunize.org/catg.d/p3075.pdf>
  15. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015;386:1546–55.
  16. Available:<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/hepb.pdf>
  17. Pileggi, G. S., Da Mota, L. M. H., Kakehasi, A. M., et al. Brazilian recommendations on the safety and effectiveness of the yellow fever vaccination in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases. *Advances in Rheumatology*, 2019. 59(1). doi:10.1186/s42358-019-0056-x
  18. Mota LM, Oliveira AC, Lima RA, et al. Vaccination against yellow fever among patients on immunosuppressors with diagnoses of rheumatic diseases. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(1):23–7.
  19. Verma R, Khanna P, Chawla S. Yellow fever vaccine: an effective vaccine for travelers. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(1):126–8.
  20. Yun H, Yang S, Chen L, et al. Risk of herpes zoster in autoimmune and inflammatory diseases: implications for vaccination. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2328–37.
  21. Sydel, Y.Y. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix®): A Review in Herpes Zoster. 2018. *Drugs & Aging*. doi.org/10.1007/s40266-018-0603-x
  22. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372:2087–96.
  23. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016;375:1019–32
  24. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, et al. Epidemiology and burden of HPV-related disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;47:14–26
  25. Mok CC, Ho LY, Fong LS, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:659–64
  26. Dhar JP, Essenmacher L, Dhar R, et al. The safety and immunogenicity of quadrivalent HPV (qHPV) vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine* 2017;35:2642–6. doi:10.1016/j.vaccine.2017.04.001
  27. Grönlund O, Herweijer E, Sundström K, et al. Incidence of new-onset autoimmune disease in girls and women with pre-existing autoimmune disease after quadrivalent human papillomavirus vaccination: a cohort study. *J Intern Med* 2016;280:618–26.
  28. Hua C, Barnetche T, Combe B, et al. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor  $\alpha$ , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *Arthritis Care Res* 2014;66:1016–26. doi:10.1002/acr.22246
  29. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Jansson G, et al. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013;15.10.1186/ar4358
  30. Heijstek MW, Scherpenisse M, Groot N, et al. Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(8): 1500–7.
  31. Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodríguez-Nogueiras A, et al. Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107(10):1460–6.
  32. Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immunemediated diseases. *JAMA* 2012;308(1):43–9.
  33. Oliveira AC, Mota LM, Santos-Neto LL, et al. Seroconversion in patients with rheumatic diseases treated with immunomodulators or immunosuppressants, who were inadvertently revaccinated against yellow fever. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(2):582–3.
  34. Fischer L, Gerstel PF, Poncet A, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in adults undergoing immunosuppressive treatment for inflammatory diseases—a longitudinal study. *Arthritis Res Ther* 2015;17:151.
  35. Sumaraju V, Smith LG, Smith SM. Infectious complications in asplenic host. *Infec Dis Clin North Am*, 15 (2001), pp. 551-65
  36. Lamsfus-Prieto JA, Membrilla-Fernández E, Garcés-Jarque JM. Prevención de la sepsis en pacientes esplenectomizados. *Cir Esp*. 2007;81(5):247-51
  37. Pasternack MD. Prevention of infection in patient with impaired splenic function. Waltham (MA): UpToDate; 2019 (acceso en diciembre de 2019). Disponible en: <https://www.uptodate.com>
  38. Bona R. Elective (diagnostico r therapeutic) splenectomy. Waltham (MA). UpToDate; 2019 (acceso en diciembre 2019). Disponible en: <https://www.uptodate.com>

## LITERATURA COMENTADA

# LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez

Enrique de Ramón Garrido

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

## PREVALENCIA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN ESPAÑA: ¿ES MAYOR DE LA REGISTRADA EN OTROS PAÍSES?

Cortés Verdú R, Pego-Reigosa JM, Seoane-Mato D, et al. *Rheumatology* 2020 Jan 30. pii: kez668. doi:10.1093/rheumatology/kez668. [Epub ahead of print].

Este estudio, EPISER2016, de prevalencia del lupus eritematoso sistémico (LES) en España (OCEBM 2011, nivel 1), ha sido llevado a cabo por la Sociedad Española de Reumatología (SER) en población adulta de todas las comunidades autónomas de nuestro País. El diseño fue de corte transversal, de base poblacional, multicéntrico, y con muestreo polietápico, aleatorio y estratificado por edad, sexo y residencia urbana/rural. Se contactó telefónicamente con los participantes para la cumplimentación del cuestionario de cribaje de LES. Especialistas en reumatología evaluaron aquellos sujetos con resultados positivos, revisando los informes médicos, con una entrevista telefónica y mediante una visita médica cuando se consideró necesario para confirmar el diagnóstico. Como resultado secundario del

estudio se analizaron las variables relacionadas con el LES mediante regresión logística. Se incluyeron 4.916 sujetos mayores de 20 años, de los que 812 (16.52%) dieron resultados positivos para LES en el cribaje inicial, y 12 fueron considerados como pacientes con LES en la evaluación posterior. Esto supone un prevalencia estimada de 0.21% (IC 95%:0.11-0.40); también se observó que el LES es más prevalente en las áreas rurales, con un riesgo de 4.041 (IC95%:1.216-13.424). Los autores concluyen que la prevalencia de LES en España es mayor de lo que se describe en la mayoría de los estudios internacionales, pero menor que la observada en las minorías étnicas de los EE.UU. de América o en el Reino Unido.

### Comentarios

En el número de Cuadernos de Autoinmunidad publicado en marzo de 2019 (a12, nº 1) se incluía una revisión literaria sobre algunos aspectos epidemiológicos del LES, con datos sobre la frecuencia de esta enfermedad en el mundo y un apartado especial para su incidencia y prevalencia en España. Ha habido muy pocos estudios en nuestro país sobre el tema y se han realizado con distinta metodología. En el año 2000, la SER llevó

a cabo un estudio de prevalencia que pretendía ser representativo de la población adulta de todo el territorio nacional (*Rev Esp Reumatol* 2001; 28:18), que para el caso del LES fue solo un “piloto” (Madrid: Ed. MSD, España, 2001: 93-100). Este estudio se ha repetido en 2016, con el objetivo de valorar y/o confirmar los cambios producidos en ese tiempo (*Reumatol Clin* 2017;13:1-3). La metodología ha sido similar con algunos cambios (tamaño muestral y obtención de la muestra, como más importantes). Este artículo nos informa de sus resultados. Algunos aspectos deben destacarse. Con respecto al tamaño muestral, los autores estimaron que para el estudio EPISER2016 se requerirían 5000 individuos, algo más del doble de los incluidos en el EPISER2000, considerando ahora, para el cálculo previo del tamaño muestral, la prevalencia esperada de la artritis reumatoide (0,5%), y de la artritis psoriásica (0,3%). En la actualidad, se propugna que los investigadores publiquen los resultados de sus estudios, con independencia de que dispongan o no de un tamaño muestral adecuado, sin caer en un “sesgo de no publicación”. En este caso, como la muestra fue representativa, al garantizarse un adecuado muestreo aleatorio,

la estimación más probable de la prevalencia del LES en España es de 210 casos/105 habitantes; el problema sería que los márgenes de su intervalo de confianza al 95% son muy amplios, entre 110 y 400 casos/105 habitantes y ambos márgenes están muy por encima de las estimaciones de los otros escasos estudios hechos en España en ámbitos más reducidos (Lupus 2003; 12:860), aunque dentro del rango del estudio EPISER2000, que fue de 30-390. Los propios autores comentan distintos posibles sesgos del estudio, incluidos el contacto telefónico inicial (terminal fijo al inicio/móvil desde abril del 20017) con soporte computarizado. Otro aspecto destacable sería el hecho de que en algunos casos se utilizaron los criterios de clasificación SLICC2012 y en otros asumieron los de ACR1997 para decidir la inclusión de los pacientes como lúpicos, lo que no sucedió en el EPISER2000, que utilizó criterios ACR1982. La participación de 15,2% de los sujetos seleccionados en la aleatorización, argumentan que es similar a la obtenida en la Encuesta del Servicio Nacional de Salud de nuestro país, que se lleva a cabo con unos procedimientos de muestreo rigurosos y, dado que no hay relación con el objetivo del estudio, no parece suponer una fuente de sesgo. Como argumento para validar sus datos, exponen la información de ingresos hospitalarios de pacientes lúpicos en un centro español especializado en esa patología (Lupus 2019;28:1158), lo que sí podría estar expuesto a sesgos de diferentes tipos. Por último, sus resultados, tan llamativos, no se ajustaron por edad, ni se especificaron por sexo como el realizado en la provincia de Lugo en 2006 (Medicine 2011; 90:350), por lo que las comparaciones directas con esas publicaciones no son posibles. En cualquier caso, hay que preguntarse si la interrogación que los autores se hacen sobre la realidad de la cifra, no debería ampliarse, preguntándonos ¿por qué es tan frecuente el LES en nuestro País? (Rheumatology 2017; 56:1945-61).

## REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA UTILIDAD DE LA PUNTUACIÓN DE CALCIO CORONARIO EN LAS ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO PARA LA EVALUACIÓN DE LA ATEROESCLEROSIS SUBCLÍNICA

Farshad S, Halalau A, Townsend W, et al. ACR Open Rheumatol 2020;2:84-91

Los autores llevaron a cabo una revisión sistemática (RS) descriptiva de la literatura (OCEBM 2011, nivel 1), registrada en PROSPERO, para valorar la utilidad de la puntuación de calcio coronario (PCC), determinada mediante tomografía axial computarizada cardiaca (TAC-C), como indicador de aterosclerosis coronaria (ATC), en pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS). Siguiendo las indicaciones PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), realizaron una revisión de la literatura en PubMed, Embase, Scopus, Web of Science Core Collection, CINAHL, y Cochrane Database of Systematic Review, desde sus inicios hasta el 7 de mayo de 2018, donde localizaron 1.019 estudios, de los que 121 fueron elegibles según su criterio para la revisión (estudios que investigaran la PCC en adultos con EAS). Se excluyeron aquellos estudios que no estuvieran escritos en su totalidad en lengua inglesa o fueran casos aislados. Al final, se consideraron 31 estudios, 27 de ellos con grupo control apareado por edad y sexo con los casos. Las EAS analizadas en los artículos que dispusieron de grupo control fueron: 11 artritis reumatoide (AR), 14 lupus eritematoso sistémico (LES), 4 esclerosis sistémica (SSc), 1 miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), 1 arteritis de Takayasu, y 1 psoriasis. Nueve de los 11 artículos referidos a AR, 12 de los 14 con LES y 2 de los 4 con SSc, mostraron un aumento significativo de la PCC en los pacientes frente al grupo control. Entre las EAS analizadas en estudios sin grupo control, 2 relativas a la vasculitis de Kawasaki,

1 en artritis idiopática juvenil (AIJ) y 1 en síndrome antifosfolípido (SAF), mostraron aumento de la PCC, pero sin datos de significación estadística. Concluyen que en las EAS, especialmente en el LES y la AR, existe mayor PCC, lo que indica mayor riesgo de ATC. Su estudio no encontró información suficiente o con significación estadística de dicha asociación en otras muchas EAS.

### Comentarios

La arterioesclerosis se ha atribuido a una lesión oxidativa del endotelio vacular derivada de la inflamación. Las denominadas EAS o enfermedades del tejido conectivo se caracterizan por la presencia de inflamación crónica. En el caso del LES y la AR existen evidencias de una aterosclerosis acelerada, desproporcionada con la presencia de factores de riesgo vascular clásicos en los pacientes (Best Pract Res Clin Rheumatol 2016;30:81). La reserva de flujo coronario está significativamente disminuida en pacientes con EAS comparado con la población general y pueden existir diferencias en el mecanismo patogénico responsable de su gravedad en las distintas EAS (Rheumatol Int 2018;38:1179). Este estudio, con una calidad aceptable, confirma que los pacientes con EAS, con más claridad en aquellos con LES y AR, tienen PCC mayores que la población general, marcador subrogado de aterosclerosis coronaria y riesgo de enfermedad cardiovascular.

## ASOCIACIÓN ENTRE LA ENDOMETRIOSIS Y LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Shigeshi N, Kvaskoff M, Kirtley S, et al. Hum Reprod Update 2019;25:486-503.

El objetivo de esta revisión sistemática (OCEBM 2011, nivel 1) fue sintetizar la información publicada en estudios de base poblacional que tuvieron como objetivo establecer

la posible asociación existente entre la endometriosis (End) y las enfermedades autoinmunes (EEAA). Los autores revisaron cuatro bases de datos electrónicas (MEDLINE, Embase, Web of Science, and CINAHL), desde sus inicios hasta el 7 de abril de 2018. Utilizaron par la búsqueda una combinación de términos específicos del vocabulario de cada base, junto con dos términos a texto libre, End y EEAA. El tipo de estudios elegidos fueron artículos publicados en revistas que dispusieran de “evaluación por iguales” y que plantearan la posible asociación entre los dos términos referidos; se excluyeron series de casos, otros meta-análisis y publicaciones de opinión. La calidad de los artículos se valoró mediante los criterios GRADE. Se localizaron 26 publicaciones (de corte transversal, casos y controles y cohortes). Se pudo establecer una relación de asociación entre la End y el lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren (SSP), artritis reumatoide (AR), enfermedad tiroidea autoinmune, enfermedad celíaca (EC), esclerosis múltiple (EM), enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y enfermedad de Addison. No obstante, debido a la alta probabilidad de sesgos y al tipo de análisis estadístico, la calidad de la evidencia fue mala en general. Solo cinco de los 26 estudios proporcionaron evidencia de alta calidad que permitiera establecer una asociación entre la End y al menos una de estas EEAA: LES, SSP, AR, EC, EM o EII. En el caso del LES, los estudios de cohortes mostraron cierta asociación positiva, con un riesgo relativo de 1.74, con intervalo de confianza al 95% de 1.10-2.77, lo que no pudo observarse en los estudios de corte transversal o casos y controles (OR:1.24;IC95:0.59-2.62).

### Comentarios

La End es una enfermedad ginecológica definida por la presencia de tejido similar al endometrio fuera del útero. Se caracteriza por la presencia de dismenorrea, dolor pélvico fuera del periodo de la menstruación e infertilidad. Puede darse en el 2-10% de las mujeres en edad fértil, aunque al hacerse el diagnóstico

mediante laparoscopia, prueba que no siempre está indicada, no conocemos la frecuencia de la End asintomática. Se han descrito alteraciones inmunes en la End que pueden deberse a la respuesta inflamatoria crónica reactiva a la presencia de tejido endometrial ectópico (J Obstet Gynaecol Res 2018;44:191). Conocer las asociaciones entre la End y las EEAA puede suponer un mayor

conocimiento sobre aspectos etiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos y terapéuticos de ambas entidades, de forma que se pueda establecer si la End es un factor de riesgo o una consecuencia de las EEAA, o si en realidad son independientes. Por el momento, la información es poco consistente y se requieren estudios de seguimiento a largo plazo para aclarar todos los aspectos referidos.

# ARTRITIS REUMATOIDE



Manuel Tenorio Martín

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

## ANTICUERPOS ANTI-PÉPTIDOS CITRULINADOS ELEVADOS ANTES DEL DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDE Y RIESGO DE ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA O ASMA

Alessandra Zaccardelli, Xinyi Liu, Julia A. Ford et al. Arthritis Care & Research: 21 de enero de 2020. <https://doi.org/10.1002/acr.24140>

En este trabajo los autores se propusieron investigar la elevación de los anticuerpos anti-peptidos citrulinados (ACPA) antes del diagnóstico de AR y su relación con el riesgo de padecer enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma.

Asimismo, pretenden investigar si los pacientes que terminan desarrollando una artritis reumatoide están más predispuestos a comorbilidad en forma de EPOC o asma. Para ello realizan un estudio de cohortes emparejado anidado, dentro de una base de datos de enfermeras, entre las mujeres que donaron sangre. Las mujeres con AR incidente después de la extracción de sangre (autoinformadas y luego confirmadas por los registros médicos) fueron emparejadas con tres controles por edad, cohorte, año y factores menopáusicos. La EPOC incidente y el asma después de la fecha índice (fecha de extracción de sangre) se identificaron mediante cuestionarios. La regresión de Cox estimó los HR para EPOC o asma incidentes (en análisis separados) asociados con fenotipos pre RA, pre RA ACPA + o pre RA ACPA-, cada uno en comparación con

sus controles no AR coincidentes. En total se analizaron 283 mujeres pre-AR y 842 controles; la sangre fue donada con una media de 9,7 años (DE 5,8) antes del diagnóstico de AR. Cincuenta y nueve mujeres (20,8%) fueron pre-RA ACPA +. Hubo 107 casos de EPOC incidente y 105 casos de asma incidente durante 21 años de seguimiento. Pre-RA ACPA + se asoció con un aumento en el riesgo de EPOC (HR 3.04, IC 95% 1.33,7.00) después de ajustar por covariables, incluyendo fumar por paquete y años. Pre RA ACPA (+) tenía una FC para el asma de 1.74 (IC del 95% multivariable 0.72,4.24), similar al riesgo de asma para la ACPA(-) pre RA (HR 1.65, IC del 95% 1.11,2.46). Conclusión.- Las mujeres con ACPA elevado antes del diagnóstico de AR tenían un mayor riesgo de desarrollar EPOC en comparación con los controles. Las mujeres que más tarde desarrollaron AR tenían más probabilidades de desarrollar asma, independientemente del estado de ACPA previo a RA.

### Comentarios

La vinculación entre artritis reumatoide y pulmón es uno de los temas que hemos venido actualizando en números anteriores, a causa de su relativo impacto novedoso. Así hemos repasado este nexo con los diferentes tipos y estadios de la enfermedad pulmonar intersticial o neumopatía intersticial difusa (común o no específica) hasta la Fibrosis, así como de las bronquiectasias. También la muy probable relación topográfica de los anticuerpos anti péptidos citrulinados (ACPAs) y el Aparato Respiratorio. Con este artículo añadimos la asociación de la AR con un padecimiento de nosología inmune como el asma y de los ACPAs con un padecimiento de índole diferente, como la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

Este artículo demuestra asimismo la capacidad de obtener datos de comorbilidad a partir de una base de datos de población general.

También quiero hacer constar que a este vínculo entre pulmón y AR se le supone un largo recorrido, por lo que Sociedad Española de Reuma-

tología (SER) lidera actualmente un extenso trabajo cooperativo con la Sociedad Española de Neumología sobre Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) y AR.

## ADHERENCIA AL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS MODULADORES DE LA ENFERMEDAD SINTÉTICOS EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

**Antonio Juan Masa, Santos Castañeda, José I. Cantero**

en representación del grupo del estudio OBSERVAR: Resultados del estudio OBSERVAR. Reumatol Clin 2019;15:264-70.

La cumplimentación del tratamiento modificador de la enfermedad es esencial para alcanzar los objetivos terapéuticos en la artritis reumatoide (AR). Sin embargo, y a pesar de la necesidad de una buena adherencia, existe evidencia de que muchos pacientes con AR no cumplen adecuadamente con la prescripción del tratamiento indicado con fármacos moduladores de la enfermedad de acción lenta (FAME) sintéticos o convencionales. Conscientes de la importancia de este hecho, el estudio sobre observancia terapéutica en AR (estudio OBSERVAR) tiene como objetivo principal valorar los motivos de la falta de adherencia terapéutica a los FAME sintéticos en estos pacientes. Mediante un proceso Delphi entre 18 reumatólogos españoles seleccionados aleatoriamente se determinó el grado de acuerdo con 66 causas de incumplimiento seleccionadas de la bibliografía, en relación con los FAME sintéticos en la AR. Los motivos de incumplimiento fueron consistentes en el 75,7%, si bien 3 razones (4,5%) destacaron como muy consistentes: 1) desconocer qué hacer cuando se sufre un acontecimiento adverso con el FAME; 2) no llevar a cabo métodos de cribado de la adherencia por el personal sanitario para detectar a los «pacientes incumplidores» de forma temprana y 3) no aplicar intervenciones o es-

trategias que mejoren la adherencia terapéutica. Para mejorar la adherencia al tratamiento de la AR con FAME sintéticos se debe informar al paciente de cada tratamiento nuevo introducido, incorporar el perfil de cumplimiento del paciente en la rutina clínica, y reforzar la motivación del paciente al cumplimiento terapéutico mediante los métodos a nuestro alcance.

### Conclusión

La primera condición para la eficacia de un tratamiento es el adecuado cumplimiento del mismo por parte del paciente. Esto no ocurre siempre y es muy frecuente el cumplimiento parcial que resulta una práctica perversa.

Para luchar contra esto, los autores proponen que ante todo nuevo tratamiento se facilite la información adecuada al interesado, tratando de que añada a su rutina la nueva prescripción, a través de la incorporación del perfil de cumplimiento en la entrevista clínica y, sobre todo, el reforzamiento de la motivación, de que el paciente aprecie el beneficio de ese fármaco o procedimiento para su salud. Hay que dirigir al cumplimiento terapéutico todos los métodos persuasivos a nuestro alcance.

Es necesario, por tanto, lograr que el paciente interiorice la necesidad de tomar regularmente su medicación y seguimiento del plan terapéutico, por el beneficio que le produce y por el daño que se evita desactivando el potencial mórbido de su padecimiento.

## METOTREXATO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN ESPAÑA

Jesús Tornero-Molina, José Luis Andreu, María-Auxiliadora Martín-Martínez, en representación del Grupo AR Excellence: DOI: 10.1016/j.reuma.2017.11.007

El proyecto AR Excellence evalúa la atención clínica a los pacientes con artritis reumatoide (AR) en España. El objetivo del presente estudio es

analizar la utilización de metotrexato (MTX) en AR Excellence y compararla con las recomendaciones vigentes. Se revisó a pacientes con AR que habían iniciado tratamiento con MTX, recogiendo datos demográficos, dosificación, vías de administración, combinaciones con otros fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FAME), tiempo hasta combinación con otro FAME (convencional o biológico) y efectos adversos. Se incluyeron 625 pacientes con AR (edad media de 55,1 años; 70,6% mujeres), con una duración media de la AR de 21,3 meses. El 90% inició tratamiento con MTX. La dosis media de inicio fue de 11mg semanales; en el 58% de los casos se incrementó la dosis. El tiempo medio hasta alcanzar la dosis plena de MTX (20 mg semanales) fue de 6,67 meses. El tiempo hasta la combinación de MTX con otro FAME sintético o biológico fue de 3 meses. El 67,4% de los pacientes recibieron el MTX por vía oral y el 18,6%, subcutáneo. En el 12% de los casos se cambió la vía de administración, transcurrida una media de tiempo de 6 meses. En 544 pacientes se asociaron suplementos de folato. El 17,3% de los sujetos presentaron acontecimientos adversos por MTX. Los autores concluyen que el MTX es el fármaco sobre el que pivota el tratamiento de la AR. El subanálisis del proyecto AR Excellence nos informa de que la escalada a sus dosis plenas no se realiza con la rapidez adecuada. La vía subcutánea se utiliza en pocos pacientes.

### Conclusión

Teniendo en cuenta que el metotrexato sigue siendo la piedra angular del tratamiento de la AR, debemos repasar detenidamente las publicaciones que sobre su empleo se realizan.

La uniformidad terapéutica de los médicos españoles a este respecto queda manifiesta en el hecho de que al 90 % de los pacientes con AR se le prescriban metotrexato de terapia inicial y que más del 85% recibieran suplemento de folatos.

Sin embargo, el tiempo para alcanzar la dosis óptima fue más pro-

longado de lo deseable. Asimismo es escaso el empleo de la vía parenteral. Por otra parte el tiempo de espera para añadir un nuevo fármaco (tres meses) por falta de eficacia o toxicidad está en un rango bastante razonable. Así como el porcentaje de los sujetos que presentaron acontecimientos adversos.

Quiero añadir finalmente que la Agencia Española del Medicamento emite recurrentemente la alarma de intoxicación por consumo diario de metotrexato, en vez de su adecuada dosificación semanal. Debemos confirmar ante cualquier prescripción que el paciente ha entendido las particularidades de la misma.

# SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.  
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

## RECAMBIO VALVULAR CARDÍACO EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO: MÁS INCERTIDUMBRES QUE CERTEZAS

Erdozain JG, Ruiz-Irastorza G, Segura MI, et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Aug;64(8):1256-60. doi: 10.1002/acr.21670.

Se analizaron de modo retrospectivo los resultados de una serie de 32 pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) y valvulopatía mitral y/o aórtica pertenecientes a cuatro centros hospitalarios, intervenidos quirúrgicamente entre 1981 y 2008, en quienes se realizaron 33 sustituciones valvulares. La edad media en el momento de la cirugía fue de 43 años y 30 pacientes eran mujeres. El SAF era primario en 21 pacientes. El seguimiento medio tras la cirugía fue de 33 meses (0-192). Se realizó sustitución mitral en 22 (el resto

aórtica salvo un paciente con reemplazo mitral y aórtico). La prótesis elegida fue mecánica en el 72% de los casos.

Siete pacientes (21.8%) presentaron complicaciones tempranas: 4 hemorragias mayores, 1 trombo auricular, 1 taponamiento cardíaco (con necesidad de reintervención) y 2 bloqueos AV de tercer grado (ambos requirieron marcapasos). Un paciente falleció de shock cardiogénico en el quirófano. La tasa de mortalidad tardía fue del 9,6%: shock séptico, accidente cerebrovascular hemorrágico y trombosis de injerto renal después del trasplante renal. Se observaron otras complicaciones tardías en el 25.8% de los casos: 4 eventos hemorrágicos mayores, 4 trombóticos (en 3 pacientes), 2 episodios de insuficiencia cardíaca, 1 deterioro no estructural de la válvula y 1 infección valvular. Dos pacientes requirieron sustitución valvular adicional debido a trombosis post-

peratoria y a deterioro valvular grave. Un paciente requirió un segundo reemplazo valvular debido a endocarditis por *Staphylococcus aureus*.

Como conclusiones los autores señalan la existencia de una elevada morbimortalidad asociada a la sustitución valvular en pacientes con SAF y que la mayoría de las complicaciones estuvieron relacionadas con hemorragia o trombosis. No se pudieron identificar variables asociadas con los resultados adversos. Sin embargo, por la elevada frecuencia de complicaciones trombóticas y hemorrágicas, aconsejan un manejo muy cuidadoso de la anticoagulación después de la cirugía para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

### Comentarios

La cirugía valvular puede aumentar el riesgo de trombosis en pacientes con SAF debido a una serie de factores como son la retirada de los anticoagulantes orales, la inducción de un estado de hipercoagulabilidad transitoria (y ello a pesar de la terapia anticoagulante) o al desarrollo de un SAF catastrófico. Las complicaciones hemorrágicas también pueden ocurrir durante el período perioperatorio debido a una anticoagulación excesiva o a trombocitopenia.

En el estudio que presentamos no se pudieron establecer las variables relacionadas con la morbimortalidad. Sin embargo, debe señalarse que la elección de una prótesis mecánica tuvo lugar en más de dos tercios de los pacientes. Dada la elevada proporción de complicaciones trombóticas y hemorrágicas, establecida la indicación de cirugía de sustitución valvular en un paciente con SAF, la decisión más importante probablemente será la elección del tipo de válvula, que dependerá del criterio del médico responsable, del cirujano y de la opinión informada y consensuada con el paciente, dado que no hay evidencia ni consenso sobre el tipo de prótesis que debería indicarse. Algunos autores recomiendan el uso de válvulas mecánicas, dado que los pacientes suelen ser jóvenes (evitando la necesidad

de reintervención por deterioro de la prótesis) y muchos de ellos necesitarían anticoagulación como profilaxis secundaria por el SAF. Otros sugieren el uso de válvulas biológicas, dado su menor potencial de desarrollar una trombosis, tanto de la válvula como a nivel sistémico. En este sentido, en una serie de 9 casos (Eur J Cardiothorac Surg. 2010 Jan;37(1):154-8. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.06.046) 2 pacientes (con prótesis mecánicas) fallecieron en el posoperatorio inmediato por accidente cerebrovascular isquémico, lo que llevó a sus autores a replantear su estrategia a favor del uso de prótesis biológicas.

Aunque no existen referencias al respecto, parece lógico pensar en determinados factores o variables que pueden ayudar en la elección del tipo de válvula y en la necesidad de anticoagulación y del tipo de anticoagulante, por ejemplo el perfil serológico de riesgo de trombosis de los anticuerpos antifosfolípidos y la existencia de trombosis previa, diferenciando entre la arterial y la venosa.

Si añadimos la variable LES, el pronóstico en los pacientes lúpicos sometidos a sustitución valvular depende y se ensombrece si se asocia con SAF, de modo que en una revisión sobre cirugía mitral en pacientes con LES se concluye que cuando coexiste un SAF estarían aconsejadas las prótesis biológicas (Scientific World Journal. 2014;2014:216291. doi: 10.1155/2014/216291. Mitral valve surgery in patients with systemic lupus erythematosus).

No existen protocolos de manejo perioperatorio de estos pacientes, aunque hay propuestas basadas en experiencias de casos aislados y series cortas (J Card Surg. 2017 Oct;32(10):633-635. doi: 10.1111/jocs.13216. Perioperative anticoagulation management during aortic valve replacement complicated by antiphospholipid syndrome; Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2016 Jun;24(5):473-6. Doi: 10.1177/0218492315577879. Severe antiphospholipid syndrome and cardiac surgery: Perioperative management).

Cabe también recordar que, en pacientes con SAF, a la cirugía se le atribuye la aparición de un SAF catastrófico en un 15%-20% de los casos (J Autoimmun. 2018 Aug;92:1-11. doi: 10.1016/j.jaut.2018.05.007. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review).

Finalmente, la edad de los pacientes, jóvenes en su mayoría, puede tener una variable interpretación. Por un lado, una prótesis mecánica tiene una vida media muy prolongada; sin embargo, si se asumiera que el riesgo de morbimortalidad perioperatoria de una prótesis mecánica es superior al de una biológica, el recambio valvular de una prótesis biológica, en caso de ser necesario, tendría lugar a una edad no avanzada. Por otro lado, cabe pensar que en los próximos años el implante valvular aórtico transcatóter (TAVI) pueda ser una alternativa terapéutica sólida al recambio valvular quirúrgico en este escenario (SAF que precisa recambio valvular aórtico). Además, el desarrollo de nuevos materiales protésicos y de la cirugía mínimamente invasiva podrían representar estrategias de investigación que llevarían a mejorar el pronóstico en un futuro próximo de los pacientes con SAF y enfermedad valvular mitral o aórtica con indicación quirúrgica.

### EL SISTEMA GAPSS SE MUESTRA ÚTIL PARA PREDECIR EL PRONÓSTICO GESTACIONAL EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

M. Radina, I. Cecchia, K. Schreiber, E. et al. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 000 (2020) 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.01.007>

El tratamiento estándar en las gestantes con síndrome antifosfolípido basado en bajas dosis de AAS y de heparina de bajo peso molecular (HBPM) sigue asociando hasta un

30% de complicaciones materno-fetales. El sistema de puntuación GAPSS (Global Antiphospholipid Syndrome Score) es una herramienta que trata de valorar el riesgo de complicaciones asociadas a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF). El sistema de puntuación varía de 0 a 20, con 6 variables: HTA (1 punto), dislipemia (3), positividad de anticuerpos anticardiolipina (5), de anti-beta 2 GPI (4), antifosfatidilserina / protrombina (3) y anticoagulante lúpico (4).

En este estudio se investiga de modo retrospectivo la respuesta al tratamiento combinado con AAS / HBPM en 143 mujeres (352 embarazos) con AAF después de estratificarlas según su GAPSS. Se establecieron los sistemas de puntuación de riesgo siguientes: bajo riesgo (< 6 n = 72), riesgo medio (6-11, n = 66) y riesgo alto ( $\geq 12$ , n = 5).

Entre los principales resultados, la tasa de recién nacidos vivos fue del 70.5% (248 de los 352 embarazos); 45 pacientes (31%) experimentaron al menos un evento de morbilidad gestacional (MG), temprano o tardío.

Cuando se consideraron pacientes que experimentaron MG durante el tratamiento combinado AAS / HBPM, todas las pacientes de alto riesgo habían presentado MG, mientras que en el grupo de riesgo medio tuvieron una tasa significativamente más alta de MG en comparación al de bajo riesgo (29 = 43,9% vs 11 = 15,3%,  $p < 0,001$ ). Las pacientes de alto riesgo tuvieron significativamente menos recién nacidos vivos (11, 40,7%) en comparación con los otros grupos (100, 62.1% y 137, 82.5%, respectivamente,  $p < 0,05$ ). Además, las pacientes en el grupo de riesgo medio también tuvieron tasas de natalidad significativamente más bajas en comparación con el grupo de menor riesgo ( $p < 0,001$ ).

Los autores concluyen que el sistema GAPSS puede ser una herramienta valiosa para identificar la probabilidad de respuesta en pacientes gestantes con SAF tratadas con AAS y HBPM.

## Comentarios

El interés fundamental de este estudio reside en el hecho de que la detección e identificación temprana de mujeres con embarazo de alto riesgo puede permitir la elección del tratamiento más adecuado para reducir los riesgos materno-fetales de la gestación en las pacientes con síndrome antifosfolípido. Este trabajo permite identificar pacientes con riesgo particularmente elevado de complicaciones a pesar del tratamiento combinado AAS / HBPM en aquellos casos con un GAPSS  $\geq 12$ . Este subgrupo podría ser susceptible de implementación terapéutica (nota del autor: por ejemplo, mediante el uso de esteroides en el primer trimestre de gestación: Blood. 2011 Jun 23;117(25):6948-51. doi: 10.1182/blood-2011-02-339234. Epub 2011 Apr 28. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, Khamashta M, Hunt BJ).

Sobre LES / SAF y embarazo, infertilidad, preservación ovárica y valoración preconcepcional, referenciar dos importantes documentos de consenso de reciente publicación de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Reumatología (SER):

1. Control del embarazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido. Parte 1: Infertilidad, preservación ovárica y valoración preconcepcional. Reumatol Clin. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.09.002>.
2. Control del embarazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico / síndrome antifosfolípido: parte 2: seguimiento del embarazo. Reumatol Clin. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.09.003>.

## MÁS EVIDENCIAS SOBRE LA NECESIDAD DE LA REFORMULACIÓN DE LOS CRITERIOS CLASIFICATORIOS DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO DE SYDNEY 2006

Tingting Liu, Jieyu Gu, Liyan Wan, et al. Arthritis Research & Therapy (2020) 22:33. <https://doi.org/10.1186/s13075-020-2131-4>.

Este estudio analiza 192 pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF con criterios de Sydney –SAFC-) y 90 con SAF seronegativo –SAFSN- (negatividad para 5 anticuerpos antifosfolípidos –AAF-: anticuerpos IgG / IgM anti- $\beta$ 2-glicoproteína ( $\alpha\beta$ 2GPI), anticuerpos IgG / IgM anti-cardiolipina (aCL) y anticoagulante lúpico; y al menos con una manifestación clínica no clasificatoria - Rodríguez-García JL. Ann Rheum Dis. 2012;71(2):242–4 -).

Se estudiaron 10 AAF utilizando kits comerciales, incluyendo 5 AAF no habituales (no clasificatorios): anticuerpos antifosfatidilserina / protrombina (aPS / PT) IgG / IgM, aCL IgA,  $\alpha\beta$ 2GPI IgA y anti- $\beta$ 2GPI dominio 1 ( $\alpha\beta$ 2GPI-D1) IgG.

Entre los principales resultados se observó la detección de al menos uno de los anticuerpos no clasificatorios en el 60.9% de los pacientes con SAFSN y el 93.5% con SAFC. El índice de Youden (calculado según la fórmula sensibilidad + especificidad – 1, que identifica el punto de corte que determina la sensibilidad y especificidad más alta conjuntamente) más alto en los pacientes con SAFC y SAFSN lo obtuvo la determinación de anti-aPS / PT IgG. Los anticuerpos aPS / PT IgG y los  $\alpha\beta$ 2GPI dominio 1 IgG se relacionaron con eventos trombóticos y con morbilidad gestacional, respectivamente.

Como conclusión principal, el reconocimiento de los pacientes con SAF seronegativo es esencial para el mejor manejo clínico y la prevención de eventos trombóticos y obstétricos.

## Comentarios

En este estudio, los anticuerpos no clasificatorios permitieron llegar al diagnóstico de trombofilia (SAF) en una proporción considerable (dos tercios) de pacientes con sospecha de padecer el síndrome, de modo que sin la determinación de estos otros autoanticuerpos no clasificatorios y que no se realizan de modo rutinario en la mayoría de centros sanitarios, estos pacientes habrían permanecido sin la profilaxis adecuada y en riesgo de desarrollar manifestaciones clínicas clasificatorias (trombóticas y obstétricas).

En el que fue probablemente el primer estudio que analizó la presencia de anticuerpos no clasificatorios en pacientes con sospecha de SAF (seronegativo) (Zohoury N, Bertolaccini ML, Rodríguez-García JL, Shums Z, Ateka-Barrutia O, Sorice M, et al. Closing the serological gap in the antiphospholipid syndrome: the value of “non-criteria” antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 2017;44(11):1597–602) la positividad de estos “nuevos” autoanticuerpos fue de un 30%. Siendo llamativa la diferencia encontrada en la prevalencia de positividad (del 60% en el estudio que presentamos), lo sustancial es que existe una significativa proporción de casos de SAF no diagnosticados por criterios de clasificación serológicos, y este trabajo, junto a otros previos, redundan en la necesidad de reformular los criterios de clasificación de laboratorio, donde los anticuerpos frente a aPS / PT y a  $\beta$ 2GPI dominio 1 podrían ocupar un lugar principal en el debate.

En otro estudio reciente, relacionado con las manifestaciones no clasificatorias del SAF (A high-risk laboratory profile of antiphospholipid antibodies and thrombosis is associated with a large number of extra-criteria manifestations in obstetric antiphospholipid syndrome. S. Udry, JO Latino, C Belizna, S Perés, DS Fernández Romero, G Larrañaga. *Immunologic Research*. <https://doi.org/10.1007/s12026-019-09110-x>) se ha evaluado la relación entre la presencia de estas manifestaciones no clasificatorias

(Mnc) y el desarrollo de trombosis en 79 pacientes con SAF obstétrico, con un seguimiento medio de 5 años. Estas manifestaciones fueron livedo reticularis, úlceras cutáneas, trombocitopenia, anemia hemolítica, valvulopatía, nefropatía y afectación del SNC (migrañas, epilepsia, corea).

Las pacientes con tres o más Mnc presentaron una mayor proporción de triple positividad de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) y títulos de AAF más elevados. En el seguimiento, un 7,6% (6 pacientes) presentaron

trombosis (trombosis venosa profunda de miembros inferiores, fuera del período del puerperio). Todas tenían más de tres Mnc; en concreto, la trombocitopenia y la livedo reticularis estuvieron presentes en todos estos casos y la mitad de ellos tenían triple positividad de AAF. Como conclusión, cabría plantear también la necesidad de reformular los criterios clínicos clasificatorios del síndrome, si bien ello podría conllevar una reducción de la sensibilidad y especificidad en la clasificación de los pacientes con sospecha de SAF.

# ESCLERODERMIA



Norberto Ortego Centeno  
Raquel Ríos Fernández

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

## HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LA ESCLERODERMIA: RETOS EN EL DIAGNÓSTICO, CRIBADO Y TRATAMIENTO

Didem Saygin Robyn T Domsic. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews* 2019;11 323–333

La esclerodermia (ES), nos recuerdan los autores de este artículo de actualización de conocimientos, es la enfermedad con la tasa más alta de mortalidad específica, siendo la hipertensión pulmonar y la enfer-

medad pulmonar intersticial, las principales causas de mortalidad.

Recientemente (Niza 2018) se ha celebrado el 6º Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar, en el que se actualizó la definición de Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) lo que tiene consecuencias aún no calibradas en la clasificación de los pacientes con ES. Según la definición actual, una presión de la arteria pulmonar media (PAPm) >20 mmHg junto a una presión de enclavamiento (PCP) < 15 mmHg y unas resistencias vasculares de al menos 3 Unidades Wood (UW) permiten clasificar al paciente como portador de una HAP. Estos pará-

metros solo se pueden obtener mediante cateterismo.

La supervivencia de la HAP en pacientes con ES es menor que la de los pacientes con otras formas de HAP. En USA se ha comunicado recientemente una supervivencia, a 8 años, de tan solo el 50%.

En el artículo propuesto se comienza repasando la epidemiología de la HAP en la ES. Hay que dejar claro que los datos procedentes de estudios en los que se ha utilizado la ecocardiografía para valorarla no son útiles. El diagnóstico de HAP solo puede hacerse mediante cateterismo. Según los criterios antiguos que asumían una PAPs de 25 mmHg, pero sin “obligar” a tener una resistencia de la vasculatura pulmonar  $\geq 3$  UW, la prevalencia se sitúa entre el 8% y el 12%. La incidencia, también aplicando los criterios antiguos, se situó en 0,61 casos por 100 pacientes-año en un estudio realizado en Francia en 2009, siendo la incidencia, curiosamente, más elevada en pacientes con la forma difusa que con la forma limitada de la enfermedad. Pero de qué manera va a influir la nueva clasificación en la incidencia y prevalencia aún no se sabe y a esto no se hace mención en el artículo. En principio, disminuir el dintel de presión parece que aumentaría el número de pacientes, pero ya se ha visto que muchos de los pacientes con presiones entre 21 y 24 mmHg, que antes se denominaba borderline, tienen resistencias menores a 3 UW, por lo que serían muy pocos los enfermos que se reclasificarían como portadores de una HAP.

La gravedad de la complicación y su relativamente elevada prevalencia, hace que se hayan puesto en marcha métodos de cribado desde hace años intentando un diagnóstico precoz. Esto es especialmente interesante porque se ha demostrado que un tratamiento precoz mejoraría el pronóstico y porque los síntomas iniciales son poco específicos haciendo que el diagnóstico se haga habitualmente en fases avanzadas de la enfermedad (estadio III frecuentemente).

En el artículo se hace referencia a los factores de riesgo que pueden favorecer el desarrollo de HAP. Per-

sonalmente creo que hay que considerar como factor de riesgo el hecho de padecer una ES. Todo lo demás pienso que puede “despistar” más que ayudar. Clásicamente se ha considerado que es más prevalente en pacientes con la forma limitada de la enfermedad y de larga evolución. Pero hoy se sabe que puede aparecer también en pacientes con la forma difusa y de reciente diagnóstico.

Los autores comentan dos “factores de riesgo” de más reciente conocimiento: el cociente CVF/DLCO  $> 1,6$  y el ascenso de del NT-proBNP. Personalmente no sé si se deben considerar factores de riesgo o si se trata de alteraciones funcionales y biológicas precoces que nos indican que YA se está desarrollando la HAP.

El diagnóstico precoz pasa siempre por la realización de una ecocardiografía, que nos permite medir la Presión Sistólica de la Arteria Pulmonar (PAPs), que se relaciona con la PAPm, sobre todo cuando los valores son más extremos. Pero la ecocardiografía no siempre permite medir la PAPs, por eso, pacientes con alto nivel de sospecha deben enviarse a cateterismo aún sin datos de HP en la ecocardiografía.

La HAP se desarrolla de forma progresiva, la clínica aparece inicialmente durante el esfuerzo, cuando aumenta el gasto cardiaco y la presión del territorio pulmonar aumenta, por la mezcla de aumento de las resistencias, a causa de la vasculopatía, y aumento del flujo cardiaco. Este razonamiento tan simple ha hecho que algunos investigadores, entre ellos nosotros, hayan intentado utilizar la ecografía de esfuerzo para hacer un diagnóstico precoz. Creemos que es una herramienta muy útil. El problema es que no diferencia los pacientes con otro tipo de HP o con una EPI importante. Pero una eco de esfuerzo con valores que aumenten  $>20$  mmHg son altamente sospechosos y pueden ayudar a tomar una decisión.

Los algoritmos desarrollados para hacer una detección precoz de HAP tienen una alta sensibilidad, pero baja especificidad (ver la tabla del artículo) y tienen un hándicap adicional en el momento presente y es que están evaluados con el criterio diag-

nóstico previo de HAP. Respecto al costo, personalmente creemos que realizar unas pruebas funcionales respiratorias y una ecocardiografía anual a cada paciente con ES es un costo asumible.

Por último, el artículo comentado revisa el tratamiento de la HAP en pacientes con ES. El tratamiento con antagonistas del calcio no se recomienda en pacientes con ES. Tampoco se recomienda la anticoagulación aunque, como en el artículo se destaca, en el momento actual hay algún estudio en marcha considerando una anticoagulación con apixaban. Un aspecto muy interesante es la necesidad o no de un tratamiento combinado desde el inicio. Todo apunta a que la combinación consigue mejores resultados, aunque no está claro el momento en que se debe iniciar esa terapia combinada. Un problema es que buena parte de la información sobre el tratamiento de la HAP procede de estudios en los que se han incluido pacientes con diferentes formas de HAP, siendo solo una minoría los pacientes con HAP asociada a conectivopatías y menos aún solo esclerodermia.

## DOCTOR, ¿PUEDO APLICARME ALGÚN TRATAMIENTO ESTÉTICO A NIVEL FACIAL? ÁCIDO HIALURÓNICO Y PLASMA ENRIQUECIDO CON PLAQUETAS, UNA NUEVA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO PARA LOS PACIENTES CON ESCLERODERMIA

Roberto Pirrello, Barbara Verro, Giulia Grasso, et al. *Arthritis Reserach and Therapy* 2019; 21: 286

La fibrosis es prominente y extensa en la esclerodermia difusa. La piel fibrótica se caracteriza por engrosamiento y obliteración de los folículos pilosos, glándulas sudoríparas y vasos cutáneos. Inicialmente la fibrosis es más prominente en la dermis reticular pero el tejido adiposo

subyacente también se ve afectado. Estos cambios son responsables la modificación de los rasgos faciales, mostrando engrosamiento de la piel, pérdida de las arrugas y el desarrollo de microstomía con microquilia, que condiciona la calidad de vida de estas pacientes, como el comer o la higiene oral. Hasta ahora no hay tratamientos específicos habiéndose probado PUVA, corticoides, inmunomoduladores, calcitriol tópico y etretinato, sin buenos resultados.

El ácido hialurónico induce la producción de colágeno tipo I en la dermis, y el plasma rico en plaquetas libera varios factores de crecimiento que ayudan a la cicatrización

Se trata de un estudio prospectivo, abierto, monocéntrico con un sólo brazo. Se incluyen diez mujeres con esclerodermia con una edad entre 18-70 años. Cada una se trató con tres inyecciones de ácido hialurónico y plasma enriquecido con plaquetas en un intervalo de 15-20 días. Las inyecciones se aplicaron en la zona temporal y cigomática, unión de la nariz con el labio, área perioral y mentón. No se observaron efectos secundarios salvo quemazón. Se realizó seguimiento al mes, a los tres y 24 meses después de terminar el tratamiento.

Después del tratamiento hubo buenos resultados estadísticos, tras la primera inyección y la mejoría se mantuvo hasta dos años. Un 80% mostró una apertura bucal mayor y un incremento del grosor del labio superior ( $p < 0.00019$ ). Es más, la distancia entre los incisivos superiores e inferiores, la distancia intercomisural también mejoraron ( $p < 0.0001$ ). El engrosamiento del labio inferior disminuyó incrementando la elasticidad en todos los pacientes.

### Comentarios

A pesar de los buenos resultados es un estudio que sólo tiene 10 pacientes y sería necesario comprobar la efectividad en un número de pacientes mayor. Pero podría ser una alternativa en pacientes afectados de esclerodermia, mejorando su calidad de vida y la estética. El único inconveniente es que no tiene efectos permanentes e inevitablemente requiere infiltraciones repetidas.

## ¿EXISTE UN LUGAR PARA LOS CORTICOIDES EN EL TRATAMIENTO DE LA ESCLERODERMIA?

Blagojevic J, Legendre P, Matucci-Cerinic M, et al. *Autoimmunity Reviews* 18 (2019): 102403. PMID: 31639515

A pesar de los inmunosupresores los corticoides (CTC) constituyen el tratamiento esencial en las enfermedades autoinmunes sistémicas. En la esclerodermia, el papel de los CTC sigue siendo un tema de debate, dada la asociación con la crisis renal esclerodermiforme (CRE) y al no existir clara evidencia de su eficacia. No obstante, en la práctica clínica se prescriben para algunas manifestaciones musculoesqueléticas, la enfermedad cutánea difusa o la enfermedad pulmonar intersticial.

Los CTC son responsables de efectos adversos como complicaciones endocrinas y osteoporosis. La dosis acumulativa y la edad del paciente son factores de riesgo para su desarrollo. En pacientes con esclerodermia pueden producir además CRE. Por los datos aportados en la literatura, donde en la mayoría de los casos que desarrollan CRE han estado tratados con corticoides se recomienda evitar las dosis medias-altas para el tratamiento en estos pacientes. Es más, dos revisiones sistemáticas de Trang et al. (2014) y Ludici et al. (2013) concluyen que hay que tener cuidado a la hora de comenzar el tratamiento, especialmente con las dosis altas en pacientes con forma difusa.

Existe alguna evidencia patofisiológica de que el mecanismo es muy parecido al de la hipertensión arterial maligna, con clínica parecida de cefalea, alteraciones visuales y encefalopatía. La hipertensión inducida por CTC se caracteriza por retención de sodio y expansión de volumen, incrementando la respuesta presora a catecolaminas endógenas produciendo vasoconstricción. Éstos empeoran la producción de prostaglandinas produciendo vasoespasmo en el endotelio. Por lo tanto uno de los mecanismos es la perfusión alterada en el aparato yuxtaglomeru-

lar, en la que los CTC actúan como un inhibidor de la cox2 favoreciendo la vasoconstricción renal de arterias y arteriolas. Otro mecanismo es que incrementan los niveles circulantes de ET-1 y la expresión de receptores tipo B de ET-1 en los pacientes con esclerodermia con crisis renal y en aquellos con hipertensión arterial pulmonar.

Sin embargo los corticoides pueden ser beneficiosos. Los corticoides actúan como antiinflamatorios e inmunosupresores a través de la modulación de todas las células inmunes, en particular monocitos, macrófagos, y linfocitos T.

El mecanismo inflamatorio que distingue las fases iniciales de la esclerodermia y la inadecuada respuesta cuando la enfermedad está más avanzada sugiere una posible ventana terapéutica para el uso de los mismos en fases tempranas

El paciente con dedos edematizados es un prototipo ideal donde hay una enfermedad inflamatoria de piel antes de desarrollar esclerodactilia. Esta fase puede ser modulada por CTC, bloqueando el daño vascular, la remodelación y el depósito de colágeno.

Actualmente hay un ensayo clínico aleatorizado en el que se investiga el efecto de altas dosis de metilprednisolona en la fase precoz de la esclerodermia. Se analizan las anomalías de los vasos en la capilaroscopia, los niveles de biomarcadores inflamatorios, la presencia de signos y síntomas de la progresión de la esclerodermia. Se incluyen pacientes con dedos edematizados que reúnan los criterios diagnósticos de VEDOSS, con una duración de la enfermedad de menos de 3 años y sin afectación de órganos internos. Se aleatorizan a recibir tres pulsos consecutivos de metilprednisolona de 1g durante tres meses consecutivos (van den Hombergh WMT, 2018).

En pacientes con esclerodermia las alteraciones de la microvasculatura están presentes en los órganos internos y por ello el lecho vascular, el edema intersticial y la inflamación perivascular se hipotetiza que deben estar afectados también en los órganos internos en las fases tempranas.

Por estas razones, el tratamiento con esteroides, debe de ser útil en parte en la fase edematosa/inflamatoria de la enfermedad pulmonar intersticial (ILD), y la afectación miocárdica, detectadas por TACAR y RMN cardíaca.

Los CTC son todavía prescritos para la ILD y en un análisis retrospectivo reciente, uno de los más extensos multicéntricos observacionales de cohortes, EUSTAR (Adler S, 2018), se ha mostrado que el 60% de los pacientes con ILD estaban con corticoides, no obteniendo buenos resultados en las pruebas de función respiratoria, pero si es verdad que los autores no distinguen entre los diferentes estadios de afectación pulmonar a la hora de aceptar a los pacientes.

Los ideales candidatos para el tratamiento de esteroides serían pacientes con vidrio deslustrado en el TACAR, que refleja edema o inflamación, y que no tengan fibrosis. Hay un análisis retrospectivo que no muestra correlación entre la extensión del vidrio deslustrado y la respuesta al tratamiento inmunosupresor, pero el 95% de los pacientes incluidos presentaban signos de fibrosis al comienzo del tratamiento. Por lo tanto, se requiere una mejor estratificación de los pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento con esteroides (van den Hombergh WMT, 2018).

Los CTC (a dosis < 15mg/d), con ciclofosfamida o solos, se recomiendan en la cardiomiopatía de la esclerodermia por los expertos del estudio de esclerosis sistémicas UK (Bisell LA, 2017). Las biopsias endomiocárdicas de pacientes con miocarditis muestran infiltración de linfocitos activados y en pequeñas series de casos se ven los efectos beneficiosos de CTC en las manifestaciones clínicas. Los candidatos ideales para el uso de CTC son pacientes con edema miocárdico en la RMN y sin signos de fibrosis miocárdica. Se ha demostrado que el uso de pulsos de CTC resuelve el edema por completo. Sin embargo, el efecto del tratamiento en fase temprana sobre la progresión hacia la fibrosis y sobre la disfunción cardíaca está todavía por determinar.

Los pacientes con esclerodermia pueden desarrollar inflamación articular y afectación muscular dando lugar a una superposición con artritis reumatoide y polimiositis. Bajas dosis de CTC son usadas en la artritis para mejorar el dolor y la calidad de vida. Sin embargo, aparte de la práctica diaria, no hay ensayos clínicos dirigidos a demostrar la eficacia en la artritis de estos pacientes. En este contexto los CTC se usan frecuentemente junto con otros inmunosupresores o biológicos.

El uso de CTC para inducir la remisión en los pacientes con miositis se ha trasladado del tratamiento de las miopatías inflamatorias idiopáticas como polimiositis y dermatomiositis. Un ensayo multicéntrico francés retrospectivo publica que altas dosis de corticoides (1mg/kg/d) fue efectivo en el 75% de 24 pacientes con afectación muscular que tenían infiltrados inflamatorios en la biopsia muscular. Sin embargo hubo dos casos con CRE (Ranque B, 2009).

Además los CTC se usan para tratar la pericarditis y otras serositis. Pero hay que tener en mente que el derrame pericárdico es un factor de riesgo para el desarrollo de CRE, por lo tanto hay que usarlos con precaución en estos pacientes.

### Comentarios

En conclusión hay una fuerte evidencia que el tratamiento con CTC se asocia con CRE. Por esta razón cuando se usen es importante estratificar a los pacientes de acuerdo a la probabilidad de respuesta al tratamiento. Los pacientes en fases tempranas de la enfermedad, cuando predomina la inflamación y donde no hay datos de fibrosis son los candidatos. Y hay que utilizar dosis seguras, ya que las dosis medias-altas se asocian a crisis renales. En cuanto a la ILD no hay buenos resultados porque se necesita estratificar bien a los pacientes que entran en el estudio, distinguiendo los distintos estadios de afectación de la enfermedad. Sí que se ha demostrado su utilidad en la afectación miocárdica y, en la práctica clínica, en la miositis y artritis.

## ¿SE PUEDE HACER EJERCICIO CON LA ENFERMEDAD? EFECTO DEL TRATAMIENTO CON EJERCICIO EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Liem SIE1, Vliet Vlieland TPM2, Schoones JW, et al. *Rheumatology Advances in Practice* Dec 9;3(2):rkz044. PMID: 31858074

Por varias razones, incluido el dolor articular y la limitación en el rango de movimiento, la astenia y la disnea, la capacidad de ejercicio para estos pacientes es limitada. Es más, aparte del empeoramiento en las actividades, su nivel de actividad física en las actividades diarias parece ser relativamente bajo. Además del tratamiento médico, la rehabilitación puede ser otra alternativa. La terapia con ejercicio es un importante elemento de rehabilitación, con intención de mejorar la funcionalidad del individuo y para que el paciente pueda soportar las demandas de la vida diaria.

Se realiza una revisión sistemática de la literatura con una estrategia de búsqueda vía Medline y otras bases de datos desde 1990 a 3 de septiembre de 2019. Se incluyeron ensayos clínicos randomizados, diseños observacionales, abstracts de conferencias y registros de ensayos clínicos, que tuvieran pacientes con esclerodermia de más de 18 años, tratados con ejercicio y donde se describía el resultado tras aplicar ejercicio físico. Se incluyeron 9 artículos: ensayos clínicos controlados que comparaban los ejercicios de la mano, orofacial, aeróbicos o aerobicos con entrenamiento de resistencia, comparados con la no realización de ejercicio. Se medía el resultado en la función de la mano, máxima apertura bucal, pico de oxígeno y calidad de vida.

La edad de los pacientes variaba entre los 44 a 69.6 años, y la duración media de la enfermedad de 3.5 a 12.6 años. El porcentaje de mujeres era desde 75-100%. Había dos trabajos sobre los ejercicios de manos, dos sobre orofaciales y cinco sobre ejercicios aeróbicos y fuerza muscular.

Con respecto a los ejercicios para las manos uno de los estudio mostró mejoría significativa en el dolor medido por la escala visual, y en la fuerza. Con respecto a los ejercicios orofaciales, en tres meses se observó mejoría significativa en uno de los grupos, aunque no se mantuvo más de 6 meses. También se observó mejoría en la apertura oral. Con respecto a los estudios aeróbicos y de fuerza muscular: los valores de pico VO2 eran mayores tras la realización de ejercicio, mejoraba la calidad de vida, la saturación de oxígeno, la fuerza muscular y la frecuencia cardíaca en reposo. En uno de ellos se midió el efecto sobre el T6MM y no se vio diferencias estadísticas significativas. Sí disminuyó la astenia medida por una escala visual en tres pacientes.

En conclusión, todos los estudios observacionales mostraron mejoría, pero la evidencia del efecto en estos pacientes sigue siendo escasa, ya que no hay muchos estudios realizados en la literatura.

tumefactos, sin afectación de órganos, con capilaroscopia normal y con una determinación de anti-Scl70 (+). La enferma había sido sometida a una mamoplastia 11 años antes y desde hacía 3 se sabía que se había producido una ruptura de la cápsula del implante izquierdo.

Los autores establecen el diagnóstico de síndrome ASIA inducido por los implantes de silicona. Hacen una revisión de los posibles mecanismos patogénicos y después de los diferentes estudios que han estudiado la relación implante de silicona/esclerodermia incluyendo el trabajo de Rubio-Rivas que destaca como los estudios caso-control demuestran un incremento del riesgo del 68% de desarrollo de ES en mujeres con implantes de silicona. Los autores destacan que el tema no está aún resuelto y el hecho de que, en muchas ocasiones, solo aparecen “trazas” de una o varias enfermedades autoinmunes. De hecho, la enferma que se reporta, desarrolló con posterioridad una tiroiditis autoinmune y presentó anticuerpos anti-CCP.

Esta enferma y otras de la literatura se encuadrarían en el síndrome ASIA. El hecho de que la complicación aparezca años después de que se haya producido la mamoplastia, puede hacer que se minimice el problema si solo se incluyen pacientes en los que haya pasado poco tiempo desde la intervención.

Un tema interesante es si se deben retirar los implantes de silicona. Nosotros presentamos un caso que sí reunía criterios de esclerodermia y en la que decidimos retirar los implantes y hacer tratamiento con rituximab. En la literatura, algunas pacientes mejoran al retirar los implantes, pero no todas ellas y muchas solo de forma parcial y transitoria.

Destacar que en este artículo los autores no hacen mención a la posible asociación entre RNA-polimerasa III y los implantes de silicona. En algunos artículos se ha observado dicha asociación, como el caso que nosotros presentamos en el máster, y, además, que el descenso de los títulos se asocian con una buena respuesta terapéutica.

## ESCLERODERMIA E IMPLANTES DE SILICONA

Jakub Wroński, Krzysztof Bonek, Ewa Stanisławska-Biernat. *Reumatologia* 2019; 57, 1: 55–58

El debate entre la posible relación entre los implantes de silicona y el desarrollo de esclerodermia no acaba de terminar. Cada poco aparece un artículo de revisión con una conclusión diferente. En este artículo los autores reportan un caso y hacen una revisión crítica de la literatura pero tirando por el camino del medio. Ya no hablan de una esclerodermia inducida por la silicona, sino de un síndrome esclerodermiforme en el contexto del denominado síndrome ASIA, terminología desarrollada por Schoenfield y que hace referencia a la presencia de cuadros autoinmunes que no reúnen criterios clasificatorios de una enfermedad concreta.

Los autores presentan una enferma de 48 años que consulta por Raynaud y en la que se aprecian dedos

# VASCULITIS



José Luis Callejas Rubio  
Manuela Moreno Higuera

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

## BELIMUMAB PARA MANTENER LA REMISIÓN EN VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA (ESTUDIO BREVAS). HAY QUE ESPERAR A QUE LAS BREVAS MADUREN

Jayne D, Blockmans D, Luqmani R, et al. *Arthritis Rheumatol* 2019;71 (6), 952-63.

El estudio BREVAS (Belimumab in REmission of VASculitis) pretende evaluar la eficacia de añadir belimumab (BELI) al tratamiento de mantenimiento de la remisión de la actividad en pacientes con vasculitis asociadas a ANCA (VAA). Tipo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con VAA asignados a recibir azatioprina

a dosis de 2 mg/kg/día, dosis bajas de glucocorticoides (GC; <10 mg/día) y BELI intravenoso (10 mg/kg) o placebo, tras inducir la remisión de la actividad con rituximab (RTX) o ciclofosfamida (CF) junto con GC. A la entrada en el estudio los pacientes tenían que estar en remisión completa (definida como un BVAS=0).

El objetivo principal fue el tiempo hasta el primer evento, definido como un BVAS>6, presencia de un ítem mayor del BVAS o recibir medicación prohibida por cualquier razón por fallo del tratamiento (básicamente otro inmunosupresor o dosis de GC <10 mg/día). Se definió recidiva como un BVAS>6, presencia de un ítem mayor del BVAS o la administración de tratamiento prohibido y plasmaféresis. Entre los objetivos secundarios se incluyeron el tiempo desde el momento basal hasta la primera recidiva mayor (definida como la presencia de un ítem mayor del BVAS), cambios absolutos en el Vasculitis Damage Index y la proporción de pacientes en remisión (definida como una puntuación BVAS=0 y dosis GC 10 mg/día) en la semana 48 del primer año, la semana 24 del segundo año 2 y en cada visita. Se incluyeron 105 pacientes con VAA de los cuales 53 (40 con PR3-ANCA y 12 con MPO-ANCA) recibieron placebo y 53 (41 con PR-3 y 12 con MPO) recibieron BELI. Los pacientes habían alcanzado la remisión con RTX (n=27) y CF (n=78).

Comparado con placebo el tratamiento con BELI no redujo el riesgo de un primer evento (HR 1,07; IC 95%: 0,44-2,59; p=0,884) ni de recidiva de vasculitis (HR 0,88; IC 95%: 0,29-2,65; p=0,821). Globalmente, la frecuencia de un primer evento fue baja (21,2% en pacientes con placebo y 18,8% en los de BELI). La recidiva en el grupo placebo (n=8) fue independiente del régimen de inducción o del tipo de ANCA. Todas las recidivas que ocurrieron en el grupo de BELI (n=6) fueron en pacientes con PR3-ANCA inducidas con CF. No se observó ninguna recidiva en pacientes con inducción con RTX y mantenimien-

to con BELI. Se observó un mayor riesgo de infecciones en los tratados con BELI, principalmente en los que se indujeron con RTX.

Los autores concluyen que la adición de BELI a un régimen de azatioprina con bajas dosis de GC para el mantenimiento de la remisión en VAA no redujo el riesgo de una recaída. Sin embargo, los pacientes con remisión inducida por RTX que posteriormente fueron tratados con BELI no mostraron recidivas.

### Comentarios

Aunque el tamaño muestral y los resultados son poco concluyentes a la hora de implementar en el arsenal terapéutico de estos pacientes el BELI, el estudio BREVAS abre una puerta a esta posibilidad, siendo muy interesante la ausencia de recidivas durante el seguimiento en los pacientes en los que la inducción se hace con RTX, una tendencia cada vez más empleada en la práctica clínica diaria.

## SIGNO DEL HALO POSITIVO EN ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES: SÍ, PERO LA CLÍNICA MANDA

Fernández-Fernández E, Monjo-Henry I, Bonilla G, et al. *Rheumatol* 2020; 0:1-5.

Las últimas recomendaciones de la EULAR 2018 reconocen el uso de la ecografía-Doppler color (EDC) como primera herramienta diagnóstica para la arteritis de células gigantes (ACG), por ser menos invasiva, más rentable y con menor tasa de falsos negativos que la biopsia de la arteria temporal. Igualmente, en las definiciones de OMERACT, el signo del halo ha demostrado ser más valioso y preciso para su diagnóstico, con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 96% en centros especializados.

Los autores pretenden describir la frecuencia y las causas de la presencia del signo del halo en la EDC de los pacientes sin un diagnóstico de ACG. Realizaron un estudio observacional retrospectivo de una cohorte longitudinal de 305 pacientes con una EDC que muestra la presencia del signo del halo (espesor íntima-media de 0,34 mm para las arterias temporales y 1 mm para las arterias axilares) y se revisaron sus historias clínicas. El diagnóstico clínico basado en la evolución del paciente durante al menos una año se estableció como el diagnóstico definitivo.

Del total de pacientes, un 4,6% (14) mostraron la presencia del signo del halo sin el diagnóstico definitivo de ACG (bajo porcentaje de falsos positivos). De éstos, un 86% (12) en las arterias temporales (la mayoría de falsos positivos, se dan en pacientes de ACG con sólo una rama afectada) y un 14% (2) en las axilares. Los diagnósticos fueron polimialgia reumática 29%, aterosclerosis 21%; y linfoma no Hodgkin tipo T, osteomielitis de la base del cráneo, amiloidosis primaria asociada con mieloma múltiple, granulomatosis con poliangiitis, neurosífilis, sepsis urinaria y glaucoma de ángulo estrecho (7% cada uno). De esto se deduce, que hay enfermedades sistémicas que muestran el signo del halo, no relacionado con la ACG.

En conclusión, el porcentaje de signos del halo en la EDC de los pacientes sin diagnóstico de ACG, existe aunque es bajo.

### Comentarios

Interesante trabajo que pone de manifiesto la utilidad de la EDC en el diagnóstico de la ACG, sin olvidar la importancia de la clínica del paciente y de correlacionar ésta con los hallazgos de las pruebas complementarias; más aún en una momento en que la Medicina se está basando mucho en el uso/abuso de las herramientas complementarias para el diagnóstico. Por tanto, no olvidar que existen otras entidades que pueden mostrar un verdadero signo del halo positivo y no tratarse de una ACG.

## CICLOFOSFAMIDA Y RITUXIMAB PARA LA REMISIÓN EN NEFRITIS ANCA POSITIVA. DOS MEJOR QUE UNO

Kant S, Habbach A, Gapud EJ, et al. *Am J Nephrol* 2019; 50(5):386-91.

Se presentan los resultados de un estudio de pacientes con vasculitis asociadas a ANCA (VAA) con afectación renal grave, tratados con terapia secuencial empezando con glucocorticoides (GC) y ciclofosfamida (CF) oral seguido por rituximab (RTX).

Se incluyeron 9 pacientes con VAA nuevas o recidivantes que presentaban enfermedad renal grave y/o glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) y cumplían criterios de Chapel Hill de 2012 de granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica.

El tratamiento de inducción se realizó con pulsos de metilprednisolona de 1 gramo durante 3 días seguidos por prednisona oral en dosis decrecientes hasta llegar a 5 mg/día en el mes 6, CF oral ajustada al filtrado glomerular hasta la mejoría del BVAS y de la creatinina sérica, momento en el que la CF oral se suspendía y se administraba una dosis de inducción con RTX a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup>/semanal durante 4 semanas. Se permitió el uso de plasmaféresis por indicación médica. Todos los pacientes recibieron profilaxis para neumonía por *Pneumocystis*. Se definió una GNRP cuando se producía un descenso en al menos el 20% en el filtrado glomerular (FG) a las 2 semanas con hematuria y proteinuria.

La mayoría de los casos (6/9) fueron VAA de nuevo diagnóstico, con ANCA MPO (+), con un FG medio de 13 ml/min/m<sup>2</sup>. El BVAS medio al diagnóstico fue de 15. La mitad de los pacientes presentaban fibrosis intersticial en las biopsias. El tiempo medio de la CF oral fue de 35 días. El BVAS medio al inicio del RTX fue de 3 con un GF medio de 22 ml/min/m<sup>2</sup>. Todos los pacientes alcanzaron la remisión excepto uno con forma recidivante, que evolucionó a enferme-

dad renal terminal. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 44 meses, el FG medio de 37 ml/min/m<sup>2</sup> y la mediana de aumento al año de 26 ml/min/m<sup>2</sup>. Se describieron efectos adversos en 5 pacientes (2 neuronías y 3 toxicidades medulares), sin muertes.

Los autores concluyen que la terapia secuencial con CF oral y RTX es eficaz en formas graves de nefritis en VAA.

### Comentarios

Aunque la inducción se hace con CF oral y el esquema empleado del RTX no es el que habitualmente utilizamos, nos parece interesante el estudio y sus conclusiones. Posiblemente en VAA graves, el tratamiento combinado de CF intravenosa y RTX quincenal sean el que usemos en los próximos años para la inducción en este subgrupo de pacientes.

## ESTADO NUTRICIONAL Y MORTALIDAD EN VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA

Ahn SS, Jung SM, Song JJ, et al. *Yonsei Med J*. 2019;60(12):1164-73.

CONUT (CONtrol NUTricional) es una escala validada que determina de forma automática la situación nutricional mediante la albúmina, los linfocitos y el colesterol. El nivel se clasifica como normal (0-1), leve (2-4), moderado (5-8) y grave (9-12) en función de la puntuación total, y asigna distintos grados de alerta nutricional: baja (nivel normal-leve), moderada (nivel moderado) y alta (nivel grave).

El objetivo es conocer si la puntuación estimada al diagnóstico predeciría malos resultados durante el seguimiento de pacientes con vasculitis asociadas a ANCA (VAA) respecto al desarrollo de enfermedad renal terminal (ERT), recaídas y mortalidad por todas las causas. Estudio retrospectivo de 196 pacientes (106 con poliangeítis microscópica, 50 con

granulomatosis con poliangeítis y 40 con granulomatosis con poliangeítis eosinofílica) no tratados con inmunosupresores antes del diagnóstico de VAA. Se considera puntuación alta CONUT  $\geq 3$ .

La edad media fue de 56,6 años. La duración media del seguimiento fue de 50,3 meses. La puntuación media CONUT al diagnóstico fue 3,6. En total, 111 pacientes tuvieron CONUT  $\geq 3$ , mostraron una mayor frecuencia de MPO-ANCA y ANCA positivo, y mayor puntuación BVAS ( $p < 0,001$ ) y FFS ( $p < 0,001$ ), lo que sugeriría asociación con la actividad de la enfermedad. Los límites óptimos para predecir la mortalidad por todas las causas y la ERT fueron CONUT  $\geq 3,5$  ( $p = 0,002$ ) y  $\geq 2,5$  ( $p = 0,017$ ), respectivamente. Los pacientes con puntuaciones más altas mostraron menores tasas de supervivencia acumulativa y libre de ERT comparadas con aquellas más bajas. No se pudo determinar el corte óptimo para predecir recaídas. En los análisis multivariados, la diabetes mellitus (HR 4,394), la puntuación de cinco factores (HR 3,051), y la puntuación CONUT  $\geq 3,5$  (HR 4,307) fueron predictores independientes de mortalidad por todas las causas, mientras que sólo la creatinina sérica (HR 1,714) lo fue para la ERT. Glucocorticoides, ciclofosfamida y rituximab se administraron principalmente en pacientes con puntuaciones  $\geq 3$  y sólo se realizó plasmaféresis en estos pacientes, lo que sugiere una mayor actividad de VAA que requeriría una inmunosupresión más agresiva. Las limitaciones incluyen el desconocimiento de factores genéticos y dietéticos, el escaso seguimiento y ser un estudio retrospectivo.

Los autores concluyen que la puntuación CONUT podría predecir la mortalidad por todas las causas, pero no las recaídas ni la aparición de ERT.

### Comentarios

Primer estudio que evalúa el riesgo de desnutrición en pacientes con VAA y su asociación con mor-

talidad. En el VIII Congreso AADEA presentamos varias comunicaciones sobre la prevalencia del riesgo de desnutrición entre nuestros pacientes ingresados, con una alta prevalencia global y un diagnóstico nulo del mismo. A pesar de las limitaciones de este trabajo y

la necesidad de realizar estudios prospectivos y con mayor tamaño muestral que aporten datos más fiables y validados sobre el potencial de esta escala en la valoración de resultados al diagnóstico de pacientes con VAA, nos ha parecido muy interesante. Dada su sen-

cillez, animamos a utilizar la escala CONUT en la práctica diaria, no sólo por ser una herramienta más que nos ayude a predecir posibles resultados en estos pacientes, sino también para detectar y realizar una intervención nutricional precoz si está indicada.

# 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.

## MANEJO DE LA FATIGA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO: DESAFÍOS Y SOLUCIONES

Miyamoto ST, Lendrem DW, Ng WF, et al.  
Open Access Rheumatol 2019; 11:77-88

La fatiga es uno de los principales síntomas en el Síndrome de Sjögren (SSp), alcanzando una prevalencia de hasta el 70%. Es un síntoma subjetivo, desagradable, que puede variar desde leve cansancio hasta la sensación de encontrarse exhausto, lo cual interfiere en las capacidades de cada individuo para realizar sus actividades habituales. Muchos pacientes con SSp expresan la fatiga como uno de sus principales problemas. No se conoce su fisiopatología en el SSp, aunque parecen que influyen

varios factores. Se han postulado factores genéticos e inflamatorios, encontrándose relación entre altos niveles de fatiga y valores elevados de IL inflamatorias y TNF $\alpha$ . En algunos estudios se ha demostrado que los pacientes con SSp con baja actividad física tienen niveles más severos de fatiga. Por tanto, intervenciones que incrementen la capacidad aeróbica y los niveles de actividad física, podrían mejorar la fatiga en estos pacientes. Hay otros muchos síntomas en los pacientes con SSp que pueden asociarse a la fatiga, tales como alteraciones del sueño, disfunción autonómica, depresión o fibromialgia; lo que requiere un manejo multidisciplinar.

Se han usado diversos métodos para medir la fatiga, pero la mayoría de los estudios usan un instrumento simple, como la Escala Analógica Visual (EVA).

Hay otros instrumentos más recientes, como el EULAR Sjögren syndrome Patients Reported Index (ESSPRI), que también usa una escala analógica del 1 al 10. Actualmente no existe ninguna evidencia de tratamiento farmacológico para la fatiga en pacientes con SSp. En cuanto a la hidroxilcloroquina varios estudios no han demostrado su efectividad para la mejoría de la fatiga, comparándolo con placebo. En cambio, otro estudio sí demostró su eficacia cuando lo comparaban con el grupo no tratado; por tanto, su efectividad no está clara. Pequeños estudios han mostrado mejoría en la fatiga en pacientes tratados con leflunomida y zidovudina, y de forma más reciente con la combinación de leflunomida e HCQ. En cuanto a los fármacos biológicos, los estudios con RTX son controvertidos. Sí parece que se ha conseguido

disminuir la fatiga con belimumab, epratuzumab y abatacept, aunque se trata de pequeños estudios. Los antiTNF, sin embargo, no han demostrado eficacia en la mejoría de la fatiga. También se ha estudiado el anakinra, y aunque se obtuvo mejoría, los resultados no fueron estadísticamente significativos. En cuanto a terapias no farmacológicas, se recomienda el ejercicio aeróbico, programas educativos, terapias psicológicas como terapia conductual y mindfulness y un adecuado manejo del sueño.

### Comentarios

Si bien la fatiga no es un síntoma objetivo, es uno de los síntomas que más preocupan a los pacientes y que más merman su calidad de vida. No hay suficientes estudios bien diseñados que puedan establecer claramente las indicaciones tanto farmacológicas como de intervenciones (ejercicio físico, psicología...) que se requieren para tratar este síntoma en pacientes con SSp, lo que puede explicarse porque su patogenia es desconocida y en ella influyen múltiples factores. Es fundamental que el médico tenga en cuenta la importancia de este síntoma y se base en su manejo multidisciplinar y de los distintos factores que pueden estar condicionando la persistencia de la fatiga.

## RASGOS CLÍNICOS Y PRONÓSTICOS ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Sambataro G, Ferro F, Orlandi M, et al. *Autoimmun Rev.* 2019 Dec 14:102447. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102447.

El objetivo de esta revisión sistemática fue recopilar la evidencia científica actual acerca de la pre-

valencia, los rasgos clínicos, serológicos y pronósticos de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en los pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSp). Para ello, utilizando una combinación de términos MESH relacionados con el SSp y la EPI, realizaron una búsqueda sistemática de artículos publicados en PubMed desde 1996 a 2018. De los 7065 estudios encontrados tras la búsqueda inicial, finalmente sólo fueron considerados 20 trabajos originales que habían incluido pacientes con criterios EULAR de SSp y en los que la presencia de EPI había sido definida de forma precisa mediante TAC de alta resolución (TACAR).

La prevalencia de EPI asociada a SSp fue del 20%, encontrándose ésta muy relacionada con el tiempo de evolución del SSp: 10%, 20% y 47% tras 1, 5 o 15 años de evolución, respectivamente; no obstante, entre el 10-50% de los pacientes desarrollaron EPI antes (incluso años) del inicio del propio SSp. La presentación más habitual se dio en mujeres (8:2) en un rango de edad de los 55 a los 60 años. Clínicamente destacó que cerca de un 40% de los pacientes podían encontrarse completamente asintomáticos pese a tener una EPI moderada-severa en el TACAR, mientras que en los pacientes sintomáticos, la presencia de tos seca, hábito tabáquico, acropaquias y una puntuación > 4 en el focus score de biopsia de glándulas salivares menores fueron más frecuentes en los pacientes con EPI. Desde un punto de vista analítico, los pacientes con SSp y EPI mostraron niveles más altos de LDH, IgM y VSG así como una mayor frecuencia de anti-Ro en comparación con los pacientes sin EPI; sin embargo, algunos autores encontraron una mayor tendencia a la seronegatividad en los pacientes con EPI sin síndrome seco. Funcionalmente los pacientes con EPI presentaron de forma mayoritaria una reducción de la DLCO, (del 37% al 54%). A nivel diagnóstico, el patrón más frecuente fue la neumonía inters-

ticial no específica (41-45%), seguido por la neumonía intersticial usual (10%). En lo referente al pronóstico, la supervivencia a 5 años fue del 84% sin que en ella pareciera influir el patrón radiológico; los factores de riesgo asociados a muerte fueron: FEV1 y FVC < 60%, puntuación en el TACAR > 13 (método de Schurawitzki), niveles elevados de pCO2 y presencia de focos linfoblásticos en la biopsia pulmonar. En el tratamiento se hizo necesaria la prescripción de oxígeno suplementario en el 10-30% de los casos, mientras que los fármacos más utilizados fueron la asociación de prednisona en pauta descendente y ciclofosfamida en bolos o azatioprina; en aproximadamente un tercio de los pacientes se describió una ausencia de respuesta al tratamiento, que terminaron falleciendo por progresión de la EPI.

### Comentarios

De entre las posibles afectaciones extraglandulares del SSp, las de origen pulmonar son unas de las más prevalentes. Concretamente, la EPI podría estar presente en 2 de cada 10 pacientes con SSp a lo largo de su curso evolutivo. Tal y como se evidencia en la revisión, el hecho de que la EPI pueda ser muy poco sintomática o preceder en años al diagnóstico de SSp, junto a una posible mayor tendencia a la seronegatividad en los pacientes menos sintomáticos, supone que la identificación de estos pacientes pueda en ocasiones representar un verdadero reto. El interés de esta revisión reside en que dibuja un perfil epidemiológico, clínico, radiológico, serológico y pronóstico de los pacientes con SSp afectados por EPI, favoreciendo así su diagnóstico precoz y un tratamiento con mayores probabilidades de éxito. Además, los autores recomiendan fomentar la multidisciplinariedad, principalmente con los compañeros de Neumología, que contribuya a considerar el diagnóstico de SSp durante el seguimiento los pacientes con EPI de origen no aclarado.

# INFLAMACIÓN OCULAR



Encarnación Jiménez Rodríguez

Paloma Rivera de Zea

Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga.

## TASA DE RETENCIÓN DEL FÁRMACO Y CAUSAS DE DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON ADALIMUMAB EN UVEÍTIS

Victor Llorenç, Miguel Cordero-Coma, Ana Blanco-Esteban, et al. *Ophthalmology* 2019.

El objetivo de este trabajo es estudiar las tasas de retención del fármaco, así como las causas y los predictores de discontinuación del tratamiento con adalimumab en paciente con uveítis en la práctica clínica real. Se trata de un estudio observacional, multicéntrico, ambispectivo, con datos extraídos de 43 hospitales españoles, recogidos entre Noviembre del año 2016 y Noviembre del año 2017. Se recogieron datos demográficos, clínicos, cronológicos y razones de finalización del tratamiento. La tasa de retención del fármaco y el tiempo de retención del fármaco se estimaron utilizando el método de Kaplan-Meier. En total se analizaron los datos de 392 pacientes con uveítis no anterior. La mediana de seguimiento fue de 49.07 meses y la mediana del tiempo de retención del fármaco de 69.3 meses. La tasa de retención del fármaco fue de 92.97%, 87.68%, 76.31% y 54.28% a los 6, 12, 24 y 60 meses, respectivamente. En total, 151 pacientes finalizaron el tratamiento con adalimumab durante el seguimiento; en 74 pacientes por carencia o pér-

didada de eficacia, en 34 por efectos adversos y en 25 por quiescencia de la enfermedad. Entre los efectos adversos recogidos destacan 10 pacientes con infecciones y 3 con neoplasias malignas. Por otra parte, 251 pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor clásico asociado, y los autores no pudieron encontrar diferencias significativas en cuanto al tiempo de retención del fármaco. El tratamiento con adalimumab no como primer fármaco biológico fue un predictor de interrupción del tratamiento por ineficacia, mientras que la uveítis indiferenciada fue un predictor para la interrupción precoz del fármaco por efectos adversos.

### Comentarios

En nuestra opinión, uno de los puntos más interesantes de este trabajo es que recoge los datos de la tasa de retención de adalimumab (un buen predictor de tolerancia y eficacia), en una muestra grande de pacientes recogidos de la práctica clínica real. La tasa encontrada fue del 76.31% a los 24 meses y del 64.62% a los 36 meses, cifra similar a la encontrada por Bitossi et al. Si se tiene en cuenta sólo los efectos adversos y la falta de eficacia como causas de interrupción del fármaco, la tasa de retención sería del 72.44% a los 36 meses. Respecto a los pacientes naive en cuanto al tratamiento biológico, la tasa de retención del fármaco fue del 80.81% a los 20 meses. En este sentido, se ha publicado reciente-

mente otro metanálisis por Ming et al, en el que también se demuestra un mayor porcentaje de casos en los que se logra el control de la inflamación ocular con adalimumab entre pacientes naive que en pacientes previamente tratados con otros biológicos. Los autores no encuentran diferencia en cuanto a la tasa de retención en los pacientes tratados con adalimumab solos o en combinación con otro inmunosupresor, ni entre pacientes adultos y niños. Sin embargo, respecto al tiempo de retención del fármaco, sí encuentran diferencias en pacientes con espaciamiento de dosis y con intensificación, en comparación con pacientes con dosis estándar. En los pacientes con espaciamiento de dosis, la mediana del tiempo de retención del fármaco es de 17 meses, con seguridad y eficacia equivalentes a los pacientes con espaciamiento estándar entre dosis, y en un 36% de los pacientes se termina finalizando el tratamiento con adalimumab tras el espaciamiento entre dosis. Además, la optimización del tratamiento, tanto espaciando como intensificando el período entre dosis, puede conseguir la inactividad mantenida, con finalización del fármaco en el 30% de los pacientes, aproximadamente.

Nos parece un trabajo muy interesante, aunque como principales limitaciones es necesario destacar el diseño retrospectivo, así como las posibles diferencias entre investigadores en los criterios de finalización del tratamiento.

# DERMATOLOGÍA

Ricardo Ruiz Villaverde <sup>1</sup><sup>1</sup> FEA Dermatología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada.Daniel Sánchez Cano <sup>2</sup><sup>2</sup> FEA Medicina Interna. Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

## BIOPSIA CUTÁNEA EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Fernandez-Flores A. *Actas Dermosifiliogr.* 2019 Nov;110(9):710-727.

En el presente artículo se hace una revisión de las principales características histológicas novedosas de las diferentes enfermedades sistémicas. Por su creciente importancia destacamos las enfermedades autoinflamatorias (EAI). Las enfermedades autoinflamatorias son trastornos crónicos heterogéneos que se producen como consecuencia de una alteración en la inmunidad innata a diferencia de lo que sucede en las enfermedades autoinmunes. Esto produce un defecto de los inflamomas (oligómeros multiproteicos de las células mieloides) que provoca una respuesta inflamatoria excesiva, regulada por la IL1. Originalmente se distinguían tres tipos principales de EAI: el síndrome de Sweet (dermatosis febril neutrofílica aséptica), el pioderma gangrenoso y la hidradenitis supurada. En las últimas décadas se han añadido varias entidades asociadas a enfermedades vasculares, mutaciones genéticas determinadas, vasculitis, mielodisplasias, trastornos hereditarios o tumores sólidos. La inmunidad innata está representada a nivel celular por neutrófilos, basófilos y eosinófilos, con lo que no es de extrañar que el «marcador histopatológico» principal de las EAI sea el polimorfonuclear neutrófilo, con o sin vasculitis. Estudios recientes

apuntan a que los infiltrados neutrofílicos de las EAI son clonales o pseudo-clonales.

### Comentarios

Interesante artículo de revisión histológica de las diferentes novedades en las biopsias de las diferentes enfermedades sistémicas, haciendo especial hincapié en las enfermedades autoinflamatorias, Still del adulto y la enfermedad relacionada con IgG4. En relación a esta última los autores nos recuerdan que el marcador histopatológico de la ERlgG4 es un infiltrado linfoplasmocitario rico en células plasmáticas IgG4+ junto con una fibrosis de patrón estoriforme. La relación IgG4/IgG debe ser superior al 40% y deben contabilizarse más de 10 células plasmáticas IgG4+ por campo de gran aumento. La fibrosis no suele aparecer hasta que la enfermedad está avanzada y, por lo tanto, su ausencia no excluye el diagnóstico. La otra característica histopatológica frecuente en el cuadro es la flebitis obliterante.

## PÉNFIGO BULLOSO E INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDILPEPTIDASA-4

Magdaleno-Tapia J, Valenzuela-Oñate C, Esteban Hurtado Á, et al. *Actas Dermosifiliogr.* 2019 Dec 18. pii: S0001-7310(19)30365-5. doi: 10.1016/j.ad.2019.07.003.

El penfigoide ampolloso (PA) es la enfermedad ampollosa autoinmune

más frecuente en nuestro medio. Se debe a la presencia de autoanticuerpos circulantes frente a proteínas que conforman los hemidesmosomas de la unión dermoepidérmica (antígenos BP180 y BP230). Clínicamente se producen placas urticariformes intensamente pruriginosas y ampollas tensas afectando a toda la superficie cutánea, con predilección en los pliegues siendo la afectación de mucosas infrecuente. En los últimos años se ha observado la asociación de PA con la administración de antidiabéticos orales de la familia de los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4 (iDPP-4), también conocidos como gliptinas. Los autores hacen un estudio para estimar la prevalencia de iDPP-4 entre los pacientes diagnosticados histológicamente de PA en su Servicio de Dermatología y valorar si existen diferencias en el tiempo de aparición de PA en función del tipo de gliptina empleada.

Dentro de los resultados que comunican los autores destaca que de los 70 pacientes diagnosticados el 50% eran diabéticos y el 88,57% de ellos estaban siendo tratados con un iDPP-4 en el momento del diagnóstico de PA. El iDPP-4 más frecuente era la linagliptina. El tiempo de latencia entre el inicio del tratamiento con iDPP-4 y el diagnóstico de PA fue de 16 meses para la linagliptina y 39 meses para la vildagliptina. El tratamiento con DPP-4i se retiró en el 87% de los pacientes y el 96% de ellos logró una respuesta completa.

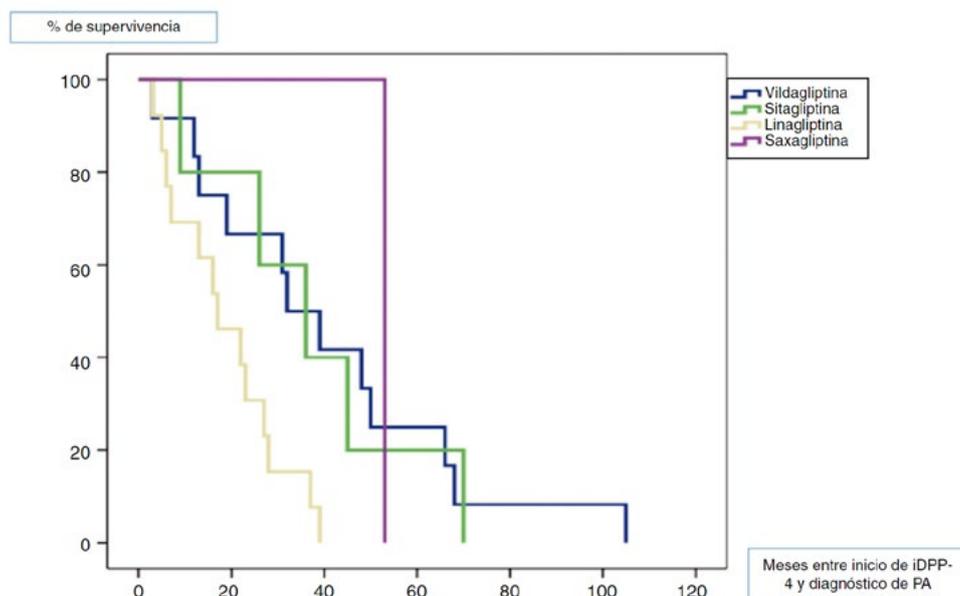
## Comentarios

Los autores encuentran en este estudio pionero en nuestra especialidad una elevada prevalencia de tratamientos con iDPP-4 entre los pacientes diagnosticados de PA. El

patrón de IFD en estos pacientes puede diferir con respecto a los que no se están administrando estos fármacos. El tiempo de latencia desde el inicio del fármaco y la aparición de PA es menor con linaglipti-

na que con el resto de gliptinas de forma significativa. La supresión del tratamiento con iDPP-4 asociado al tratamiento habitual del PA produce respuestas clínicas completas en la práctica totalidad de los pacientes

**Figura 1.** Mediana de tiempo de latencia entre el inicio del iDPP-4 y el diagnóstico de PA.



# MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



Francisco J. García Hernández<sup>1,2</sup>  
 Julio Sánchez Román<sup>1</sup>  
 Rocío González León<sup>1,2</sup>

Grupo de Investigación CTS-279<sup>1</sup>.  
 Servicio de Medicina Interna,  
 Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.<sup>2</sup>

## ¿ALGO NUEVO EN EL TRATAMIENTO DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS?

Glaubitz S, Zeng R, Schmidt J. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2020 Jan 8;12:1759720X19886494.

Se trata de una interesante y meticolosa revisión del tratamiento actual, y previsiones de futuro, para los diferentes tipos de miopatías inflamatorias idiopáticas (MII): dermatomiositis (DM), polimiositis (PM), miopatía necrosante (MN), síndrome anti-sintetasa (SAS), miositis por

cuerpos de inclusión (IBM) y miositis “overlap” (MO), realizado por investigadores del Departamento de Neurología (Grupo de Inmunobiología Muscular) del Centro Médico Universitario de Gotinga (Alemania). Para ello, recogen la información aparecida en PubMed durante los

últimos tres años (aunque incluyen trabajos anteriores cuando no encuentran suficiente información para alguna de las variantes).

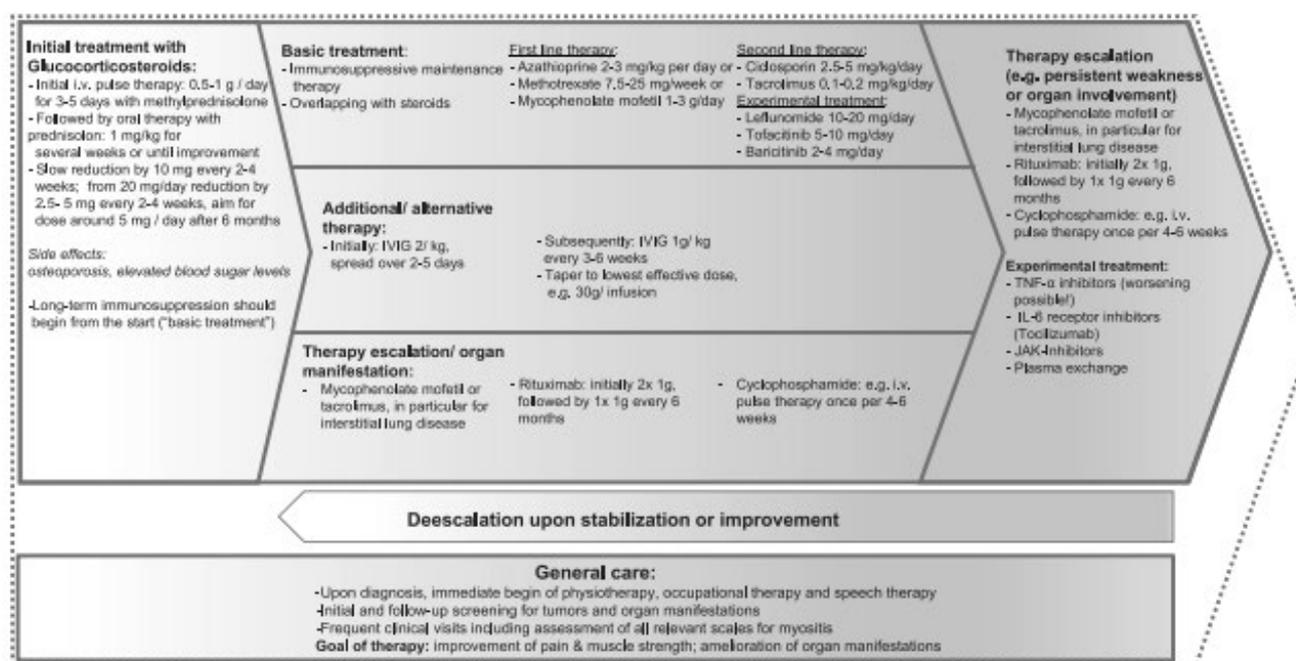
Estudian, detenidamente, la eficacia y los resultados adversos de los fármacos agrupados en diferentes y sucesivas líneas de tratamiento, comenzando con los glucocorticoides (GCC) como elementos básicos. A continuación, los inmunosupresores (IS), como terapia de primera línea: azatioprina, metotrexato y derivados del ácido micofenólico, valorando algunos de los estudios comparativos existentes, matizando indicaciones en situaciones concretas y analizando diferencias en cuanto a eficacia, tolerancia y efectos adversos.

Como fármacos de segunda línea incluyen los anticalcineurínicos (ciclosporina y tacrolimus) remarcando su eficacia en los casos en que se asocia neumopatía intersticial (especialmente tacrolimus), que pueden utilizarse aisladamente o en combinación con los fármacos de primera línea en caso de fracaso de estos últimos. Las inmunoglobulinas (IG) intravenosas (IGIV) constituyen una opción alternativa o

adicional en caso de que los GCC o IS no sean bien tolerados o resulten insuficientes en cuanto a eficacia. Hacen mención especial a la administración, mejor tolerada, de IG por vía subcutánea.

La ciclofosfamida (CYC) generalmente sirve como escalada del tratamiento cuando los IS estándar y la IGIV no son suficientes en casos graves de MII, especialmente con afectación de órganos sistémicos, incluyendo enfermedades pulmonares y cardíacas. Entre los fármacos biológicos, rituximab ha supuesto un importante avance en casos refractarios, como pudimos comprobar nosotros mismos en una amplia serie propia (García-Hernández FJ, Gonzalez-Leon R, Castillo-Palma MJ et al. *Rituximab is effective in the treatment of patients with idiopathic inflammatory myopathy. Clin Exp Rheumatol* 2011; 29:363-4). A continuación, los autores revisan nuevas opciones terapéuticas, actualmente en fase experimental para esta indicación, tales como abatacept, para el que existen evidencias incipientes de eficacia y está en curso un ensayo en fase

III, aleatorizado, doble ciego, que evalúa su eficacia y seguridad [ClinicalTrials. identificador del gobierno: NCT02971683]; su fecha de finalización se estima para junio de 2021. Igual ocurre con toxilizumab: resultados iniciales esperanzadores están pendientes de confirmarse mediante un ensayo controlado de fase II que está en curso [Identificador de ClinicalTrials.gov: NCT02043548]. En la misma situación están anakinra, sifalimumab y diferentes inhibidores de Janus-quinasas (JAKs) como ruxolitinib o tofacitinib. Por último, se analizan las posibilidades terapéuticas en formas de MII muy especialmente resistentes a tratamientos (NM e IBM) con especial mención a anakinra, litio, rapamicina, follistatina, alentuzumab, bimagrumab, arimoclomol... Realmente, aunque se están probando muchos medicamentos para IBM, hasta el momento no se han logrado grandes avances. Pero la gran cantidad de estudios, en curso y planificados, confieren esperanzas de que, como dicen los autores de la revisión, podamos ver algo de luz al final del túnel.



**Figure 1.** Overview of treatment essentials in PM, DM, NM, ASS and OM.

ASS, antisynthetase syndrome; DM, dermatomyositis; IL, interleukin; i.v.; intravenous; IVIg, intravenous immunoglobulin; JAK, Janus kinase; NM, necrotizing myopathy; OM, overlap myositis; PM, polymyositis; TNF $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha.

## Comentarios

El trabajo contiene un gráfico muy útil que sintetiza todo lo dicho hasta ahora. Aunque la calidad de la reproducción que incluimos aquí no es muy buena, pueden estudiarlo con más nitidez en el artículo original, de acceso libre en la red:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6950531/pdf/10.1177\\_1759720X19886494.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6950531/pdf/10.1177_1759720X19886494.pdf)

## EL FINAL DE LA GESTACIÓN EN PACIENTES CON MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Che WI, Hellgren K, Stephansson

O.Rheumatology (Oxford). 2020 Jan 30. pii: kez666. doi: 10.1093/rheumatology/kez666. [Epub ahead of print].

Cuando hablamos de problemas del embarazo y parto en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), siempre pensamos en las pacientes con lupus. Sin embargo, la culminación del embarazo, puede ser también más problemática que en la población general en mujeres con esclerodermia o con miopatías inflamatorias idiopáticas (MII). El objetivo de este trabajo (basado en estudio poblacional) es valorar la evolución final del embarazo en mujeres con MII en relación con el momento del diagnóstico de esta última (es decir, con el diagnóstico de MII establecido antes y después del parto).

El estudio utilizó los registros suecos, a nivel nacional, para identificar todos los nacimientos que ocurrieron entre 1973 y 2016 entre las mujeres diagnosticadas de MII entre 1998 y 2016 comparándolos con los de mujeres sin miopatía.

Los nacimientos se clasificaron según el estado de la madre en el momento del parto: nacimiento post-MII (n= 68); nacimiento 1-3 años antes de la MII (n=23);

nacimiento > 3 años antes de la MII (n=710) y no expuesto a MII (n=4101). Se utilizaron modelos de regresión multivariante para estimar los riesgos relativos, por separado, de resultados adversos del embarazo tanto en nacimientos posteriores al desarrollo de MII como en nacimientos previos a la MII, en comparación con los observados en el grupo control (sin MII).

Se comprobó que los nacimientos posteriores al desarrollo de MII tenían un mayor riesgo de cesárea [riesgo relativo ajustado (RRA) = 1.98; IC 95%: 1.08, 3.64], parto prematuro (RRA=3.35; IC 95%: 1.28, 8.73) y bajo peso al nacer (ARR=5.69; IC 95%: 1.84, 17.55) en comparación con los acaecido en pacientes sin MII. También se constataron frecuencias más altas de cesárea y parto instrumental en los ocurridos entre 1 y 3 años antes del desarrollo de MII en las madres (en comparación con el grupo control).

## Comentarios

Las mujeres que dieron a luz después del diagnóstico de MII tenían mayores riesgos de cesárea, parto prematuro y bajo peso al nacer. Estos resultados subrayan la importancia de una atención especial y una la vigilancia más estrecha de las mujeres embarazadas con MII. Aunque no es el objetivo del trabajo, los autores analizan cuáles pueden ser las razones fisiopatológicas que justifican estos hechos basándose en publicaciones previas.

Muy interesante es que las frecuencias más altas de cesárea y de parto instrumental, en nacimientos previos al diagnóstico de MII, resaltan la necesidad de investigaciones futuras sobre la influencia de las características subclínicas de la MII (por ejemplo, en mujeres asintomáticas en las que se han detectado por una u otra razón anticuerpos relacionados con miositis) con respecto a futuros embarazos.

El trabajo original es accesible en: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez666>

## REIVINDICACION DEL NEUTRÓFILO Y MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Seto NL, Torres-Ruiz JJ, Carmona-Rivera C et al..JCI Insight. 2020 Jan 16. pii: 134189. doi: 10.1172/jci.insight.134189. [Epub ahead of print].

Hasta hace muy poco tiempo, como culpables del desarrollo de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) siempre acusábamos a **dos villanos** principales: el linfocito B y el linfocito T. En 2004, Brinkmann y colaboradores describieron que la activación del neutrófilo no sólo puede desencadenar la fagocitosis de microorganismos invasores sino también la liberación de estructuras extracelulares similares a una red llamadas “trampas extracelulares de neutrófilos” o NET (*neutrophil extracellular traps*). Estas redes están constituidas por la cromatina nuclear (ADN + histonas), proteínas de los gránulos de los neutrófilos y proteínas citoplasmáticas. Las NETs actuarían como una red de contención de la infección y mediarían la destrucción extracelular de los patógenos gracias a su alta concentración de sustancias antimicrobianas. A pesar de la relevancia de la NETosis en la defensa antiinfecciosa, las NETs representan un arma de doble filo ya que sus proteasas podrían ocasionar extenso daño tisular y porque constituyen una rica fuente de autoantígenos que podrían desencadenar fenómenos autoinmunes. Se ha comprobado la importancia de estos hechos en pacientes con artritis reumatoide (ver la ponencia de Pérez Sánchez al IX Congreso de AADEA, en 1918 “Netosis en Artritis Reumatoide y Respuesta Terapéutica”, recogida en nuestra web), con lupus eritematoso o con vasculitis (*Berthelot JM, Le Goff B, Neel A et al.NETosis: At the crossroads of rheumatoid arthritis, lupus, and vasculitis. Joint Bone Spine 2017;84:255-62*). Por el contrario, la responsabilidad del neutrófilo, a través de estas “trampas extracelulares” en el desarrollo

de miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) es aún poco conocida.

Este interesante estudio multicéntrico, con participación española, se orientó a valorar si el subconjunto de neutrófilos patógenos (granulocitos de baja densidad, GBD, que poseen una intensa capacidad para formar NETs inmunogénicas) y las NET se elevaban en los pacientes con distintas variantes de MII, si se correlacionaban con la presentación clínica y con la presencia de anticuerpos específicos de miositis (AEM), y cuál era su efecto sobre los mioblastos esqueléticos y los miotubos.

Observaron que, tanto los GBD circulantes como los complejos NET, estaban aumentados en los pacientes con MII y que, los primeros, presentaban una capacidad incrementada para formar redes. GBD y NET se correlacionaron po-

sitivamente con la actividad de la enfermedad, el incremento de enzimas musculares y el daño muscular, cutáneo y extramuscular (aunque de forma no homogénea entre las distintas variantes de MII, como se detalla en el artículo). La correlación con los distintos tratamientos era escasa (con excepciones que se comentan). La positividad de los AEM anti-MDA5 se correlacionó con las NET circulantes y tisulares e incrementaron la formación de NET (lo que indica que los neutrófilos pueden jugar un importante papel en la fibrosis pulmonar, frecuentemente asociada a este anticuerpo en las MII). En el músculo de los pacientes se comprobó un incremento de expresión génica de los neutrófilos, que se asoció a una mayor intensidad lesional, y una mayor expresión génica de

interferón tisular. Las NETs, en las MII, disminuyeron la viabilidad de los miotubos de forma dependiente de histona citrulinada.

### Comentarios

Concluyen por tanto los autores que la disregulación de las vías de los neutrófilos (el “tercer villano”, junto a linfocitos B y T) puede desempeñar un importante papel patógeno en las MII a través de su capacidad para dañar directamente las células musculares y otros tejidos asociados. Lo que exponemos aquí es tan solo un resumen de los complejos resultados observados (diferentes en unas y otras variantes de MII). Recomendamos vivamente la lectura detenida del trabajo. Su obtención es libre en:

<https://doi.org/10.1172/jci.insight.134189>.

# HIPERTENSIÓN PULMONAR



Francisco J. García Hernández<sup>1,2</sup>  
Julio Sánchez Román<sup>1</sup>  
Rocío González León<sup>1,2</sup>

Grupo de Investigación CTS-279<sup>1</sup>.  
Servicio de Medicina Interna,  
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.<sup>2</sup>

## PROSTACICLINA A EXAMEN EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Barnes H, Yeoh HL, Fothergill T et al.  
Cochrane Database of Systematic Reviews  
2019, Issue 5. Art. No.: CD012785.

Va a hacer ya 24 años (quien lo diría) desde la aparición del trabajo de la doctora Robyn Barst y colaboradores en que se demostraba, por primera vez, la eficacia de un

derivado sintético de la prostaciclina (PCC), epoprostenol, en perfusión endovenosa continua (e.v.c.) mediante catéter, para la mejoría de los parámetros hemodinámicos, capacidad de ejercicio y disminución de la mortalidad en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP). La Cochrane Library nos ofrece una extensa y profunda revisión cuyos objetivos son determinar la eficacia y seguridad de la PCC, sus análogos (por vía e.v.c., oral, subcu-

tánea o inhalada) y de los agonistas de sus receptores, en el tratamiento de la HAP en adultos y niños.

Recolectaron para ello la información aparecida en las bases de datos CENTRAL (Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados), MEDLINE y EMBASE hasta el 16 de septiembre de 2018 (artículos de revisión, ensayos clínicos, registros y listas de referencias de artículos recuperados) que incluyera ensayos controlados (EC) aleatorios que

compararan PCC, análogos de PCC o agonistas de sus receptores, con placebo u otra alternativa empleada durante al menos 6 semanas. Se seleccionaron 17 ensayos con un total de 3765 pacientes. La mayoría de los estudios duraron 12 semanas (algunos hasta 52). Los resultados más importantes, en forma resumida, fueron: en cuanto a derivados de PCC, en cuatro de los ensayos la medicación se administró por v.e.c. y en uno por vía subcutánea. En cinco, los medicamentos se inhalaban a través de un nebulizador y en otros cinco se administraron por vía oral. En otros dos estudios, (1199 participantes) que se analizaron por separado, ya que no se estableció comparación con prostaciclina, los pacientes se trataron con selexipag (agonista del receptor de PCC).

Los pacientes tratados por vía e.v.c. mostraron una mejor supervivencia (SV), un mejor resultado en la prueba de la marcha de seis minutos (PM6M), y mayor mejoría de la clase funcional (CF) y de la función cardíaca (FC) que los no tratados.

Los resultados fueron menos satisfactorios para los que recibieron PCCs orales, inhaladas o subcutáneas; no estaba claro si alcanzaron además una mejor SV. Con la forma inhalada mejoró la CF, y la PM6M y hubo alguna evidencia de mejoría de la FC. Por el contrario era muy dudoso que en los tratados por vía oral mejorara la CF ni la FC y la mejoría en la PM6M, con ellos, fue muy escasa.

Aunque se encontró una superioridad en la respuesta clínica para la administración e.v.c., el inconveniente más importante fue el riesgo de infecciones intravenosas relacionadas con la línea de infusión. Además, casi todos los pacientes, con cualquier forma de tratamiento, tienen importantes efectos secundarios adversos (ESA) incluidos enrojecimiento facial, cefalea, dolor mandibular o en extremidades, diarrea, afeción en el tracto respiratorio superior, náuseas y vómitos.

Los tratados con selexipag tuvieron un menor empeoramiento clínico y una pequeña mejoría en la PM6M en comparación con los

tratados con placebo. También ellos tuvieron mayor riesgo de ESA (enrojecimiento, dolor mandibular y de extremidades, diarrea, náuseas y vómitos).

### Comentarios

Los autores del trabajo concluyen que su revisión demuestra un beneficio clínico y estadístico para la PCC e.v.c. (en comparación con el control): mejoría de la CF, PM6M, mortalidad y FC pero a cambio de ESA importantes. Opinan que esto último puede estar sobreestimado debido a la inclusión de estudios pequeños, cortos o abiertos. Hubo un beneficio clínico estadístico pequeño para CF y FC con PCC inhalada con efecto incierto para la mortalidad. El efecto de las PCC orales es menor. Selexipag demostró menos empeoramiento clínico sin impacto perceptible en la SV y aumento de los ESA; el efecto en otros resultados es menos seguro. Como afirman, los datos de registros, en el mundo real, pueden proporcionar más información sobre el efecto clínico que complementa los datos de los ensayos.

Pueden acceder libremente al artículo completo, así como a la extensa documentación complementaria, en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012785.pub2/full>

### DENERVACION TRANSTORÁCICA DE LA ARTERIA PULMONAR COMO TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

(Yuan Huang, Yi-Wei Liu, Hai-Zhou Pan, et al. Transthoracic pulmonary artery denervation for pulmonary arterial hypertension. Sympathetic nerve distribution and pulmonary artery remodelin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39:704-18.)

Con la terapia vasodilatadora no se ha demostrado un descenso significativo de la mortalidad, a largo plazo, en los pacientes con hiperten-

sión arterial pulmonar (HAP). Urge, por ello, investigar otras estrategias que actúen sobre nuevas dianas y que logren frenar la progresión de este proceso.

El objetivo de este trabajo de investigación, de autores japoneses, es dilucidar si la denervación transtorácica de la arteria pulmonar (DNTAP) atenúa la remodelación de la arteria pulmonar (AP), mejora la función del ventrículo derecho (VD) y afecta a los mecanismos subyacentes de la HAP. Así mismo explora la distribución de los nervios simpáticos (NS) alrededor de las APs humanas para establecer una posible traslación al terreno clínico.

Los autores identificaron una abundante inervación simpática en los tejidos adiposo y conjuntivo situados alrededor de los principales troncos y ramificaciones de la AP en ratas Sprague Dawley macho (en las que se había inducido HAP mediante inyección subcutánea de monocrotalina), que también se verificaron en muestras de trasplante de corazón en humanos. Las ratas con HAP se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos: uno sometido a DNTAP real y otro con procedimiento simulado. En el primero, los NS alrededor del tronco de la AP y sus bifurcaciones se eliminaron por completo y con precisión bajo visualización directa. El grupo simulado se sometió a toracotomía sin más.

La hemodinámica, la función del VD y los cambios patológicos en los tejidos de la AP y el VD se valoraron mediante cateterismo cardíaco derecho, resonancia magnética cardíaca y tinción histológica, respectivamente. En comparación con el grupo simulado, en el grupo sometido a DNTAP se observaron presiones arteriales pulmonares medias más bajas, menor remodelación en AP y VD, y mejoría de la función de VD. Además, la DNTAP inhibió la hiperactivación neurohormonal del sistema nervioso simpático y del eje renina-angiotensina-aldosterona y reguló la expresión anormal de receptores de neurohormonas en tejidos locales.

Concluyen por tanto los autores que existen numerosos NS alrededor de los troncos y bifurcaciones

principales de la AP tanto en ratas como en humanos. LA DNTAP completa eliminó con precisión los NS principales alrededor de las AP y atenuó la progresión de la HAP al inhibir la activación excesiva del sistema nervioso simpático y los ejes neurohormona-receptor del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la experimentación animal. La similitud de esta inervación en ratas y humanos, permite, en opinión de los autores, pronosticar la eficacia del procedimiento en patología humana.

### Comentarios

Aconsejamos la lectura detenida de este trabajo en el que se hace hincapié en los aspectos fisiopatológicos y se analizan detenidamente los hallazgos de estudios experimentales previos. Todo ello abre nuevas esperanzas en el tratamiento de la HAP en humanos. Pueden acceder libremente a este trabajo en:

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.118.311992>

de la fisiopatología, y establece comparaciones entre la técnica de denervación de la arteria pulmonar mediante toracotomía y otros métodos menos agresivos (denervación de arterias pulmonares mediante radiofrecuencia a través de cateterización, bloqueo ganglionar cervical o denervación renal) que podrían potenciarse mediante el bloqueo neurohormonal farmacológico del sistema renina-angiotensina y de hormonas presoras (norepinefrina), hiperestimulados a su vez por la hiperactividad simpática comprobada en estos pacientes. El autor valora los pros y los contras de los diferentes métodos: mayor eficacia por denervación definitiva mediante tora-

cotomía frente a mayor probabilidad de fracaso por reinervación cuando se accede por cateterismo; por otra parte considera que la toracotomía comporta un riesgo demasiado alto, en pacientes con HAP, comparada con el procedimiento mediante cateterismo.

Por tanto, estos trabajos abren una vía prometedora complementaria en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar aunque quedan aún muchos aspectos importantes por resolver.

También a este trabajo puede accederse libremente en la red:

<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/ATVBAHA.119.312591>

# NEFROLOGÍA

## MÁS SOBRE DENERVACION TRANSTORÁCICA DE LA ARTERIA PULMONAR. REVISION DEL ESTADO DE CONOCIMIENTO

Takeshi Ogo. Transthoracic pulmonary artery denervation. New insight into autonomic nervous system in pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39:979-981.

Al hilo del comentario anterior, incluimos este editorial, procedente de la misma revista y redactado por el doctor Takeshi Ogo, reconocido experto en circulación pulmonar, Jefe de Cardiología Consultor del National Cerebral and Cardiovascular Center, de Osaka (Japón) y uno de los pioneros en angioplastia pulmonar.

El editorial analiza con profundidad el trabajo de Huang y colaboradores, desde el punto de vista



Adoración Martín Gómez

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

## TRASPLANTE RENAL Y LUPUS: UNA REVISION SISTEMÁTICA

Kim JE Kim YC, Min SI et al. *Lupus* 2020; 0:1-8.

Revisión sistemática en la que se incluyen pacientes trasplantados renales con nefritis lúpica (NL) como enfermedad de base, de 17 estudios retrospectivos de cohortes de 1996 a 2018 (USA, Europa, Australia-Nueva Zelanda, México, Colombia y China, n=7307), y un estudio coreano de los propios autores (n=27). En éste último se revisaron pacientes de 2 centros de referencia terciarios, trasplantados entre 1998 y 2017. En 11/18 estudios, se emparentaron en edad, sexo y tipo

de donante, los pacientes trasplantados lúpicos con los trasplantados por otra patología (controles como diabetes, poliquistosis renal...).

Las variables resultados principales fueron supervivencia del paciente y del injerto (vuelta a diálisis o retrasplante), incluyendo como dato censurado la muerte con injerto funcionante. Las variables secundarias, el rechazo celular o humoral y la aparición de anticuerpos donante específicos (DSA).

Se recogieron variables demográficas (edad, sexo, IMC), clínicas (diabetes, tipo de donante, tipo y duración de diálisis, tratamiento inmunosupresor) y analíticas (compatibilidad ABO y HLA) para la regresión

de Cox y meta-regresión post hoc en la variable principal, y se analizaron las curvas de supervivencia mediante análisis de Kaplan Meier. En el análisis estadístico se utilizó el Propensity Score para homogeneizar la muestra en cuanto a características basales del estudio de los autores. En el metanálisis global, hubo un elevado Índice de heterogeneidad entre estudios (I<sup>2</sup> 71-85% según la variable estudiada).

En el tiempo medio de seguimiento (9.5 años, máx 21), describieron un fallo del injerto de 10.7% en pacientes con NL y de 16% en controles y una mortalidad global del paciente del 3.7% de los pacientes con NL. En términos de Supervivencia del injerto a los 5 años, 96.4% en NL y 95% en No lupus. No hubo diferencias entre los dos grupos grupos en ninguna de las variables de supervivencia analizadas (injerto y paciente), así como en el riesgo de rechazo celular o humoral o DSA [HR 0.62 (0.29–1.30), 2.03 (0.40–10.46) y 0.69 (0.13–3.81), respectivamente]. Ninguna de las variables independientes analizadas resultaron de riesgo/protección para las variables principales en la meta-regresión.

## Comentarios

Confirman de forma consistente por el número de pacientes analizados y en un meta-análisis, que el Trasplante Renal en los pacientes con Nefritis Lúpica como enfermedad de base tiene los mismos resultados en términos de Supervivencia y Rechazo Agudo que en el resto de los pacientes pareados por edad y sexo. No analizan recidiva.

## PLASMAFÉRESIS Y CORTICOIDES EN VASCULTIS ANCA GRAVES

Walsh M, Merket PA, Geh CA, et al, for the PEXIVAS investigators. *New Eng J Med* 2020;382:622-31.

Las vasculitis ANCA son un tipo de enfermedad grave que compromete la vida del paciente, en su mayoría

por la afectación renal y pulmonar. El tratamiento de esta patología ha ido dirigido a reducir la mortalidad pero a costa de efectos secundarios no fácilmente controlables, de manera que en la población anciana con insuficiencia renal, por ejemplo, se vio un aumento de mortalidad precoz por infecciones más que por la propia enfermedad.

La plasmaféresis se recomienda en las guías internacionales como terapia coadyuvante en el tratamiento de inducción de las vasculitis ANCA, dados los resultados de estudios retrospectivos y el mismo estudio MEPEX en pacientes con insuficiencia renal grave, al compararse con corticoides intravenosos para la variable resultado enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) a los 12 meses. Sin embargo, no ha demostrado su eficacia en análisis de supervivencia con la variable mortalidad. Las dosis de corticoides nunca se han estudiado en esta patología.

Comentamos este ensayo clínico en fase III, abierto, multicéntrico, aleatorizado y controlado que compara plasmaféresis si/no añadida a tratamiento de inducción con Ri-

tuximab (RTX) ó Ciclofosfamida (CF) oral/iv (a criterio del investigador local), y dos dosis de corticoides diferentes en pacientes, con Granulomatosis con Poliangeitis o Poliangeitis Microscópica MPO o PR 3, de novo o recaída, que presentaran afectación renal (biopsia ó sedimento activo y proteinuria y FGe <50ml/min) ó hemorragia pulmonar (hemorragia alveolar difusa en radiografía/TAC + ausencia de infiltrados que sugieran infección + broncoscopia/LBA compatible ó hemoptisis ó anemia inexplorada por otra causa ó aumento difuso de DLCO).

El diseño fue factorial 2:2: pacientes con plasmaféresis + dosis estándar de corticoides, plasmaféresis + dosis reducidas de corticoides, No plasmaféresis + dosis estándar de corticoides, y No plasmaféresis + dosis reducida de corticoides.

Se estratificaron los pacientes según edad para análisis posterior de los subgrupos (>60 vs < 60 años), función renal (> 5.6mg/dl vs < 5.6 mg/dl de creatinina), Subtipo de ANCA (MPO vs PR3), hemorragia pulmonar (no hemorragia, severa y no severa) y tratamiento de inducción (CF oral vs CF iv vs RTX).

**Table S3. Dosing for oral Glucocorticoids in the standard and reduced-dose limbs from trial start.**

Week	Standard			Reduced-dose		
	<50 kg	50-75 kg	>75 kg	<50 kg	50-75 kg	>75 kg
	pulse	pulse	pulse	pulse	pulse	pulse
1	50	60	75	50	60	75
2	50	60	75	25	30	40
3-4	40	50	60	20	25	30
5-6	30	40	50	15	20	25
7-8	25	30	40	12.5	15	20
9-10	20	25	30	10	12.5	15
11-12	15	20	25	7.5	10	12.5
13-14	12.5	15	20	6	7.5	10
15-16	10	10	15	5	5	7.5
17-18	10	10	15	5	5	7.5
19-20	7.5	7.5	10	5	5	5
21-22	7.5	7.5	7.5	5	5	5
23-52	5	5	5	5	5	5
>52	Investigators' Local Practice			Investigators' Local Practice		

Todos los pacientes se trataron con pulsos de 6-MP de 1-3 días (1-3 gramos total, a criterio del investigador local), seguido de corticoterapia oral, misma dosis para todos los pacientes durante la primera semana. A partir de la segunda semana, el grupo de dosis reducida descendía aproximadamente un 50%, mientras que en el grupo de dosis estándar, la reducción fue más paulatina y a partir de la tercera semana. Desde la semana 22 a la 52, todos los pacientes ya recibían 5 mg/día. A partir de la 52, a criterio del investigador local. A los 6 meses, la dosis acumulada en el grupo de dosis reducida fue un 60% menos que en el de dosis estándar.

Dosis de Ciclofosfamida: iv=15 mg/kg/pulso (max 1.2g/pulso, al menos 13 semanas y no más de 26 semanas, EULAR), oral= 2 mg/kg/d (max. 200 mg/d). Dosis Rituximab: 375g/m<sup>2</sup> x 4 dosis. Primera dosis en los primeros 14 días y subsecuentes según pauta local y adecuación a plasmaféresis.

La variable resultado principal fue compuesta por muerte de cualquier causa o enfermedad renal crónica avanzada (ERCA), definida como necesidad de tratamiento renal sustitutivo con diálisis (más 12 semanas) o trasplante.

Las variables secundarias fueron: muerte por cualquier causa, ERCA, remisión sostenida (ocurre al menos en los primeros 6 meses de la randomización y dura al menos 12 meses), efectos adversos serios (hospitalización, tratamiento vital, discapacidad), infección grave en el primer año (hospitalización, antibiótico intravenoso o causa de muerte), y calidad de vida relacionada con la salud (SF-36, EQ-5D).

Estadística: se realiza análisis por intención de tratar y por protocolo. Se exige no inferioridad en la comparación de dosis de corticoides. Los efectos secundarios se analizaron al año del reclutamiento.

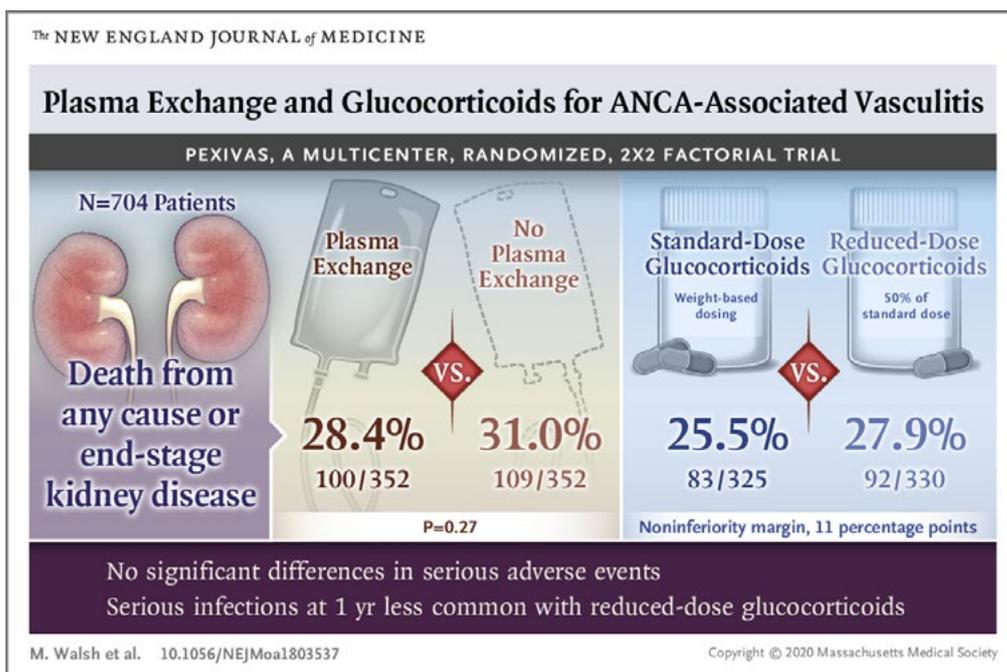
Desde junio 2010 a septiembre 2016 se reclutaron a 704 pacientes de 95 centros de 16 países >15 años. Seguimiento medio 2.9 años. Por protocolo, 338 pacientes se incluyeron en el grupo de plasmaféresis y 322 en el grupo control, 330 en el grupo de dosis reducida de esteroides y 325 en el estándar. Entre las características basales de los pacientes, destaca que un 98% presentaba afectación renal, con una creatinina media de 3.6mg/dl (2.14-5.6); un 30% tenía más de 5.6mg/dl de creatinina y un 20% precisó diálisis en el momento del reclutamiento. Con respecto

a la afectación pulmonar, un 73% no presentó hemorragia, un 18.4% (n=130) leve-moderada (SatO<sub>2</sub> basales >80%) y un 8.6% (n=61) severa (Sat O<sub>2</sub> basales <80% o VM), repartidos por igual entre grupos de tratamiento.

Con respecto a la primera variable resultado principal (muerte y/o ERCA), la alcanzaron un 28% de los pacientes que recibieron plasmaféresis, un 31% de los que no, un 28% de los que recibieron dosis reducida de corticoides y un 25% de los del grupo estándar. No hubo diferencias significativas entre ningún grupo de tratamiento en el análisis principal ni en el de los subgrupos.

Con respecto a las variables resultado secundarias (muerte, ERCA, remisión sostenida y efectos adversos), tampoco hubo diferencias entre plasmaféresis si o no, pero sí hubo con respecto a las infecciones entre las diferentes dosis de corticoides: se presentaron en un 27% en el grupo de dosis reducida vs un 33% en el grupo de dosis estándar (tasa de incidencia 0.69, 95% IC 0.52-0.93).

Un 30% de eventos parece ser suficiente para no infraestimar diferencias entre grupos, al contrario de lo que puede haber ocurrido en estudios previos.



Alegan que los avances en los tratamientos inmunosupresores (CF, RTX) así como los cuidados básicos y nefroprotectores, mejorados a lo largo de los años, pueden ser suficientes como para considerar innecesaria la adición actual de la plasmaféresis en términos de supervivencia global y renal.

Con respecto a los efectos secundarios renales que describen los autores fueron mayores en el grupo de bajas dosis de corticoides (1.84, IC 95% 1.18-2.87, datos no publicados en el original ni en los suplementos), pero al preguntarles directamente (*email*), estiman que no seguían ningún patrón y fueron en tan poco número que no confían en el análisis detallado de esos datos.

En una editorial del mismo número de revista (*Derebail VM, Falk RJ. ANCA-Associated Vasculitis – Refining Therapy with Plasma Exchange and Glucocorticoids. N Engl J Med 2020; 382;7:671-673*) elevan la importancia de no exigir biopsia renal como criterio de inclusión, con lo que se pierde el factor pronóstico que añadiría la histopatología al distinguir entre lesiones agudas y crónicas, y no sólo servirnos de la analítica, y que, por tanto, la plasmaféresis podría ser de utilidad en aquellos casos de lesiones necrotizantes/semilunas. En cuanto a la hemorragia pulmonar, al existir en tan sólo un 30% (a tener en cuenta: 201 pacientes), y que en pacientes con hemorragia hubo una inclinación hacia la plasmaféresis en el análisis de los subgrupos (aunque es preciso decir que de manera no significativa: 0.64, 95% IC 0.33-1.24 para la leve-moderada y 0.67, 95% IC 0.28-1.64 para la severa), estos autores concluyen seguirán usando la plasmaféresis en pacientes con hemorragia alveolar. Con respecto a la dosis de corticoides en el análisis de los subgrupos, detallan una inclinación hacia mejores resultados con la dosis estándar en el grupo de Rituximab que con la Ciclofosfamida, aunque objetivamente no fue significativa aunque no significativa (HR 1.86, IC 95% 0.83-4.14).

## Comentarios

Se trata de un ensayo clínico realizado en centros de referencia y de un gran número de pacientes (691 con insuficiencia renal moderada-severa y 191 con algún grado de hemorragia pulmonar), extrapolable por tanto a la clínica diaria y de escala de JADAD 2, por no ser enmascarado y no detallar las pérdidas de seguimiento, si bien las variables resultado son objetivas y las pérdidas de seguimiento escasas (5 y 4); se analizó además tanto por intención de tratar (352 por grupo) como por protocolo (338 y 322), obteniendo los mismos resultados.

Se determina que la adición de plasmaféresis al tratamiento de inducción con ciclofosfamida o rituximab no añade ningún beneficio en términos de supervivencia renal y/o global. Con respecto a la dosis de corticoides, la dosis definida como menor en este estudio no fue inferior en eficacia en los mismos términos de supervivencia y sí previno efectos secundarios de tipo infeccioso.

## SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS HALLAZGOS HISTOLÓGICOS EN EL DIAGNÓSTICO DE NEFRITIS LÚPICA

Kudose S, Santoriello D, Bombac As, et al. *Clin J Am Nephrol* 2019;14(11):1605-1615.

La última clasificación de la Nefritis Lúpica (NL) fue la de 2003 por la ISN/RPS. En 2012, el grupo SLICC introdujo el criterio anatomopatológico de la biopsia renal como suficiente para el diagnóstico de LES y NL, basándose en el criterio conocido como “full-house”. Pero la especificidad de este criterio es baja, y dada la implicación clínica que supone un diagnóstico de LES y NL, Nefrólogos y nefropatólogos expertos de la Universidad de Columbia, se plantean un estudio que redefina y valide los criterios para definir una biopsia como NL y evitar falsos

negativos y positivos. Se trata de un estudio retrospectivo que usa 300 biopsias diagnosticadas de NL y 560 controles (IgA, Membranosa (AntiPLA 2R+), Pauci-inmune, Membranoproliferativas por inmunocomplejos, C3, Relacionadas con la Infección, NOS, Anti-MBG, Proliferativas monoclonales, Fibrilares y C1q), todas consecutivas, como cohortes de derivación. Como cohorte de validación, 219 biopsias (75 NL y 144 resto de patologías arriba descritas). Todas se analizaron por microscopía óptica, inmunofluorescencia (IF) y electrónica (ME). Se revisaron varios criterios: Dominancia/codominancia de IgG, ANA +, Depósitos mesangiales, subendoteliales, subepiteliales por separado, Combinación de depósitos subendoteliales + subepiteliales, C1 q intenso (definido como  $\geq 2$ ), Inclusiones tubuloreticulares, Full-House, y Depósitos extraglomerulares.

Para determinar la sensibilidad (S) y especificidad (E) con el área bajo la curva para el diagnóstico de NL vs Nefritis No Lúpica, se utilizaron finalmente los últimos 5 criterios arriba descritos en negrita. La sensibilidad desciende de 0.98 a 0.37 y la especificidad aumenta de 0.64 a 0.99 según se van sumando criterios, de manera que si sólo se presenta uno, la S es del 0.98 y E 0.64, y si se presentan los 5, la S de 0.37 y E 0.99, TABLA 1. De las biopsias que no eran NL (“Lupus-Like”), un 5% (27/560) presentaron al menos 3/5 criterios, de las que 10/27 se pensaron redefinir como NL y otras 8/27 presentaban elevada sospecha (“Formas Frustradas de NL”). Un 8% (24/300) de las biopsias de NL presentaban sólo 2 o 3 criterios, y coincidían con IA muy bajos, IC muy elevados o escasos depósitos.

De la misma forma, para diferenciar NL tipo V pura con GN membranas AntiPLA 2R+ no Lúpica, sólo se precisaron 2/5 criterios para alcanzar una E de 0.98.

## Comentarios

En conclusión, presentan un interesante modelo de validación anatomopatológico para confirmar

una biopsia como Nefritis Lúpica o descartarla en caso contrario. Existen excepciones en las que la clínica debe actuar para evitar errores

diagnósticos. La única limitación a la hora de extrapolar este modelo a la clínica habitual es la no disponibilidad en todos los centros de ME

para definir las inclusiones tubuloreticulares o confirmar, en caso de duda con la IF, la localización de los depósitos.

### Sensitivity and Specificity of Pathologic Findings to Diagnose Lupus Nephritis



COLUMBIA UNIVERSITY Renal Pathology Laboratory	Kidney biopsies Jan 2016 – Dec 2017	Lupus nephritis n = 300	Non-Lupus GN n = 560	Characteristic features of lupus nephritis		Number of features present	Sensitivity	Specificity
					Intense C1q staining	≥ any 1 out of 5	0.98	0.64
					"Full-house" staining	≥ any 2 out of 5	0.92	0.89
					Extraglomerular deposits	≥ any 3 out of 5	0.80	0.95
					Subendothelial & subepithelial deposits	≥ any 4 out of 5	0.66	0.98
					Tubuloreticular inclusions	All 5	0.37	0.99

**Conclusions:** Consistency of pathologic features can distinguish lupus nephritis from non-lupus glomerulonephritis with high specificity and varying sensitivity. These findings may help define " biopsy-confirmed lupus nephritis" for purposes of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) "gold standard" biopsy criteria. Even with stringent criteria, however, the absence of non-lupus glomerulonephritis may exhibit characteristic features of lupus nephritis.

Satoru Fudose, Dominick Santoro, Andrew S. Bomback, M. Barry Stokes, Vivette G. D'Agati, and Glen S. Markovitz. *Sensitivity and Specificity of Pathologic Findings to Diagnose Lupus Nephritis*. CJASN doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.00050119>. Visual Abstract by Edgar Lerma, MD, FACP, FASN

# SARCOIDOSIS



**Carlos Romero**  
Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémica.  
Hospital Regional Carlos Haya. Málaga.

## ATENCIÓN INTEGRAL A LOS PACIENTES CON SARCOIDOSIS

Moor CC, Kahlmann V, Culver DA, Wijnsbeek MS. J Clin Med. 2020 Feb 1;9(2)

Debido a la heterogeneidad y al curso variable de la sarcoidosis se precisa realizar una atención integral y

multidisciplinar. Se resumen aquí los conocimientos más recientes sobre diferentes aspectos en la atención clínica y proponen el "modelo ABCDE", una adaptación de la versión en enfermedades intersticiales de pulmón. Además de referirse al tratamiento farmacológico, se incluyen otras medidas de apoyo, el alivio sintomático y mejorar la calidad de vida.

El modelo ABCDE se baja en:  
A. **Asses o evaluación.** Valora los síntomas y afectación orgánica, ya sea al diagnóstico y durante la enfermedad, el impacto en la calidad de vida, los efectos secundarios de los tratamientos y el conocimiento de los deseos del pacientes buscando la toma de decisiones compartidas.

- B. *Backing*, o **apoyo** al paciente mediante una educación sanitaria, automanejo en el control sintomático, contacto con asociaciones de pacientes y soporte psicológico.
- C. *Complaints and Comorbidities* o **alivio sintomático**, destinado al control con medidas farmacológicas o no de los síntomas más comunes relacionados con la sarcoidosis.
- D. *Diseases modifying treatment* o **fármacos modificadores de enfermedad** (FAME). Establece que tratamiento usar sólo en los casos indicados que es en aquellas situaciones en las que el tratamiento con FAME prevenga el daño y mejore la calidad de vida. Basado en las guías clínicas vigentes, el principal tratamiento siguen siendo los glucocorticoides, advirtiendo que principalmente se basa en opiniones de expertos, con escasos estudios observacionales o ensayos clínicos de baja calidad. Como fármacos de segunda línea están el metotrexato, azatioprina, micofenolato, leflunomida, hidroxicloroquina (especialmente en caso de afectación cutánea o hipercalcemia). En casos refractarios se podría valorar uso de antiTNF, el uso de nintedanib para fibrosis pulmonar. Está en evaluación actual los inhibidores del JAK como nueva vía terapéutica.
- E. *Extrapulmonary specialist* o **valoración multidisciplinar**, dada la naturaleza multisistémica de la enfermedad, sin olvidar el papel de la enfermería o terapeutas ocupacionales.

### Comentarios

Parece una revisión interesante para el abordaje de una enfermedad tan heterogénea como la sarcoidosis. Está escrita desde el punto de vista de la especialidad de neumología y se aboga por un abordaje multidisciplinar. Esto precisamente es lo que se insiste desde hace tiempo desde la medicina interna y las unidades de enfermedades autoinmunes. Por otra parte aborda otros aspectos interesantes como son el tratamiento

sintomático actualizado, la valoración de la calidad de vida, las preferencias del paciente y la toma de decisiones compartidas.

### VALOR PRONÓSTICA DE DIFERENTES BIOMARCADORES DE SARCOIDOSIS: QUITOTRIOSIDASA, ECA, LISOZIMA Y KL-6

Bergantini L et al. Dis Markers. 2019 Mar 3;2019

En este estudio se comparan diferentes biomarcadores en plasma de 74 pacientes con sarcoidosis frente a una población sana. Se trata de pacientes con sarcoidosis crónica, con al menos dos años de evolución, y afectación persistente (no incluye a síndrome de Löfgren o enfermedad autolimitada). Los biomarcadores empleados son quitotriosidasa, la enzima convertidora de angiotensina (ECA), lisozima y KL-6.

La quitotriosidasa es un biomarcador secretado por macrófagos y neutrófilos activados que interviene en la hidrólisis y degradación de la quitina y otros sustratos parecidos. Se ha detectado un aumento de sus concentraciones en el lavado broncoalveolar de pacientes con sarcoidosis activa mostrando una correlación con los estadios radiológicos. La ECA, usado actualmente en la clínica, tiene una utilidad diagnóstica y pronóstica limitada por su baja sensibilidad y especificidad. Se eleva en otras enfermedades granulomatosas como silicosis o beriliosis, en hipertiroidismo o la diabetes. La lisozima, producida también por macrófagos y células epiteliales, se considera más como un indicador pronóstico que diagnósticos, con una especificidad muy limitada (también elevada en tuberculosis y pneumoconiosis). La KL-6 (proteína de Krebs von den Lungen-6) es una proteína derivada de la ECA y se eleva en varias enfermedades pulmonares intersticiales, incluyendo la fibrosis pulmonar idiopática y la sarcoidosis.

La KL-6 se correlaciona en la sarcoidosis con la actividad de la ECA y se incrementa principalmente en los pacientes en estadio 2 y 3.

Este estudio busca la correlación con fenotipos específicos según sea su presentación clínica y localización. Se comparan con los valores obtenidos en 25 voluntarios sanos de edad similar sin antecedentes patológicos ni consumo de tóxicos.

El 36 % de los pacientes eran varones con una edad media de 44 años. Todos los pacientes presentaban enfermedad pulmonar, 7 pacientes estadio 1, 33 estadio 2, 12 estadio 3 y 22 estadio 4. El 62 % de los pacientes se encontraban en tratamiento esteroideo con una dosis de  $7.07 \pm 9.64$  mg/día.

Como resultado la concentración de KL-6 estaba significativamente elevada en pacientes con fibrosis pulmonar con una correlación con DLCO e índices compuesto fisiológicos, mostrando una mayor sensibilidad. Los niveles de quitotriosidasa se mostraron significativamente más elevados en pacientes con afectación extrapulmonar, especialmente en pacientes con afectación abdominal o hepatoesplénica, pero sus niveles no se asocian a una mayor severidad de la afectación pulmonar.

### Comentarios

Este estudio abre nuevas posibilidades para el uso de biomarcadores en pacientes con sarcoidosis. Actualmente en la clínica solo se emplea la ECA, con poca utilidad para el diagnóstico y tratamiento. Se trataría además de emplear diferentes biomarcador en función del fenotipo de enfermedad, en este caso de KL-6 para afectación pulmonar con fibrosis, y quitotriosidasa para afectación hepatoesplénica. Sería interesante conocer el comportamiento de esta última en pacientes con afectación extratorácica exclusiva. Sin embargo los niveles de quitotriosidasa se mantienen a pesar de los esteroides lo que podría limitar su utilidad como indicador de respuesta. Hasta la aparición de nuevos estudios y su generalización, continuaremos con la *ars medica*.

# ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS



Juan González Moreno  
Inés Losada López

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

## ANAKINRA PARA PERICARDITIS CORTICODPENDIENTES Y RESISTENTES A COLCHICINA: EL ESTUDIO IRAP (REGISTRO INTERNACIONAL DE ANAKINRA PARA PERICARDITIS

Imazio M, Andreis A, De Ferrari GM, et al. Eur J Prev Cardiol. 2019 Oct 15. PMID: 31610707

La pericarditis recurrente (PR) afecta hasta a un 30% de los pacientes después del primer episodio de pericarditis. La patogénesis no es del todo conocida, pero se piensa que puede existir un exceso de respuesta autoinmune/autoinflamatoria. Es por ello que se realiza este estudio internacional, que consiste en un registro multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de anakinra en un escenario real de pacientes con PR refractaria. Se incluyeron pacientes con PR cortico-dependientes y refractarios a colchicina, definido como un primer episodio de pericarditis seguido de al menos 2 episodios más de recurrencia a pesar de tratamiento médico completo según guías clínicas (AINE, colchicina y/o corticoides). Se incluyeron en total 224 pacientes que fueron tratados con anakinra. La media de edad fue de 46 años, 63% mujeres y en 75% la PR fue idiopática. La mediana de duración de la enfermedad fue de 17 meses. Después de 6 meses de

tratamiento con anakinra, la recurrencia de la pericarditis se redujo a 1/6 (2,33-0,99) por paciente y año con respecto a antes del inicio del tratamiento con anakinra. Además las visitas a Urgencias también disminuyeron 1/11 (1,08-0,10 por paciente y año) y las hospitalizaciones a 1/7 (0,99-0,13 por pacientes y año). A tener en cuenta además que la necesidad de corticoides también se redujo de forma estadísticamente significativa de 80-27% pacientes. En cuanto a la seguridad, se puede afirmar que es un fármaco seguro en este escenario, reportándose únicamente eventos adversos leves, que sólo en un 3% obligaron a su discontinuación. El tratamiento a dosis completas durante 3 meses y su retirada de forma gradual también durante 3 meses se relacionó con menor riesgo de recurrencia.

### Comentarios

Se trata de un registro internacional, en el que se demuestra la eficacia y seguridad de un inhibidor de la IL-1 (anakinra) en PR. A pesar de que son pocos pacientes y se trata de un estudio retrospectivo, se abre una nueva diana terapéutica para el tratamiento de pacientes de difícil manejo con PR. Además favorece el descenso del tratamiento corticoide, objetivo primordial en el manejo de todos nuestros pacientes. Sin embargo, ensayos clínicos aleatorizados serían necesarios para poder confirmar su eficacia y seguridad.

## REEVALUANDO EL PAPEL DE LA FERRITINA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA (HLH) SECUNDARIA DEL ADULTO

Naymagon L, Tremblay D, Mascarenhas J. Eur J Haematol. 2020 Apr;104(4):344-351. Naymagon L et al. Eur J Haematol. 2020

A pesar de las diferencias con su forma primaria, habitualmente el diagnóstico y tratamiento del HLH secundario se basa en la experiencia descrita en la edad pediátrica. Así, se acepta que los criterios diagnósticos deriven de los criterios de inclusión de un ensayo clínico pediátrico (HLH 2004). En el análisis de la utilidad de estos criterios en la población adulta, se ha hecho especial hincapié en la valor de la ferritina. Aunque en estudios previos valores de hasta 50000 ng/ml hayan demostrado una falta de especificidad para HLH, elevaciones extremas de ferritina en el contexto de enfermedad crítica suele ser la base para considerar HLH por los clínicos.

En este trabajo se hace una revisión retrospectiva en un centro de los pacientes adultos con ferritina > 5000 ng/ml (el umbral referido en los criterios HLH-2004) para ver la relación con un posible diagnóstico de HLH (usando los criterios HLH-2004).

En el trabajo se encontraron 1055 pacientes con al menos una determinación de ferritina > 5000 ng/ml, que se solicitó principalmente para estudio de anemia (29%), inflamación (24%), H sospecha de HLH (23%), estudio de sobrecarga de hierro (11%) y sin causa conocida (8%).

Las principales causas de hiperferritinemia fueron sepsis (33%), neoplasia hematológica (29%), daño renal (24%), daño hepático (18%), sobrecarga de hierro (15%) y neoplasia metastásica (12%). El diagnóstico de HLH se realizó en 69 pacientes (7%). La frecuencia de HLH aumentó con los niveles de ferritina siendo de 6.5% en niveles > 5000 ng/ml, 56% en niveles > 80000 ng/ml y 86% en niveles > 160000 ng/ml. El "cutoff" óptimo calculado fue el de 16000

ng/ml, el cual mostraba una sensibilidad de 79.4%, una especificidad de 79.2%, un valor predictivo negativo de 98.2% (un buen marcador para descartar la enfermedad) y un valor predictivo de 20.9%.

Analizando el grupo con diagnóstico de HLH, los pacientes tenían una media de edad de 48 años y los niveles medios de ferritina fueron 70398 ng/ml. Solo 1 paciente tenía niveles de ferritina < 5000 ng/ml. Todos fueron casos de HLH secundaria, principalmente por neoplasia hematológica, infecciones y enfermedades autoinmunes.

### Comentarios

En este trabajo los autores muestran de nuevo que la ferritina es un marcador inespecífico de inflamación,

aunque sea muy frecuentemente utilizado por los clínicos a la hora de sospechar HLH. Sin embargo, ante niveles extremos de ferritina, el diagnóstico de HLH es más probable. Señalan que los niveles utilizados en los criterios diagnósticos podrían ser demasiado bajos vista la experiencia publicada por ellos y por otros autores previamente en casos de HLH secundario en adultos. Además, el uso de ferritina como marcador único de diagnóstico carece de utilidad, siendo su uso más útil para descartar el síndrome.

El HLH precisa un alto índice de sospecha y a los clínicos nos suele alertar niveles altos de ferritina, si bien, dada su baja especificidad, hay que considerar otras posibilidades diagnósticas.

# INMUNOLOGÍA



Francisco Javier Muñoz Vico

Servicio de Inmunología. Hospital Torrecárdenas. Almería

## NIVELES ELEVADOS DE AND MITOCONDRIAL Y CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE PROGRESIVA

Nasi M et al. *Journal of Neuroimmunology* 338 (2020) 577107. doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.577107

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante crónica del sistema nervioso central con un curso clínico heterogéneo, y en la que es muy importante la neurodegeneración. Cada vez hay más

evidencia del papel que juegan ciertas moléculas, ubicadas normalmente en el interior de las células, que contienen patrones moleculares asociados a daño (DAMPs), y que activan el sistema inmune innato, induciendo una respuesta proinflamatoria estéril, cuando salen al entorno extracelular, por muerte o daño celular.

La HMGB1 (proteína no histónica que une DNA y funciona como estabilizador de nucleosoma y regulador transcripcional) sería una de estas moléculas, que juega un papel en la EM; asimismo se han observado asociaciones entre DAMPs presentes en el ADN mito-

condrial (mtDNA) y progresión de EM. Estos DAMP podrían inducir la producción de mediadores proinflamatorios que disparan y mantienen el ambiente inflamatorio, alterando el equilibrio fisiológico en la red de citoquinas.

Los autores se han propuesto investigar la contribución del HMBG1, mtDNA circulante y citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa-TNF $\alpha$ , interleuquina 1 beta-IL1 $\beta$ , IL6, IL8 e interferón gamma-IFN $\gamma$ ) a la inflamación y neurodegeneración en formas progresivas de EM, y valorar su correlación con la progresión clínica de la enfermedad. Para ello han medi-

do dichos parámetros en muestras plasmáticas de 38 pacientes con forma secundaria progresiva (SP), 35 con forma primaria progresiva (PP), sin infecciones concomitantes y sin tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador y 42 controles (CTR) sin enfermedades autoinmunes o tratamiento con inmunosupresores. Los enfermos fueron evaluados clínicamente mediante el score MSSS. También se analizaron las interacciones entre las citoquinas expresadas diferencialmente entre enfermos y controles mediante el programa STRING.

Los niveles de mtDNA libre fueron superiores en los enfermos SP que los PP y controles. La concentración de HMBG1 fue similar en los tres grupos, pero la de TNF- $\alpha$  e IL8 fueron superiores en el grupo PP respecto a CTR y SP, mientras que los enfermos tenían niveles superiores de IL-6 e IL-1 $\beta$  en relación a los controles. En los PP, la concentración de TNF $\alpha$  era correlativa con MSSS. El análisis por STRING reveló conexiones entre las citoquinas sobrerreguladas y resaltó la relevancia de TNF $\alpha$ , ya que se situaba en el centro de la red de conexiones.

### Comentarios

Estos datos sugieren que el incremento de niveles plasmáticos de mtDNA en sinergia con un desequilibrio en la red de citoquinas proinflamatorias probablemente modulan la actividad y progresión de las formas progresivas de la EM, contribuyendo al estado inflamatorio sistémico de estos enfermos.

El mtDNA plasmático libre puede ser resultado de destrucción de tejido nervioso asociado a la enfermedad, o bien proceder de leucocitos. Su nivel plasmático puede reflejar actividad inflamatoria temprana, aunque el hecho de que esté incrementado sólo en formas progresivas secundarias sugiere que su implicación en la inflamación es secundaria y se asociaría más bien a cronificación. En este sentido se evidencian diferencias en la activación de algunos componentes inflamatorios entre am-

bas formas progresivas de EM, que justificarían al menos en parte su diferente curso clínico, aunque se considere que ambos fenotipos se solapan clínicamente.

Comprender las moléculas y mecanismos que disparan y mantienen la inflamación en EM es importante para identificar nuevas dianas terapéuticas. En este caso los datos sugieren la posibilidad de desarrollar agentes cuyas dianas sean citoquinas o sus receptores como terapias novedosas en EM.

## LAS PERTURBACIONES EN LA MICROBIOTA ORAL ESTÁN RELACIONADOS CON UN ALTO RIESGO PARA ARTRITIS REUMATOIDE

Tong Y et al. Front Cell Infect Microbiol. 2020 Jan 22;9:475. doi: 10.3389/fcimb.2019.00475

Recientemente se ha observado la presencia de inflamación sistémica (elevación de citoquinas, quimiocinas y reactantes de fase aguda) y fenómenos autoinmunes (autoanticuerpos -Aac- circulantes) en la fase preclínica de la artritis reumatoide (AR). Los anticuerpos antipeptido citrulinado (AAPC) son muy específicos de AR, son detectables precozmente y predicen una rápida progresión hacia AR (30% en un año).

Existen evidencias de que la disbiosis en mucosas (sobre todo oral) contribuye a la patogenia de la AR en sus primeras fases y constituye un factor de riesgo *Porphyromonas gingivalis*, un patógeno periodontal, puede producir peptidilarginine deiminasa que citrulina antígenos y anticuerpos frente a este microorganismo se correlacionan positivamente con la presencia de AAPC. *P. Gingivalis* y *Prevotella nigrescens* agravan artritis inducida por colágeno en ratones.

Ya que se conoce poco sobre el status del microbioma en las fases iniciales de la AR, los autores com-

probaron si el microbioma oral exhibe diferente taxonomía en individuos con alto riesgo de AR.

Se recogieron 79 muestras de saliva distribuidas del siguiente modo: a) 29 individuos en alto riesgo (HR, definido como AAPC+ sin artritis), b) 27 pacientes con AR (diagnosticados según criterios de ACR, excluyendo aquellos en tratamiento con agentes biológicos), y c) 23 controles sanos (CS). Se examinó el microbioma salivar secuenciando RNA ribosoma 16S y se analizó la correlación entre la abundancia relativa de géneros bacterianos con concentraciones séricas de AAPC, parámetros de actividad clínica (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación, DAS28) y curso de la enfermedad.

El cociente *Firmicutes/Proteobacteria Actinobacteria* y *Patescibacteria* aumentan gradualmente desde CS, HR hasta AR. Aparecen cambios característicos en HR: la riqueza y diversidad microbianas está reducida comparando con CS y AR, aumenta *Rothia* y *Porphyromonas* y disminuye *Filifactor*. *Actinomyces*, *Prevotella-6* y *Selenomonas-3* están enriquecidos en AR y HR, mientras que *Neisseria*, *Defluviitaleaceae\_UCG-011*, *Haemophilus*, *Parvomonas* y *Eubacterium yurii* están disminuidos. Contrariamente a la hipótesis inicial no hay diferencia significativa en la asociación a la presencia de Aac ni en la abundancia relativa de *P. gingivalis* en los grupos AR y HR, sino que está reducida en el grupo HR, aunque la prevalencia de periodontitis fue similar a la que aparece en CS. En pacientes con AR ningún género se correlaciona con el curso de la enfermedad, lo que indica la existencia de una comunidad bacteriana estable.

En HR, los AAPC se correlacionan positivamente con la abundancia relativa de *Eubacterium nodatum*, *Peptostreptococcus*, *Tannerella*, y *Absconditabacteriales\_SR1*, mientras que se asocian inversamente con *Haemophilus* and *Neisseria*. En cambio, en el grupo AR, sólo la abundancia relativa de *Absconditabacteriales\_SR1* (y otros géneros) se asocia positivamente con títulos de AAPC.

Con estos resultados, los autores han construido un modelo predictivo con un panel de 11 géneros bacterianos para discriminar entre pacientes con AR y CS, consiguiendo un área bajo la curva de un 80% en la curva ROC.

### Comentarios

Este estudio identifica por primera vez alteraciones características en

la composición de la microbiota oral en individuos HR, algunas de las cuales se asocian a niveles de Aac. Esto sugiere que existe disbiosis oral ya en la fase preclínica de la AR y se correlaciona con la presencia de rasgos autoinmunes sistémicos. Estos resultados concuerdan con los hallados al estudiar microbiota en otros territorios.

Debido al potencial preventivo que estos resultados comportan, los estadios preclínicos de la AR (y por extensión otras enfermedades autoinmunes) pueden representar ventanas terapéuticas en las que modular la evolución de las enfermedades. La exploración de los factores de riesgo y de biomarcadores es por tanto imprescindible.

# EMBARAZO EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Milagros Cruz Martínez

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

## KAREN SCHREIBER K, HUNTA BJ. MANAGING ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN PREGNANCY

Thrombosis Research 181S1  
(2019) S41–S46.

Se trata de un interesante artículo de revisión sobre el manejo y tratamiento del síndrome antifosfolípido (SAF) en el embarazo, que deberíamos recordar al atender a una mujer con SAF que desee quedarse embarazada o que ya lo esté.

¿Qué debemos considerar? ¿Qué nos enseña este artículo?

### CONSEJO PRECONCEPCIONAL

Todas las mujeres con SAF y sus parejas, deberían recibir consejo

preconcepcional para valorar su futuro manejo del embarazo y definir y concretar sus riesgos específicos.

Este consejo será individual, valorando su historia personal, no sólo sus antecedentes de enfermedad tromboembólica, sino también su historia obstétrica (abortos, síndrome HELLP, etc).

Se debe recomendar dejar de fumar y no consumir alcohol.

Si la mujer ha tenido un evento trombótico reciente (en los últimos 3 meses), particularmente arterial y / o hipertensión no controlada debe recomendarse posponer el embarazo. En casos de hipertensión pulmonar severa se debe contraindicar el embarazo, debido al alto riesgo de muerte materna (hasta 43%).

Se aconseja estratificar el riesgo en función del “fenotipo clínico”: a) mujeres con abortos recurrentes precoces; b) mujeres con gestaciones previas con complicaciones isquémicas de placenta; c) mujeres con antecedente de trombosis. La historia previa de trombosis es la asociada a peores resultados neonatales (tasas más altas de parto pretérmino y bebés pequeños para la edad gestacional).

Con respecto a la medicación habría que considerar: a) iniciar quimioprofilaxis con ácido fólico (400ug/día); b) valorar las embarazadas que precisen ácido acetil salicílico (AAS) y Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) durante el embarazo; c) en caso de tomar warfarina, debe aconsejarse cam-

biarla a HBPM en cuanto la prueba de embarazo sea positiva; d) si presenta anticuerpos antiRo positivos puede iniciarse preconcepcionalmente la administración de hidroxilcloroquina con el objetivo de reducir el riesgo de bloqueo cardíaco completo.

### CONTROL DEL EMBARAZO

El objetivo es prevenir la morbilidad materna, fundamentalmente las trombosis materna y, especialmente, la microangiopatía trombotica renal y prevenir los resultados adversos fetales: abortos, restricción del crecimiento fetal y los derivados de la hipertensión materna o preeclampsia.

El control de estos embarazos debe ser multidisciplinar por especialistas en esta patología.

Se debe intentar un parto vaginal, que tienen menos riesgo de trombosis postparto y es mejor para el bebé también.

### A. PREVENIR LOS RESULTADOS ADVERSOS FETALES: ABORTOS PRECOCES Y PÉRDIDAS FETALES TARDÍAS, RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL...

Para la prevención del SAF obstétrico, la recomendación actual es comenzar con AAS 75–100 mg/día y añadir HBPM si ha tenido embarazos previos tratados con AAS y se produjo pérdida de embarazo en cualquier momento de la gestación (abortos precoces o pérdidas fetales en el segundo y tercer trimestre).

Para valorar precozmente la posibilidad de desarrollar insuficiencia placentaria y/o preeclampsia, y sus consecuencias en el feto, se debe realizar estudio Doppler bilateral de las arterias uterinas entre la 20 y 24 semana de gestación. Ya que una disminución del flujo uteroplacentario, medido a través del Doppler de arterias uterinas en estas semanas de gestación es un indicador indirecto del desarrollo posterior de insuficiencia placentaria y/o preeclampsia.

Sin embargo, en el SAF, si el flujo de las arterias uterinas es normal en estas semanas (20 y 24) tiene un alto valor predictivo negativo para resultados adversos fetales.

Las mujeres con SAF que tengan Doppler de arterias uterinas bilateral anormales entre la 20 y 24 semana de gestación hay que realizar un exhaustivo control, con ecografía seriadas para valorar crecimiento fetal, volumen de líquido amniótico y estudio Doppler de arteria umbilical.

### B. PREVENIR LA TROMBOSIS RECURRENTE

El pilar actual del tratamiento de las manifestaciones tromboticas del SAF fuera del embarazo se basa en la anticoagulación, que incluye antagonista de la vitamina K, o heparina y terapia antiplaquetaria, como el ácido acetilsalicílico.

Durante el embarazo se utiliza el AAS y la HBPM. La HBPM no atraviesa la placenta a diferencia de los antagonistas de la vitamina K y los anticoagulantes orales.

Las mujeres con antecedentes de enfermedad tromboembólica requieren un tratamiento a dosis intermedias o altas de HBPM durante el embarazo para prevenir futuros eventos tromboticos. Las dosis dependerán del historial trombotico.

Como regla general, se utilizan dosis más altas de HBPM en personas con antecedentes de eventos arteriales, mientras que si una embarazada ha tenido una trombosis venosa profunda (TVP) se debería utilizar dosis tromboprolifácticas de HBPM junto con AAS.

Las pacientes con anticuerpos antifosfolípido pueden desarrollar una microangiopatía renal trombotica, a pesar de la utilización de HBPM. Es rara, generalmente ocurre de forma insidiosa con proteinuria leve y / o hematuria, a veces asociadas a aumento de la presión arterial y un lento aumento de la creatinina.

### CUIDADOS POSPARTO

Se aconseja que todas las mujeres con trombosis previa deben continuar su anticoagulación postparto ya sea con HBPM o con antagonistas de la vitamina K.

Las mujeres que no tienen antecedentes tromboticos deben ser evaluados todos los factores de riesgo de tromboembolismo y deben recibir tromboprolifaxis postparto según dichos factores, ya que las mujeres con SAF tienen mayor riesgo de sufrir un evento trombotico también durante el puerperio. Las recomendaciones oscilan entre 7 días postparto y 6 semanas.

En el puerperio puede cambiarse la HBPM por warfarina poco después del parto si el riesgo trombotico es alto o permanece con HBPM. Tanto los antagonistas de la vitamina K como la HBPM son compatibles son compatible con la lactancia materna.

### PERSPECTIVAS EN SAF OBSTÉTRICO

Los regímenes de tratamiento actuales para prevenir la morbilidad obstétrica en SAF han mejorado el resultado del embarazo a una tasa de nacidos vivos de más del 70%. Sin embargo, el 30% de las mujeres continúan teniendo complicaciones del embarazo.

Actualmente se han valorado algunas opciones para mejorar los resultados:

- Uso adicional de esteroides en casos de abortos de repetición del primer trimestre, desde el test de embarazo positivo hasta la semana de gestación 12 en aquellas que abortaron con aspirina y HBPM.
- La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) no ha causado una mejora significativa en los resultados del embarazo.
- La utilización de pravastatina parece tener un papel beneficioso en aquellas mujeres con preeclampsia o hipertensión relacionada con anticuerpos antifosfolípidos. La utilización de 20 mg/día de pravastatina añadi-

da al tratamiento estándar (AAS y HBPM) mejoró la hipertensión, la proteinuria y la perfusión placentaria.

d) La hidroxiclороquina (HCQ), puede tener efectos beneficiosos no sólo para el manejo del SAF trombótico, sino también en la prevención de complicaciones del embarazo y efectos adver-

sos: menor tasa de abortos del primer trimestre y pérdidas fetales, mejores tasas de nacidos vivos en SAF obstétrico refractario, duración del embarazo más prolongado. La isquemia mediada por complicaciones placentarias (preeclampsia, eclampsia y crecimiento intraútero retardado) son menos prevalentes en mujeres tratadas con HCQ.

### Comentarios

Este artículo además de hacernos una excelente revisión del manejo del embarazo en mujeres con SAF nos aporta nuevos aspectos a tener en consideración, como son: incluir el estudio Doppler de arterias uterinas como indicador predictivo de hipertensión e insuficiencia placentaria entre la semana de gestación 20 y 24; y la utilización de pravastatina e hidroxiclороquina como nuevas armas terapéuticas en el SAF.

# PEDIATRÍA



Marisol Camacho Lovillo

María José Lirola Cruz

Servicio de Pediatría.  
Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla.

## TASA DE RETENCIÓN DE ANAKINRA Y FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA A LARGO PLAZO EN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÉMICA Y ENFERMEDAD DE STILL DE INICIO EN ADULTOS

Sota J, Rigante d, Ruscitti P, et al. Front Pharmacol. 2019; 10: 918. Published online 2019 Aug 23.

La Artritis Idiopática Juvenil sistémica (AIJs) y la Enfermedad de Still del Adulto (EDSA) son probablemente expresiones de una misma entidad. Se trata de enfermeda-

des autoinflamatorias poligénicas multifactoriales caracterizadas por un control defectuoso de la inmunidad innata, en las que la interleucina-1 (IL-1) toma un especial protagonismo. Ambos trastornos son difíciles de manejar, con una alta tasa de mortalidad debido al riesgo de complicaciones fatales graves, en los que el diagnóstico adecuado y tratamiento rápido son fundamentales.

Existen pocos estudios sobre la eficacia a largo plazo de la inhibición de la IL -1 como tratamiento de estas enfermedades. Los autores nos presentan datos sobre la efectividad de anakinra (ANA), inhibidor del receptor de IL-1, expre-

sada en términos de tasa de retención del fármaco (TRF), así como datos sobre los factores predictivos de supervivencia de este fármaco en una cohorte de pacientes con AIJs y EDSA.

Se trata de un estudio multicéntrico que revisa retrospectivamente los registros médicos de 61 pacientes con AIJs y 76 con EDSA, tratados con ANA en 25 centros de referencia terciarios italianos.

La tasa de retención acumulada de ANA a los 12, 24, 48 y 60 meses de seguimiento fue del 74,3%, 62,9%, 49,4% y 49,4%, respectivamente, sin diferencias significativas entre los pacientes con AIJs y EDSA ( $p = 0.164$ ), y entre pacien-

tes tratados en monoterapia en comparación con el subgrupo en el que se coadministraron fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales (FAMEc) ( $p = 0.473$ ). Se encontró una diferencia significativa en la TRF entre pacientes no tratados y tratados previamente con biológicos ( $p = 0.009$ ), que se mantuvo después del ajuste por patología ( $p = 0.013$ ). En el análisis de regresión, los pacientes que experimentaron eventos adversos (EA) {cociente de riesgos (CR) = 3.029 [intervalo de confianza (IC) 1.750–5.242],  $p < 0.0001$ } y aquellos tratados previamente con otros agentes biológicos [CR = 1.818 (IC 1.007)–3,282],  $p = 0,047$ ] se asociaron con un mayor riesgo de la interrupción de ANA. La mediana del retraso del tratamiento fue significativamente mayor entre los pacientes que interrumpieron ANA ( $p < 0.0001$ ). También se registraron efectos ahorradores de corticoides significativos ( $p = 0.033$ ) y efectos ahorradores de FAMEc ( $p < 0.0001$ ). Menos de un tercio de nuestra cohorte desarrolló EA, el 85% se consideró de naturaleza leve, involucrando a la piel en el 70%.

### Comentarios

Los datos que presentan los autores muestran una excelente tasa de retención de ANA a largo plazo tanto para la AIJs como para EDSA, resultados que probablemente mejorarían con una adecuada monitorización de los problemas de seguridad del paciente y utilizando de forma precoz este inhibidor de IL-1 como biológico de primera línea. Un inicio más temprano podría ser crucial para aprovechar la "ventana de oportunidad" y mejorar los resultados a largo plazo de estos pacientes. Además, ANA permitió un efecto significativo en el ahorro de corticoides y FAMEc, mostrando un buen perfil general de seguridad. Este efecto ahorrador es esencial en el contexto de trastornos inflamatorios sistémicos crónicos a la luz de la reducción de los efectos secundarios, que es de suma importancia en la edad pediátrica.

Las principales limitaciones del estudio son: su diseño retrospectivo no comparativo, la falta de recogidas de datos de laboratorio y escores que pudieran predecir la retirada del tratamiento y, dada la ausencia de pautas de tratamiento estandarizadas, el hecho de que el tratamiento de los pacientes se basó únicamente en la experiencia del personal médico local.

## UN SCORE CLÍNICO PARA GUIAR LA TOMA DE DECISIONES EN INTERFERONOPATÍAS TIPO I MONOGÉNICAS

Sönmez HE, Karaaslan C, de Jesus AA, et al. *Pediatr Res.* 2019 Oct 22. doi: 10.1038/s41390-019-0614-2

Las Interferonopatías tipo I son un nuevo grupo de enfermedades autoinflamatorias entre las que se encuentran el síndrome de CANDLE, el síndrome de Aicardi-Goutières y la vasculopatía de inicio en la infancia asociada a STING (SAVI). Pueden presentarse con vasculopatía periférica, calcificaciones cerebrales y afectación pulmonar. Suelen tener autoanticuerpos a títulos bajos y de forma fluctuante.

En este artículo se desarrolla un score clínico para ayudar a decidir que pacientes se beneficiarían de estudiar la expresión de genes relacionados con el interferón, estudios genéticos o tratamiento con inhibidores de la janus-kinasa.

Para ello los autores realizan primero una revisión de la literatura y elaboran unos criterios clínicos:

1. Manifestación cutánea (eritema nodular, placas violáceas en zonas acras sensibles al frío).
2. Vasculopatía (rash perniótico, vasculopatía microangiopática, gangrena/ulceras/infarto en zonas acras).
3. Lipodistrofia.
4. Manifestaciones articulares (contracturas, artritis no erosivas).
5. Miositis (parcheada).

6. Manifestaciones en SNC (calcificaciones en ganglios basales, leucoencefalopatía, afectación de sustancia blanca, linfocitos en la punción lumbar).
7. Afectación pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar).
8. Leucopenia/linfopenia en brotes.

A cada uno de los síntomas del score se les da un punto si están presentes.

Para validar el score se utilizaron controles sanos y pacientes con LES, dermatomiositis juvenil (DMJ), AIJ y DADA 2, y se compararon con 12 pacientes con sospecha de interferonopatía. Estos tuvieron un score más alto que los controles (entre 3 y 5). Posteriormente se les realizó un score de repuesta-IFN genético (IRG-S) para cuantificar la expresión génica relacionada con el interferón, que fue más elevado en los pacientes con interferonopatías que en los sanos, AIJ y DADA-2, pero no hubo diferencias con los pacientes con DMJ y LES. Además se les hizo a los 12 pacientes un panel genético, realizándose una secuenciación del exoma a aquellos no diagnosticados con el panel genético, con lo que finalmente se diagnosticaron 9 de los 12 pacientes.

### Comentarios

Aunque este score tiene una sensibilidad y especificidad del 75% para una puntuación 3 en esta pequeña muestra de pacientes, se necesita validarlo en cohortes más amplias. Sin embargo, es una gran ayuda para el diagnóstico de estas enfermedades poco frecuentes y que siempre suponen un reto, ya que las pruebas genéticas no están aún al alcance de todos. Estas nuevas enfermedades suelen tener un inicio muy precoz y se comportan de forma muy diferente a las clásicas autoinflamatorias de la vía de la IL-1. El score pretende ayudar a la hora de decidir a que pacientes hacerles el estudio genético y que pacientes se pueden beneficiar de un tratamiento específico como son los inhibidores de Jak.

# DIGESTIVO



María del Pilar Martínez Tirado  
Beatriz Zúñiga de Mora Figueroa  
Javier García Verdejo

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

## NEOPLASIAS Y LESIONES PREMALIGNAS GINECOLÓGICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: EPIDEMIOLOGÍA. EL PAPEL DE LOS INMUNOSUPRESORES Y LAS IMPLICACIONES CLÍNICAS

Hazenberg HMJL, de Boer NKH, Mudldre CJJ, et al. *Inflamm Bowel Dis.* 2018; 24: 510-31.

En este artículo de revisión, los autores analizan la incidencia y los factores de riesgo asociados al desarrollo de tumores y lesiones premalignas ginecológicas y del cáncer de mama en mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), con el fin de dar recomendaciones para la práctica clínica diaria. Para ello hacen una búsqueda sistemática de toda la literatura publicada sobre el tema hasta junio del 2016, en PubMed, Embase, and Cochrane Library. La mayor parte de los trabajos incluidos son estudios de cohortes poblacionales cuyo objetivo es conocer el riesgo de desarrollar neoplasias en general, y no el de los tumores de mama o del tracto genital de forma específica, por lo que los datos se obtienen de manera indirecta siendo menos consistente el análisis de los mismos.

Tras la revisión sistemática de los estudios, los autores llegan a las siguientes conclusiones:

### 1. Riesgo de enfermedades neoplásicas y EII.

#### Cáncer de mama.

En las mujeres con EII, en general, se retrasa la menarquia y se adelanta la menopausia por lo que el periodo en el que están sometidas a los estrógenos es menor, disminuyendo teóricamente el riesgo de cáncer (Ca) de mama. Con los datos actuales, este riesgo parece estar disminuido en los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) respecto a la población general, pero no es así en colitis ulcerosa, donde es igual al de la población general. Los anti-TNF no parecen aumentar el riesgo de Ca de mama sin embargo, los datos sobre las tiopurinas solas, o en tratamiento combinado no están claros.

#### Cáncer de cérvix.

Tras la publicación de Connell, en 1994, en la que describía una tasa de Ca de cérvix en las pacientes con EII tratadas con azatioprina mayor de la esperada, son muchos los estudios realizados con el objetivo de analizar las anomalías del cérvix en pacientes con EII.

En esta revisión, los autores concluyen que la EII, per se, en especial la EC, podría estar asociada con un mayor riesgo de alteraciones en el cérvix, pero no con el Ca de cérvix. Las dosis acumuladas de azatioprina, en pacientes con EC, podrían estar asociadas con una mayor incidencia de displasia de alto grado,

pero no de Ca de cérvix. El tratamiento con anti-TNF en monoterapia o combinado no parece aumentar el riesgo de Ca de cérvix.

#### Cáncer de ovario, endometrio y vulvovaginal.

Con los datos actuales, la incidencia de Ca de endometrio y ovario, independientemente del uso o no de inmunosupresores, no está aumentada en los pacientes con EII siendo comparable a la de la población general.

Respecto a las neoplasias vulvovaginales no hay datos y no se pueden obtener conclusiones.

### 2. Riesgo de recurrencia e inmunosupresión.

La evidencia científica de la que se dispone encuentra que la terapia inmunosupresora, en pacientes con EII, no incrementa el riesgo de recurrencia de enfermedades neoplásicas.

### Comentarios

Este artículo es interesante porque durante mucho tiempo, se ha aconsejado dejar un intervalo de 2-3 años, incluso de 5 años, entre el diagnóstico y tratamiento de una enfermedad neoplásica, y el inicio del tratamiento inmunosupresor. La evidencia científica respecto al Ca de mama y de las neoplasias del tracto genital, expuesta en esta revisión, no sustenta esta práctica clínica, por lo que el tratamiento con inmunosupresores y anti-TNF, debería de restaurarse tan pronto como sea posible e individualizando cada caso.

# GENÉTICA



Elkyn Estupiñan  
Ana María Márquez Ortiz  
Javier Martín Ibáñez

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

## UNA ALTA PUNTUACIÓN DE RIESGO GENÉTICO SE ASOCIA CON EL INICIO TEMPRANO DE LA ENFERMEDAD, LA ACUMULACIÓN DE DAÑOS Y LA DISMINUCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Reid S, Alexsson A, Frodlund M, et al. *Ann Rheu Dis* 2019; 79:363-369

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica que se caracteriza por la pérdida de tolerancia a los auto-antígenos, la formación de complejos inmunes y una activación del sistema de interferón tipo I, que desencadena múltiples lesiones inflamatorias en diversos órganos y tejidos.

La etiopatogénesis del LES aún permanece sin dilucidar, no obstante, diversos estudios de asociación del genoma completo (GWAS, del inglés *genome-wide association studies*) han demostrado una susceptibilidad genética diferencial para desarrollar esta enfermedad. Aunque aún no se conoce completamente el componente genético de esta patología, en los últimos años, se ha producido un gran avance en la identificación de los factores genéticos que contribuyen al desarrollo del LES. Sin embargo, hasta el momento no se ha estima-

do la predicción del riesgo genético al desarrollo de esta enfermedad, información fundamental para optimizar las estrategias de monitoreo, pronóstico y tratamiento. Por esto, el objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre un "score" de riesgo genético (PRS, del inglés "polygenic risk score") y las manifestaciones clínicas asociadas con fenotipos de LES grave.

Utilizando una cohorte de descubrimiento (1.001 pacientes con LES y 2.802 controles sanos) y una cohorte de validación (5.524 pacientes con LES y 9.859 controles sanos), los autores de este artículo desarrollaron un PRS con 57 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) asociados a nivel genómico con el desarrollo del LES. Con este PRS, lograron identificar tanto para la cohorte de descubrimiento como para la cohorte de validación, una puntuación o "score" más alto en pacientes con LES que en los controles sanos, así mismo, describieron que la probabilidad de que un individuo desarrolle LES es directamente proporcional al aumento del PRS, es decir, a mayor puntuación del PRS mayor riesgo de desarrollar LES.

Por otra parte, al incluir la edad como covariable en el análisis estadístico realizado, encontraron que la precisión en la predicción del PRS fue mayor en pacientes menores de 20 años ( $p = 1.4 \times 10^{-14}$ ), en comparación con los pacientes entre 21 a 39 años ( $p =$

$3.0 \times 10^{-3}$ ) y pacientes mayores de 40 años ( $p = 2.35 \times 10^{-6}$ ). Adicionalmente, detectaron una asociación significativa entre pacientes con una alta puntuación de riesgo genético y el desarrollo de diferentes manifestaciones clínicas asociadas al LES, como enfermedad renal en etapa terminal ( $p = 1.0 \times 10^{-2}$ ), nefritis proliferativa ( $p = 5.1 \times 10^{-3}$ ), eventos cardiovasculares ( $p = 2.0 \times 10^{-2}$ ), presencia de anticuerpos anti-fosfolípidos ( $p = 9.4 \times 10^{-3}$ ), anticuerpos anti-cardiolipina ( $p = 1.6 \times 10^{-2}$ ), anticuerpos anti-dsDNA ( $p = 6.1 \times 10^{-3}$ ), anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína ( $p = 4.8 \times 10^{-3}$ ), prueba positiva de anticoagulante lúpico ( $p = 1.5 \times 10^{-2}$ ) y disminución de la supervivencia general ( $p = 4.3 \times 10^{-2}$ ).

Este estudio es el primero en demostrar que una alta puntuación de riesgo genético se asocia con un fenotipo de LES más grave, que implica un inicio más temprano de la enfermedad, daño orgánico prolongado y disfunción renal, así como una supervivencia deteriorada. De igual forma, estos resultados indican que el perfil genético puede proporcionar una herramienta útil y potencial para predecir el resultado y gravedad del LES y, por lo tanto, ayudar en el proceso de decisión en la clínica.

### Comentarios

Una piedra angular de la medicina de precisión es dirigir los esfuerzos de intervención a las personas con

mayor riesgo de enfermedad, teniendo en cuenta los factores de riesgo a nivel individual derivados de la combinación de factores ambientales, de estilo de vida y genéticos. Los PRSs brindan un ejemplo rápidamente emergente de tales esfuerzos. Estas puntuaciones de riesgo genético se basan en múltiples variantes genéticas que, consideradas de manera individual, presentan asociaciones débiles con el riesgo de enfermedad, pero colectivamente pueden mejorar el valor predictivo de la enfermedad en la población. Hasta el momento, los PRSs han tenido una utilidad clínica limitada, sin embargo, cada vez existe más evidencia que apoya la hipótesis de que las altas pun-

tuaciones de riesgo genético pueden agregar valor a los factores de riesgo tradicionales para identificar a las personas con mayor riesgo de desarrollar múltiples afecciones.

El estudio llevado a cabo por Reid y colaboradores representa un ejemplo de cómo un PRS muestra resultados prometedores en su capacidad para identificar individuos con un mayor riesgo de desarrollar LES. La aplicación de este “score genético” a la práctica clínica permitirá a los individuos con un alto riesgo beneficiarse de una intervención temprana (terapéutica o de prevención), así como modificar aspectos en su estilo de vida que puedan influir en el desarrollo de la enfermedad.

En los próximos años, la aplicación de tecnologías innovadoras en el campo de la Genética molecular, como la secuenciación del genoma completo o la edición del genoma, permitirá avanzar notablemente en el conocimiento del componente genético y de los mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de diversas enfermedades crónicas, lo cual permitirá mejorar la precisión y, por tanto, la utilidad clínica de los PRSs. De esta manera, el potencial para identificar individuos con un riesgo genético significativamente alto para un amplio rango de enfermedades y a cualquier edad proporcionará importantes oportunidades y retos en los sistemas de salud a nivel mundial.

# ENFERMEDAD DE BEHÇET



Gracia Cruz Caparrós

Medicina Interna. Hospital de Poniente. El Ejido. Almería.

Ana Celia Barnosi Marín

Hospital Torrecárdenas. Almería.

## ESTRATEGIA TERAPÉUTICA SEGÚN FENOTIPO EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

Bettiol A, Hatemi G, Vannozzi L, et al. Treating the Different Phenotypes of Behçet's Syndrome. *Front Immunol* 2019 Dec 6;10:2830.

La enfermedad de Behçet (EB) es una vasculitis multisistémica caracterizada por un amplio abanico de implicaciones clínicas entre las que se incluyen manifestaciones mucocutáneas, articulares, oculares, vasculares, neurológicas y gastrointestinales. Recientes evidencias científicas apoyan la distinción

de diferentes fenotipos dentro de la EB, caracterizados por grupos de manifestaciones frecuentemente coincidentes. Aplicando análisis de conglomerados y técnicas multivariadas para identificar grupos comunes de manifestaciones, algunos expertos identifican tres fenotipos principales: (1) el muco-

cutáneo y articular, (2) el neurológico no parenquimatoso y vascular periférico, y (3) el fenotipo neurológico parenquimatoso y ocular. En esta revisión, los autores resumen la evidencia actual que apoya tal planteamiento y proponen una estrategia terapéutica personalizada para cada uno de los fenotipos.

### 1. Fenotipo Mucocutáneo y articular.

Las úlceras orales y genitales son las manifestaciones más comunes y generalmente más tempranas de la EB. Una tercio de la población con EB presenta síntomas mucocutáneos recurrentes y una proporción nada despreciable de pacientes desarrolla complicaciones articulares concomitantes. Durante décadas se ha demostrado asociación entre acné y artritis habiéndose sugerido además que la entesitis también forma parte de esta asociación. En tal sentido, la EB comparte mecanismos patogénicos y susceptibilidad genética con la espondiloartritis seronegativa, como las vías interleucina-23 e interleucina-17. Además, la participación de alelos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) clase I tanto en EB como en espondiloartritis (HLAB51 y HLAB27, respectivamente) condujo al concepto unificador de "MHC-I-patías".

Las recomendaciones EULAR de 2018 respaldan el uso de Colchicina como tratamiento de 1ª línea en este tipo de manifestaciones, basándose en dos ensayos controlados aleatorios que mostraron su efecto beneficioso sobre las úlceras orales y genitales, eritema nudoso y síntomas articulares. En pacientes intolerantes o resistentes a colchicina, Azatioprina (AZA) es un tratamiento eficaz de 2ª línea en úlceras mucosas y artritis, como documenta un ECA a 2 años donde además se demostró su eficacia en la prevención de brotes oculares. De 3ª línea, en pacientes refractarios o intolerantes a lo anterior, se puede considerar terapia biológica con anti TNF- $\alpha$  o Interferón  $\alpha$  (INF- $\alpha$ ). La utilización de Adalimumab (ADA) e Infliximab (IFX) está

respaldado por varios estudios de observación y series de casos. De ellos, un estudio multicéntrico con 124 pacientes, encontró respuesta clínica del 88% para el compromiso mucocutáneo y del 77,8% para el articular con ADA o IFX. En 4ª línea, finalmente, la evidencia apoya el uso de otros biológicos como los inhibidores de la Interleucina-1 o el Secukinumab, aunque los datos son poco consistentes. Ustekinumab y Apremilast son fármacos prometedores aunque aún poco estudiados, y con Tocilizumab (TCZ) se ha visto exacerbación de úlceras mucosas, con lo que, de momento, su uso en este fenotipo no se puede aconsejar.

### 2. Fenotipo vascular periférico y neurológico no parenquimatoso

La trombosis venosa superficial (TSV) y la profunda (TVP) son las manifestaciones vasculares más frecuentes de la EB. Las lesiones vasculares cerebrales incluyen trombosis del seno venoso cerebral (TSVC) y oclusión arterial y/o aneurismas cerebrales, siendo extremadamente infrecuente la coincidencia de ambas en un mismo paciente. En un análisis de 88 pacientes con neuro-Bechet se encontró que la enfermedad vascular periférica se asociaba significativamente con la forma neurológica vascular pero no con la neurológica parenquimatosa. En una cohorte de 820 pacientes con EB, 64 de los cuales tenían TSVC, se encontró que la presencia de lesiones vasculares periféricas concomitantes fue significativamente más frecuente en los pacientes con TSVC que en aquellos sin TSVC. La presentación coincidente de afectación vascular central y periférica está probablemente sostenida por mecanismos trombo-inflamatorios comunes donde los neutrófilos juegan un papel crítico favoreciendo el estrés oxidativo, la inflamación y la consecuente disfunción endotelial. La inmunosupresión tiene, por tanto, en este fenotipo, todo el sentido y representa una estrategia clave para su manejo.

2.1. *TSVC y complicaciones venosas periféricas.* Ante una TSVC se aconseja administrar corticoides a dosis altas, pero no hay consenso sobre el uso de anticoagulantes o inmunosupresores adicionales, ya que la recurrencia es poco frecuente en esta manifestación. Una serie de casos reciente de 7 pacientes con TSVC asociado a EB sugirió que la anticoagulación podría suspenderse de manera segura durante el seguimiento en presencia de un tratamiento óptimo para Behcet con esteroides +/- inmunosupresores. Por otro lado, el uso de inmunosupresores es clave en el control de la trombosis venosa periférica, mientras que el uso concomitante de anticoagulantes se ha asociado con beneficios controvertidos excepto para prevenir la aparición de síndrome post-trombótico.

El tratamiento de 1ª línea para pacientes que portan este fenotipo debe basarse, por tanto, en inmunosupresores con la adición de anticoagulación en casos seleccionados. Específicamente, en la TSVC asociada a trombosis venosa, la evidencia sugiere utilizar AZA, ciclofosfamida (CYC) o ciclosporina (CSA). De 2ª línea, en caso de trombosis venosa periférica refractaria, se debe usar Anti TNF- $\alpha$  (ADA o IFX), sólo o en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) tradicionales. Finalmente, y de acuerdo con las recomendaciones EULAR, el IFN- $\alpha$  puede considerarse, como 3ª línea, en casos muy seleccionados aunque su papel en el control de las lesiones vasculares neurológicas aún no está claro.

2.2. *TSVC y complicaciones arteriales.* El tratamiento de 1ª línea de pacientes con TSVC y afectación arterial periférica debe basarse en la inmunosu-

presión, principalmente CYC, en asociación con corticoides a dosis altas y, después de excluir aneurismas pulmonares, con anticoagulación en pacientes seleccionados. CYC se puede administrar en pulsos intravenosos mensuales, y los corticoides en tres pulsos intravenosos de metilprednisolona seguidos de prednisona oral 1mg/kg/día. En el mantenimiento, CYC puede ser reemplazado por AZA. Se recomienda prednisona sola o en combinación con AZA también en pacientes con pseudoaneurismas, antes del tratamiento endovascular, mientras que, en los días posteriores a la cirugía, se ha informado el uso exitoso de hidrocortisona más CSA. En caso de complicaciones arteriales refractarias a los FARME convencionales, se debe considerar, como 2ª línea, anti TNF- $\alpha$  (IFX o ADA). En un estudio observacional en 13 pacientes con Behcet con afectación refractaria de la arteria pulmonar, el anti TNF- $\alpha$  controló eficazmente estas implicaciones, aunque no consiguió prevenir su desarrollo.

### 3. Fenotipo ocular y neurológico parenquimatoso

La implicación neurológica parenquimatososa es causa de morbilidad y mortalidad y la ocular constituye una de las complicaciones más incapacitantes en la EB. En un estudio observacional retrospectivo en 295 pacientes con EB, se informó de una asociación significativa entre uveítis posterior y afectación neurológica parenquimatososa. El sexo masculino, la enfermedad ocular, el HLA-B51 positivo y la afectación neurológica son, además, características que identifican un grupo específico de pacientes. Ejemplo de ello es un estudio reciente en 30 pacientes con Behcet ocular y sin síntomas neurológicos evidentes, que encontró manifestaciones neurológicas silenciosas entre déficit

neuropsicológicos, lesiones en resonancia magnética (RNM) y cefalea en una proporción relevante de pacientes. Aunque no se han descrito los mecanismos patogénicos que sostengan esta asociación, el proceso embriogénico y la participación del tubo neural y la cresta neural en la organogénesis del ojo podrían explicarlo.

Ningún ECA ha determinado el manejo óptimo de la afectación neurológica no parenquimatososa, ni su asociación con el compromiso ocular. El tratamiento de inducción del neuro-Behcet grave se basa en corticosteroides a dosis altas, seguido dosis orales decrecientes durante 3 a 6 meses. Las recomendaciones EULAR aconsejan asociar AZA 2.5mg/kg/día como inmunosupresor de 1ª línea, pero si la afectación ocular o neurológica es de entrada grave se sugiere utilizar fármacos habitualmente considerados de 2ª línea como los anti TNF- $\alpha$ . Tanto INF como ADA han demostrado en estudios observacionales su eficacia en las manifestaciones neurológicas y oculares de la EB. Especialmente, se ha investigado el beneficio de ADA en la uveítis relacionada con EB, informándose de altas tasas de control ocular, reducción efectiva de esteroides y buena preservación de la agudeza visual. Otras opciones terapéuticas, de 3ª línea, para este fenotipo, son CYC o TCZ. Según un estudio longitudinal de 10 años, CYC 1 gramo mensual durante 6 meses y luego cada 2 a 3 meses, en asociación con AZA y prednisolona, fue el mejor tratamiento para la vasculitis retiniana, antes de optar por agentes biológicos. También se han encontrado beneficios en el neuro-Behcet parenquimatoso con CYC. En un estudio francés en 115 pacientes con neuro-Behcet parenquimatoso, el uso de CYC resultó tan efectivo como AZA y esteroides solos en la prevención de recaídas. TCZ es un tratamiento prometedor en este fenotipo. Los resultados de casos y series de casos sugieren su efectividad para el neuro-Behcet refractario, y un estudio retrospec-

tivo reciente en 11 pacientes con uveítis refractaria informó una mejoría ocular rápida y sostenida en todos los casos. Son necesarios más estudios para consolidar su utilidad en el manejo de este fenotipo. Otras alternativas son IFN- $\alpha$ , altamente efectivo para el control ocular, que podría tener un papel potencial también para el neuro-Behcet refractario. Finalmente, en el caso particular de CSA, si bien es eficaz en las manifestaciones oculares, entraña un mayor riesgo de manifestaciones neurológicas, por lo que no se aconseja en este fenotipo.

### Comentarios

Dada la heterogeneidad en su forma de presentación, es muy complicado entender y abordar la EB como una única entidad clínica. Nos ha parecido muy interesante la tendencia que tienen algunas de las manifestaciones de esta enfermedad a presentarse de forma concomitante, constituyendo patrones particulares con implicaciones pronósticas y terapéuticas bien diferenciadas. La argumentación que hacen los autores de este trabajo para sustentar tal planteamiento es interesante, y la propuesta que ofrecen sobre el abordaje terapéutico, con mayor o menor intensidad según fenotipo, y no basado en órganos, nos resulta atractiva. Este nuevo enfoque podría ser útil, además, para trazar una estrategia de seguimiento más o menos estrecha según el fenotipo que se perfile, con búsqueda activa de las manifestaciones más graves, vasculares y neurológicas, según el caso.

Mención aparte merece el fármaco Apremilast que, si bien se menciona como tratamiento de cuarta y última línea en el fenotipo mucocutáneo y articular, evidencias recientes, como el ensayo clínico que se resume a continuación, podrían situarlo uno o dos puestos más arriba en la escalera terapéutica de este fenotipo después de colchicina, y quizás de AZA, cuando hay refractariedad en los síntomas.

## UN ENSAYO CLÍNICO QUE AVALA LA EFICACIA DE APREMILAST PARA EL TRATAMIENTO DE LAS ÚLCERAS ORALES EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, Song YW, et al. *N Engl J Med* Nov 2019; 381:1918-1928

Apremilast es un fármaco inhibidor oral selectivo de la fosfodiesterasa 4 que previene la degradación del adenosin-monofosfato cíclico consiguiendo modular la expresión de citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , la interleucina-23 y la interleucina-17, entre otras. Este potencial para regular la cascada inflamatoria ha llevado a su utilización formal en enfermedades inflamatorias como la psoriasis y la artritis psoriasica. En el caso particular de la EB, donde existe una regulación al alza de varias citoquinas inflamatorias, Apremilast podría tener del mismo modo efectos terapéuticos. Los autores de este trabajo investigan la eficacia y seguridad de este fármaco en el manejo de las úlceras orales de pacientes con EB.

Se trata de un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que participaron 53 centros de 10 países de Asia, Europa, América del Norte, Israel, Líbano y Turquía. Incluyeron pacientes diagnosticados de EB de acuerdo con los criterios del "International Study Group", con úlceras orales activas (pero sin compromiso importante de órganos) que habían aparecido al menos tres veces en el período anterior de 12 meses a pesar del uso previo de al menos un fármaco no biológico, como glucocorticoides tópicos o sistémicos, antiinflamatorios no esteroideos, colchicina, inmunosupresores o talidomida. Las úlceras orales activas se definieron como dos o más úlceras orales en la visita de detección y dos o más úlceras orales al azar, cuando la aleatorización se produjo al menos 14 días después de la detección, o dos o más úlceras orales en la visita de detección y tres o más úlceras orales en la aleatorización, cuando la aleatorización se produjo en cualquier

momento entre 1 y 42 días después de la selección. Después de una fase de reclutamiento que duró 6 semanas, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir Apremilast 30 mg dos veces al día o placebo durante 12 semanas seguido de una fase de extensión de 52 semanas. En la semana 12, a todos los pacientes se les ofreció la oportunidad de ingresar a la fase de extensión y recibir Apremilast hasta la semana 64, seguido de un seguimiento observacional de 4 semanas. El objetivo primario fue el área bajo la curva (AUC) para el número total de úlceras orales durante el período controlado de placebo de 12 semanas. Se definieron además trece objetivos secundarios, incluida la respuesta completa de las úlceras orales, la reducción del dolor generado por las mismas, la actividad de la enfermedad y la mejora en la calidad de vida (rango 0 a 30, con puntajes más altos que indican mayor deterioro en la calidad de vida).

Reclutaron un total de 207 pacientes, 104 en el grupo Apremilast y 103 en el grupo placebo. El AUC para el número de úlceras orales fue de 129.5 para Apremilast, en comparación con 222.1 para placebo (diferencia de mínimos cuadrados, -92.6; intervalo de confianza del 95%,  $P < 0.001$ ). La mejora en la calidad de vida de la EB fue de -4.3 puntos en el grupo de Apremilast, frente a -1.2 puntos en el grupo de placebo (diferencia de mínimos cuadrados, -3.1 puntos; intervalo de confianza del 95%). Estos beneficios se observaron independientemente de las características basales del paciente y se mantuvieron hasta la semana 64 de tratamiento. Los eventos adversos más comunes relacionados con Apremilast fueron diarrea, náuseas, dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.

Los autores concluyen que Apremilast 30 mg dos veces al día es efectivo en reducir tanto el número y el dolor de las úlceras orales como la actividad de la enfermedad en relación con el placebo, y estos beneficios clínicos se acompañan de mejoras en la calidad de vida (HR-QOL). Es generalmente bien tolerado.

## Comentarios

La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó en julio de 2019 el uso de Apremilast 30 mg dos veces al día para el tratamiento de las úlceras orales asociadas con la enfermedad de Behçet en pacientes adultos. Esta indicación, que representa el primer y único fármaco aprobado para la enfermedad en EEUU, se basó en los resultados de este ensayo clínico liderado por G. Hatemi, un investigador de la Universidad de Estambul con reconocida experiencia en el tema. Al margen de la importancia de este trabajo, es importante recordar que la utilización de Apremilast debería limitarse, sin embargo, a pacientes refractarios o intolerantes a colchicina, que es en realidad el fármaco de primera línea en el tratamiento de las úlceras orales y genitales, eritema nodoso y síntomas articulares en la EB. Dos ensayos controlados aleatorizados lo avalan y la EULAR lo respalda en sus últimas recomendaciones del año 2018.

Aunque en el ensayo algunos pacientes tenían úlceras genitales y hubo una tendencia hacia la mejora, el estudio no fue diseñado para evaluar este resultado como tampoco lo fue para analizar el beneficio de Apremilast sobre otras manifestaciones mucocutáneas del Behçet distintas a las úlceras orales, quedando ésta y otras cuestiones de interés por dilucidar en el futuro. Tampoco evaluó su efecto sobre los síntomas articulares. Todo ello deja una ventana abierta al futuro para investigar la posible eficacia de Apremilast en otro tipo de manifestaciones de la enfermedad menos frecuentes pero más graves. También sería de interés planificar ensayos que comparen directamente la eficacia y seguridad de colchicina frente a Apremilast en cualquiera de las manifestaciones. Hasta entonces, nos conformamos con continuar usando colchicina como primera opción en la EB con afectación mucocutánea por su rápido inicio de acción, menor costo y mejor tolerabilidad pero tendríamos en Apremilast una alternativa razonable para casos severos y refractarios.

# Comunicaciones del X Congreso de la AADEA

Málaga, 14 y 15 de febrero de 2020

## PREMIO MEJOR COMUNICACIÓN CLÍNICA

### INFLUENCIA DE LA ADHERENCIA A LA DIETA MEDITERRÁNEA EN EL CURSO CLÍNICO Y RIESGO CARDIOVASCULAR DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: UN ESTUDIO TRANSVERSAL

Pocovi Gerardino, G<sup>1,2</sup>; Correa Rodríguez, M<sup>1,3</sup>; Callejas Rubio, J L<sup>1,4</sup>; Ríos Fernández, R<sup>1,4</sup>; Martín Amada, M<sup>5</sup>; Cruz Caparrós, M<sup>6</sup>; Rueda Medina, B<sup>1,2</sup> y Ortego Centeno, N<sup>1,4,7</sup>.

<sup>1</sup> Instituto de Investigación Biosanitaria, IBS. Granada, España.

<sup>2</sup> Facultad de Ciencias de la Salud. Estudiante de doctorado del programa de Medicina Clínica y Salud Pública de la Universidad de Granada, España.

<sup>3</sup> Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada, España.

<sup>4</sup> Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España.

<sup>5</sup> Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Jaén, España.

<sup>6</sup> Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Poniente, El Ejido, España.

<sup>7</sup> Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Granada, España.

#### Objetivo

Analizar la influencia de la dieta mediterránea (DMed) sobre la actividad, el daño acumulado y los mar-

cadores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en el lupus eritematoso sistémico (LES).

#### Pacientes y métodos

Se realizó un estudio transversal en 280 pacientes con LES (edad promedio  $46,9 \pm 12,85$  años) reclutados en varios hospitales de Andalucía. La adherencia a la DMed se evaluó mediante un cuestionario de 14 ítems validado por el grupo PREDIMED. Los valores de proteína C reactiva (PCR), homocisteína (Hcy), SLEDAI-2K (actividad de la enfermedad de LES) y SDI (acumulación de daños) se determinaron para evaluar el estado inflamatorio y de la enfermedad. La presencia de obesidad, diabetes mellitus e hipertensión, así como los valores del perfil de lípidos, la presión arterial y el índice tobillo-brazo (ITB) se consideraron factores de riesgo de ECV. La relación entre la adherencia a la DMed, los factores de riesgo cardiovascular y la actividad de la enfermedad se determinó a través de test estadísticos de ANOVA y regresiones.

#### Resultados

Una mayor adherencia a la DMed se asoció significativamente con mejores perfiles antropométricos, disminución del riesgo cardiovascular, menor actividad clínica y acumulación de daños asociados a la en-

fermedad ( $p \leq 0.001$  para SLEDAI y SDI). Además, se encontró una relación inversa entre la adherencia a la dieta mediterránea y los valores de SLEDAI ( $p \geq 0.001$ ;  $\beta = -0.380$ ), SDI ( $p = <0.001$ ;  $\beta = -0.740$ ) y hsCRP ( $p = 0.039$ ;  $\beta = -0.055$ ). La odds ratio (OR) para LES activo (SLEDAI  $\geq 5$ ) o la presencia de daño (SDI  $\geq 1$ ) fue menor entre los pacientes con mayor adherencia a la DMed ( $p \leq 0.001$ ; OR: 0.13, IC 95% [0.04, -0.50]). Finalmente, un mayor consumo de alimentos característicos de la DMed (aceite de oliva, frutas, verduras y sofritos caseros) y una mayor abstención de los alimentos que no forman parte de ella (carnes rojas, productos cárnicos, alimentos azucarados y pasteles) se asociaron significativamente con un LES inactivo y ausencia de daño.

#### Conclusiones

Nuestros resultados sugieren que una mayor adherencia a la dieta mediterránea parece mejorar el curso clínico del LES (actividad de la enfermedad, acumulación de daños y riesgo cardiovascular). Sería necesario, confirmar estos hallazgos preliminares a través de estudios longitudinales. Junto con el tratamiento médico, el asesoramiento nutricional hacia un patrón de dieta mediterránea podría ser de utilidad para mejorar la progresión del LES y sus comorbilidades.

## DISFAGIA COMO FORMA DE PRESENTACION DE ESCLEREDEMA: EN BUSCA DEL CÁNCER OCULTO

Callejas Rubio, Jose Luis; Navarro Triviño, Francisco <sup>1</sup>; Aneiros Fernández, José <sup>2</sup>; Garcia Villanova, Paloma <sup>3</sup>; Caba, Mercedes <sup>2</sup>; Ruiz Villaverde, Ricardo <sup>1</sup>; Ortego Centeno Norberto.

Unidad de Enfermedades Sistémicas, <sup>1</sup> Servicio de Dermatología, <sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica, <sup>3</sup> Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital San Cecilio de Granada.

### Introducción

El escleredema es, junto con el escleromixedema y la fascitis eosinofílica, uno de los principales cuadros escleroderma-like. Se caracteriza por la induración simétrica, en la región superior de la espalda y hombros; su presentación como disfagia no está descrita. Se relaciona con diabetes y gammopatías monoclonales. La presentación como manifestación de un cáncer oculto es excepcional.

### Objetivos

Presentamos las características clínicas, las neoplasias asociadas y la evolución clínica de dos pacientes diagnosticados de escleredema paraneoplásicos en nuestra Unidad.

**Caso 1:** varón de 64 años, con antecedentes de Biopia DM tipo 2 que ingresa por disfagia alta. Había sido previamente valorado en Digestivo con EDA normal, ORL con exploración normal y TC de cuello con edema de todo el tejido celular subcutáneo a nivel cervical, axilar y zona anterior de tórax junto a un nódulo de 2 cm en LTD, y en Cirugía Máxilo-Facial con RM sugerente de celulitis cervical extensa difusa bilateral. En la exploración física destacaba un engrosamiento difuso de la piel de cuello, hombros y tórax. Biopsia cutánea compatible con escleredema. Estudio de neoplasia oculta con carcinoma folicular de tiroides, oncocitoma renal y una gammapatía monoclonal IgM lambda.

**Caso 2:** mujer de 46 años, sin antecedentes de interés, estudiada en Digestivo y ORL por disfagia, realizándose TC cuello con edematización difusa de tejidos blandos de cuello y tórax.

Se remite a nuestra Unidad para estudio destacando un engrosamiento de piel de cuello y región cervical así como en pierna izquierda. Biopsia cutánea que es compatible con un escleredema. Estudio de neoplasia oculta con PET-TC con captación en ovario derecho y RM en la que orienta como un posible cistoadenoma. En espera de intervención quirúrgica, 4 semanas más tarde, presenta un aumento significativo de tamaño de la pierna izquierda, sin signos de TVP en el eco-Doppler. En TC de abdomen hay un aumento de tamaño significativo en ambos ovarios, con líquido libre y un probable implante peritoneal. Se procede a intervención observándose en la biopsia células en anillo de sello, compatibles con un tumor de Krukenberg.

### Discusión

Los dos casos que presentamos de escleredema que presentamos nos parecen muy interesantes por diferentes motivos: por su forma de presentación, como una disfagia; por el retraso en el diagnóstico con valoración por diferentes especialidades hasta llegar al mismo, y por ser la primera manifestación de diferentes neoplasias ocultas. Pensamos que es necesaria un estudio de neoplasia oculta en todos los pacientes.

## HIPERTENSIÓN PULMONAR EN ENFERMEDADES MINORITARIAS

Callejas Rubio, J L <sup>1</sup>; Moreno Higuera M <sup>2</sup>; Moreno Escobar, E <sup>3</sup>; Giner Escobar, P <sup>2</sup>; Ríos Fernández, R <sup>1</sup>; Ortego Centeno, Norberto <sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Enfermedades Sistémicas. <sup>2</sup>Unidad Multidisciplinar de Enfermedades Minoritarias. Miembros del Grupo de Trabajo de Enfermedades Minoritarias de la SEMI. <sup>3</sup>Servicio de Cardiología. Hospital San Cecilio de Granada.

Las enfermedades minoritarias (EM) incluyen patologías que pueden complicarse con hipertensión pulmonar (HP), de cualquiera de los 5 grupos de la clasificación de Niza. Presentamos los casos clínicos y la evolución

de tres pacientes, uno diagnosticado de síndrome de Cowden y dos de telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH), a los que se les realizó un cateterismo cardíaco derecho (CCD) en el estudio de sospecha clínica y ecocardiográfica de HP.

**Caso 1:** mujer de 43 años, diagnosticada de un Klippel-Trenaunay, con amputación infracondílea a los 8 años por fístulas. Posteriormente se diagnosticó de un carcinoma folicular de tiroides, un tumor renal y un cáncer de mama. Acudió a Urgencias por clínica de insuficiencia cardíaca derecha. Eco con PAPs de 80mmHg. AngioTC sin datos de TEP, con fístulas arteriovenosas femorales. CCD con RVP de 2 UW, GC de 11,5L/m, PCP de 23 mmHg y PAPm 43 mmHg, compatible con una HP postcapilar por alto flujo. Se cerró la fístula, con mejoría de la clínica y normalización de PAPs. Estudio genético de cáncer hereditario, con mutación del gen PTEN compatible con un Cowden.

**Caso 2:** varón de 29 años, con antecedentes familiares de THH tipo 2, remitido por hemoptisis y disnea. Angio-TC sin evidencia de malformaciones arteriovenosas pulmonares, con signos de HP; gammagrafía negativa para TEP y ETT con dilatación de cavidades derechas, con PAPs no valorable. CCD con PAPm de 29 mmHg, PCP de 4 mmHg, GC de 5,5 L/m y RVP de 4,5 UW, compatibles con hipertensión arterial pulmonar (grupo 1 de Niza). Tras completar estudio se diagnosticó de THH tipo 2.

**Caso 3:** mujer de 57 años, madre del caso 2, diagnosticada de una THH tipo 2 con angiodisplasias difusas en colon y malformaciones arteriovenosas hepáticas. Ingresó por clínica de insuficiencia cardíaca derecha. ETT con ventrículo derecho severamente dilatado, dilatación biauricular e insuficiencia tricúspide severa con presión pulmonar no estimable. ETT con contraste sin evidencia de shunt intrapulmonar ni cardíaco. CCD con PAPm de 30 mmHg, GC de 9,34 L/m, PCP de 20 mmHg y RVP de 1 UW, compatible con HP ligera-moderada postcapilar por alto gasto.

La HP en los pacientes con EM es de difícil clasificación. En aquellas EM que asocian malformaciones arteriovenosas con posibilidad de desarrollar fístulas, la realización del cateterismo cardíaco es obligatoria para descartar insuficiencia cardíaca de alto gasto cardíaco, ya que el planteamiento terapéutico es absolutamente distinto.

## CLÍNICA, EPIDEMIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DE LOS PACIENTES CON ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE JEREZ DE LA FRONTERA (2000-2019)

Mora Delgado, Juan; Anglada Pintado, Juan Carlos; Naranjo Velasco, Virginia; Sevilla Moreno, Israel; García-Figuera Mateos, Carolina.

UGC Medicina Interna. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera.

### Objetivos del estudio

Describir la frecuencia y distribución de los síntomas relacionados con la arteritis de células gigantes (ACG), las características epidemiológicas de los pacientes diagnosticados y en qué servicios más habitualmente se ha alcanzado el mismo en nuestro hospital.

### Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo. Se reclutaron todos aquellos pacientes en los que el clínico asumió que se trataba de una ACG basándose en la clínica, analítica, biopsia, pruebas de imagen y respuesta a esteroides manteniendo dicho tratamiento, entre los años 2000 y 2019. Para su análisis se utilizó el programa estadístico SPSS 20.0.

### Resultados

Se obtuvieron un total de 42 pacientes con diagnóstico tras biopsia compatible, 20 pacientes en los que el clínico a pesar de la negatividad de la biopsia asume el diagnóstico y otros 20 pacientes en los que se

llevó a cabo el diagnóstico sin haberse realizado biopsia, sumando un total de 82 pacientes. Cincuenta y tres (53) eran mujeres (64,6%), y 29 hombres (35,4%), con una edad media de 72 años (rango de 47 a 89) similar en ambos sexos.

Respecto a la sintomatología, el 51% de pacientes refirió cefalea, un 35% clínica de polimialgia reumática, afectación ocular el 22%, un 21% con claudicación mandibular, el 18% se manifestó como síndrome constitucional y el 12% con fiebre (estas manifestaciones podían darse más de una en un mismo paciente).

Por especialidad, los pacientes fueron diagnosticados en el 46% por Medicina Interna, en el 31% por Neurología y en el 23% por Reumatología. Cabe destacar que en el caso de Reumatología salvo en un caso todos los diagnósticos fueron con biopsia compatible, y Neurología fue la que más diagnósticos asumió sin biopsia positiva.

### Conclusiones

La proporción de hombres y mujeres es más o menos coincidente con lo descrito en la literatura. Hay predominio del sexo femenino que casi duplica al masculino. La edad media también es coincidente con lo descrito con una edad media cada vez más elevada. La distribución de los síntomas también es similar siendo la cefalea es más común y con síntomas de polimialgia reumática en torno a un tercio de los pacientes.

## VARIABLES RELACIONADAS CON LA CONFIRMACIÓN HISTOLÓGICA DE ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE JEREZ DE LA FRONTERA (2000-2019)

Mora Delgado, Juan; Anglada Pintado, Juan Carlos; Naranjo Velasco, Virginia; Santos Peña, Marta; García-Figuera Mateos, Carolina.

UGC Medicina Interna. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera.

### Objetivos del estudio

Analizar aquellas variables relacionadas con la confirmación histológica de Arteritis de Células Gigantes (ACG) y su influencia en el proceso diagnóstico y terapéutico.

### Material y métodos

Se recopilaron todas las biopsias de arteria temporal realizadas entre los años 2000-2019. Se revisaron si eran muestra arterial o de otros tejidos, el tamaño de las mismas y si fueron compatibles o no con el diagnóstico de sospecha. Se realizó un subanálisis de las muestras que confirmaron el diagnóstico.

### Resultados

Se realizaron un total de 158 biopsias, obteniéndose muestra arterial en 140 (88,6%) y tros tejidos en 18 (11,4%) de las mismas. El diagnóstico por biopsia fue confirmado en 42 casos (26,8%), siendo negativo en 115 (73,2%) pero en 40 de esos casos (34,78%) se asumió un diagnóstico clínico. El tamaño medio del total de las muestras fue de 5 +/- 3,24mm (rango de 1-15).

En el subanálisis de las muestras que confirmaron el diagnóstico, la media era de 6,7 +/- 2,9 mm, siendo 8 mm la longitud más representada. De las 42 biopsias que fueron positivas, en 20 la longitud media fue mayor o igual a 7 mm. Existe una correlación positiva estadísticamente significativa entre el tamaño de la muestra y la confirmación histológica ( $p < 0,05$ ).

Otro dato a destacar es que a medida que se avanza en el tiempo aumenta el número de casos con diagnóstico clínico sin biopsia confirmatoria y se relaciona con el menor tamaño de las biopsias.

### Conclusiones

Existe una relación directa entre el tamaño de la muestra y la confirmación histológica de la ACG, tal como sugiere la bibliografía actual. En muchos casos no se alcanzó la longitud recomendada en las guías clínicas actuales. Existe un porcentaje considerable de casos en los que el clínico asume el diagnóstico sin confirmación histológica, hecho cada vez más frecuente.

## INFECCIÓN DISEMINADA POR CMV EN ENFERMEDAD AUTOINMUNE CON TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

González Redondo, Pablo <sup>1</sup>; Cívico Ortega, Jesús <sup>1</sup>; Hidalgo Conde, Ana <sup>1</sup>; Ojeda Burgos, Guillermo <sup>2</sup>; Arnedo Diez de los Ríos, Rocío <sup>1</sup>; Abarca Costalago, Manuel <sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga.

<sup>2</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga.

### Objetivos

Estudio descriptivo de enfermedad diseminada por CMV en pacientes con enfermedad autoinmune sistémica en tratamiento con inmunosupresores.

### Material y métodos

Revisión de 4 casos con enfermedad autoinmune sistémica de base, en seguimiento en el hospital Clínico de Málaga por Medicina Interna, recogidos en el periodo 2018-2019.

### Discusión

El CMV es un microorganismo con una prevalencia serológica global estimada en adultos entre un 30 y un 80% en función del rango de edad. Produce una infección primaria que suele pasar desapercibida en el individuo inmunocompetente, pero puede reactivarse en casos de disminución o alteración de la respuesta inmune, como en pacientes con patología autoinmune que reciben terapias inmunosupresoras. La infección por CMV puede desembocar en afectación multiorgánica, con mayor incidencia en forma de retinitis, neumonitis, he-

patitis, encefalitis y/o ulceración gastrointestinal. En caso de reactivación oportunista nos encontraremos con el potencial problema añadido de tener que disminuir o interrumpir terapias inmunosupresoras concomitantes, ello conlleva un tratamiento sub-óptimo de la enfermedad autoinmune de base y eventos negativos secundarios a la progresión de la misma. Medidas preventivas tales como la vigilancia inmunológica y serológica así como la inmunoprofilaxis antiviral han reducido la incidencia de enfermedad por CMV en pacientes con trasplante de órgano sólido.

### Conclusiones

En el campo de las enfermedades autoinmunes sistémicas aún se precisa un mayor grado de evidencia en base a estudios para llegar a un consenso sobre prevención, profilaxis y tratamiento del CMV.

Resultados	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
DATOS DEMOGRÁFICOS	Mujer, 78 años	Mujer, 51 años	Mujer, 30 años	Hombre, 63 años
EAS DE BASE	Vasculitis ANCA (+)	Enfermedad mixta del tejido conectivo.	LES	Vasculitis ANCA (+)
INMUNOSUPRESOR	MFM 1 g	AZA 100 mg (previamente HQ).	MFM 500 mg	MFM 2.5 g (previamente AZA y CF).
DOSIS CS	Prednisona 20 mg	Sin CS al diagnóstico	Sin CS al diagnóstico	Sin CS al diagnóstico
INFECCIÓN	Reactivación gastrointestinal	Reactivación gastrointestinal	Primoinfección con retinitis y neumonitis	Reactivación con neumonitis
DIAGNÓSTICO	IgG anti CMV (+). Carga viral CMV: 3.870 copias/mL	Serología (-). Carga viral CMV 1.509 copias/mL. PCR rectal CMV (+).	IgM anti CMV (+). Carga viral CMV 46.000 copias/mL.	IgG anti CMV (+). Carga viral CMV > 10.000 copias/mL.
TRATAMIENTO	Valganciclovir oral 450 mg c/ 12h	Valganciclovir oral 900 mg c/ 12h	Valganciclovir oral 900 mg c/ 12h	Ganciclovir iv.
EFFECTOS 2ºs TRATAMIENTO	No	Neutropenia, hipertransaminasemia	No	No valorable.
RESOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN	Sí	Sí	Sí	Éxito por púrpura trombótica trombocitopénica y FMO.

LES: Lupus eritematoso sistémico; AZA: Azatioprina; MFM: Micofenolato de mofetilo; CF: Ciclofosfamida, FMO: fracaso multiorgánico.

## ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES CON POLIARTERITIS NODOSA EN EL HOSPITAL REGIONAL DE MÁLAGA

Costo Muriel, C; Pineda Cantero, A;  
Caballero Martínez, L F;  
Cobos Palacios, L; López Sampalo, A;  
Romero Gómez, C; Gómez Huelgas, R.

UGC Medicina Interna. Hospital Regional Universitario de Málaga.

### Objetivos

Conocer las características clínicas y el manejo de los pacientes diagnosticados de poliarteritis nodosa (PAN) en nuestro servicio.

### Material y métodos

Estudio descriptivo. Se recogieron del sistema DIRAYA todos los pacientes con diagnóstico de PAN de la consulta de Enfermedades Autoinmunes. Se analizaron variables clínicas, tratamiento y evolución.

### Resultados

(Ver tabla de abajo) Se registraron en total cuatro pacientes con edades entre 50-70 años. El motivo de consulta más frecuente fue la fiebre. No hubo ningún caso de poliarteritis exclusivamente cutánea. Dos pacientes presentaron ANA 1/160 sin otra sintomatología sugestiva de conectivopatía. Se realizó estudio histológico compatible con vasculitis ne-

crotizante de mediano vaso en todos los casos mediante biopsia cutánea. Incluían 3 o más criterios clasificatorios del ACR tres pacientes y solo uno se clasificó como grave con los criterios de gravedad de FFS por insuficiencia renal aguda. En la actualidad ninguno de ellos presenta signos de actividad de la enfermedad, pero tres de ellos mantienen tratamiento.

### Conclusiones

La PAN es una enfermedad poco frecuente. Nuestros pacientes tuvieron similares características clínicas a las descritas en la literatura. Solo uno de ellos presentó criterios de gravedad. Todos se diagnosticaron tras estudio histológico.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
<b>Sexo</b>	Varón	Varón	Varón	Mujer
<b>Edad/Edad inicio síntomas</b>	54/40	76/72	67/39	54/25
<b>Manifestaciones clínicas</b>	Lesiones cutáneas Fiebre Pérdida de peso Artromialgias Angina intestinal Epididimitis	Lesiones cutáneas Fiebre Insuficiencia renal	Lesiones cutáneas Polineuropatía sensitivo-motora Hipertensión arterial	Lesiones cutáneas Fiebre Artromialgias
<b>Laboratorio</b>	ANA 1/160 VHB, VHC, VIH, CMV negativo	ANA negativo VHB, VHC, VIH negativo CMV positivo	ANA 1/160 VHB, VHC, VIH, CMV negativo	ANA negativo VHB, VHC, VIH, CMV negativo
<b>Pruebas radiológicas</b>	Angio-TAC (manguito perivascular desde la salida del tronco celiaco hasta la arteria hepática común)	Angio-RMN (estenosis leve de tronco celíaco y arterial renal izquierda)	No	No
<b>Biopsia</b>	Cutánea	Cutánea	Cutánea	Cutánea
<b>Tratamientos</b>	Corticoides Azatioprina Ciclofosfamida	Corticoides Metotrexate	Corticoides Inmunoglobulinas (5 años)	Corticoides Ciclofosfamida Metotrexate
<b>Evolución</b>	Un rebrote Sin actividad Mantiene GC y azatioprina	Un rebrote Sin actividad Mantiene GC Diagnóstico reciente de hepatocarcinoma	En remisión Sin tratamiento	Múltiples brotes Sin actividad Mantiene GC y MTX

## ENFERMEDADES AUTOINMUNES MÁS COMUNES Y SU EPIDEMIOLOGÍA ESTUDIO DE LA UNIDAD DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES (MEDICINA INTERNA) HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MÁLAGA

Carlos Romero Gómez <sup>a</sup>, Miccele Ricci <sup>a</sup>, Margarita Jódar Márquez <sup>b</sup>, Iván Pérez de Pedro <sup>a</sup>, María del Mar Ayala <sup>a</sup>, Nuria Muñoz Roca <sup>a</sup>, Ricardo Gómez Huelgas <sup>a</sup>.

<sup>a</sup> UGC Medicina Interna,

<sup>b</sup> UGC Oftalmología.

### Objetivos

Conocer qué enfermedades o motivos de consulta son más prevalentes en nuestras consultas y la epidemiología de las enfermedades más comunes.

### Material y métodos

Se obtiene del sistema Diraya la hoja de evolución de consultas de enfermedades autoinmunes (CEA) y 1 consulta compartida de uveítis (CCU) en 2019. Se analizan los principales grupos diagnóstico, sexo y edad. Se obtiene una aproximación de la prevalencia respecto a nuestra población de referencia. Cuando no hubo diagnóstico se mantiene como diagnóstico el motivo de consulta.

### Resultados

Hubo 4899 visitas en la CEA (enero - diciembre) de 2083 pacientes, y 402 visitas en la CCU (julio-diciembre, siendo fecha inicial), de 207 pacientes. El promedio de consultas por paciente/año fue de 2,35 para CEA y 1,94 para CCU.

En la CEA los principales grupos patológicos fueron: conectivopatías, 835 (36%), oftalmológicas 179 (8,5%), alteraciones de laboratorio

145 (6,9%) vasculitis 102 (4,8%), artritis inflamatorias (4,5%). Se atendieron a 27 pacientes con inmunodeficiencias (1,29%) y 21 con enfermedades minoritarias (1,0%). La tabla adjunta indican los resultados de grupos diagnósticos más representativos (ver tabla de abajo).

### Conclusiones

En nuestras consultas revisamos una amplia variedad de patología siendo lo más común enfermedades autoinmunes sistémicas y la uveítis (consulta compartida con oftalmología).

Se realiza aproximación de las características epidemiológicas básicas de las principales enfermedades autoinmunes, que son similares a las publicadas en otras series\*.

\* G.S. Cooper, B.C. Stroehla. *The epidemiology of autoimmune diseases. Autoimmun Rev (2003) 119-125*

Enfermedad	Nº	Edad $\bar{x}$ (m-M)	♀% / Edad $\bar{x}$	♂% / Edad $\bar{x}$	Prevalencia estimada*
Lupus eritematoso sistémico	183	49.5 (21-93)	88.5 / 50.2	11.5 / 44.1	54
Esclerosis sistémica	78	62.1 (33-91)	91.0 / 69.3	9.0 / 61.3	22.8
Sind. de Sjögren	185	66.2 (29-92)	91.9 / 62.7	8.1 / 55.7	54
Sind. antifosfolípido primario	91	51.1 (31-90)	70.3 / 49.1	29.7 / 55.8	27
Miopatías inflamatorias	37	57.9 (18-85)	75.7 / 59.4	24.3 / 54	10.8
Enf. Mixta tejido conectivo	13	57.15(35-87)	76.9 / 52.6	23.1 / 72.3	4
Arteritis de células gigantes#	26	75.1 (56-90)	76.9 / 75.7	23.1 / 73.1	19.9#
Polimialgia reumática#	63	76.4 (58-96)	55.5 / 76.4	44.5 / 76.5	41#
Takayasu±	11	45.1 (29-62)	72.7 / 47.1	27.2 / 40	1,92±
Vasculitis ANCA±	23	58.3 (29-81)	39.1 / 51.5	60.9 / 62.6	6,75
Vasculitis sistémicas (excluido piel)	73	61.8 (20-90)	58.4 / 62.4	41.6 / 60.8	22.6
Raynaud (sin esclerodermia)	40	48.3 (20-88)	85 / 48.2	15 / 48.6	
Sarcoidosis	41	56.0 (29-89)	65.8 / 58.6	34.2 / 51	12.03
Enfermedad de Behçet	37	45.6 (20-67)	54.0 / 46.2	46.0 / 44.9	10.8
Enf. de Still del adulto	10	48.4 (20-72)	90 / 49.3	10 / 40	1,75±
Uveítis no infecciosas	246	51.4 (16-92)	61.3 / 49.3	38.6 / 50.0	43,04±

## ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD RELACIONADA CON LA IGG4 EN EL HOSPITAL REGIONAL DE MÁLAGA

Pineda Cantero, A; Costo Muriel, C; Caballero Martínez, L.F.; Romero Gómez, C; Gómez Huelgas, R.

UCG Medicina Interna. Hospital Regional Universitario de Málaga.

### Objetivos

Conocer las características clínicas, manejo y seguimiento de los

pacientes diagnosticados de enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4RD) en un hospital de tercer nivel.

### Material y métodos

Estudio descriptivo observacional de los pacientes diagnosticados de IgG4RD en el sistema Diraya de la consulta de Enfermedades Autoinmunes en el año 2019. Se analizaron variables clínicas, diagnósticas y terapéuticas.

### Resultados

De 2083 pacientes en seguimiento en nuestras consultas, solo 5

son IgG4RD, que supone 0,24%. En todos excepto uno el diagnóstico fue por biopsia, con cambios patológicos típicos. Todos han entrado en remisión, precisando tratamiento de mantenimiento en 4. (ver tabla de abajo).

### Conclusiones

La IgG4RD es poco frecuente en nuestro medio. Su presentación clínica es muy variable. El diagnóstico es con frecuencia un hallazgo patológico. Presenta buena respuesta a esteroides pero con frecuencia precisa de tratamiento ahorrador de esteroides.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Sexo / Edad (años)	V / 59	49.5 (21-93)	M / 57	V / 47	M / 59
Edad inicio síntomas	59	62.1 (33-91)	44	40	53
Motivo de consulta	Dolor pleurítico	66.2 (29-92)	Síndrome constitucional	Dolor abdominal	Cefalea
Manifestaciones clínicas	Dolor pleurítico Espustos hemoptoicos Disfonía	51.1 (31-90)	Fiebre Pérdida de peso	Pancreatitis aguda recurrente (> 50 crisis)	Cefalea
IgG4 sérica	Elevada	Elevada	Normal	Elevada	Normal
Pruebas radiológicas	PET-TC	PET-TC	PET-TC	RNM Ecoendoscopia PET-TC	Gammagrafía RNM/TC PET-TC
Biopsia	Masa pulmonar	No	Nefrectomía y fibrosis retroperitoneal	Pancreática	Esfenoidal
Localización	Masa pulmonar	Aortitis, Arteria iliaca	Fibrosis retroperitoneal. Aortitis. Tiroiditis.	Pancreática (autoinmunitaria tipo 1)	Masa esfenoidal
Tratamiento	GC	GC MTX Rituximab	GC MTX Tocilizumab	GC	GC AZA MTX
Evolución actual	Remisión (continua GC dosis bajas)	Remisión (continua Rituximab)	Remisión Continua GC	Crisis recurrentes más leves	Remisión parcial (mantiene GC y MTX)

GC = glucocorticoides, MTX = metotrexato, AZA = azatioprina

## ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD RELACIONADA CON LA IGG4 EN EL HOSPITAL REGIONAL DE MÁLAGA

García Ocaña, P; Pineda Cantero, A; Costo Muriel, C; de Windt, F; Pérez de Pedro, I; Ayala Gutiérrez, M; Romero Gómez, C; Gómez Huelgas, R.

UCG Medicina Interna. Hospital Regional Universitario de Málaga.

### Objetivos

La arteritis de Takayasu (AT) es una vasculitis sistémica que afecta a la aorta y sus ramas principales siendo más prevalente en países asiáticos pero de distribución mundial. El objetivo de este estudio es evaluar epide-

miología, clínica, angiografía, manejo y pronóstico de los pacientes revisados en nuestra consulta.

### Metodología

Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo de los pacientes con de AT recogidos en sistema Diraya de la consulta Enfermedades Autoinmunes en 2019. Se analizan variables clínicas, diagnósticas, tratamiento y evolución.

### Resultados

De 2083 pacientes revisados en 2019, hay 11 pacientes con AT, que supone 0,52% del total. Su prevalencia en nuestra área es de 41 casos por 100000/habitantes. En todos los pacientes se realizó diagnóstico por estudio de imagen (angioRNM, angioTC y/o PET). Dos pacientes no cumplían criterios ACR. No hubo en-

fermedades relacionadas al Takayasu, aunque una paciente estaba previamente diagnosticada de artritis seronegativa. En un paciente solo se obtuvieron datos epidemiológicos y de situación actual. La media de duración del tratamiento GC fue de 103 meses. Solo 4 pacientes (36%) se trataron solo con GC. En el 7 (63%), se asoció uno o más inmunosupresores. Una paciente falleció de cáncer no relacionado.

### Conclusiones

La AT es muy poco frecuente en nuestro medio. En nuestra cohorte hay pacientes de larga evolución. Se trataron con mucha frecuencia con inmunosupresores convencionales. El tiempo de exposición a GC fue muy prolongado. Se asocia con frecuencia a secuelas y necesidad de revascularización.

Epidemiología		Clasificación	%
Edad (media / máx.-min)	30.1 (20-43)	1 (Arco Ao)	20
Sexo (% mujer)	73	2a Ao asc+ arco Ao,	40
Raza		2b Ao ass + arco Ao + Ao tor. desc	0
Caucásica	10 (91%)	3 Ao tor.desc.+Ao abd.+art renal	0
Otras (asiática)	1 (9%)	4 Ao abdominal + art renal	10
		5 tipo 2b + tipo 4	50
Manifestación clínica	N (%)	Segmento arterial	N (%)
Fiebre	5 (50)	Aorta ascendente	40
Pérdida de peso	5 (50%)	Arco aórtico	50
Claudicación extremidades	4 (40)	Aorta torácica descendente	33
Disminución pulso braquial	5 (50)	Aorta abdominal	40
Difef. PASI > 10 mmHg MMSS	4 (40)	Subclavias	70
Soplos vasculares	8 (80)	Carótidas	80
Carotidinia	2 (20)	Axilar	20
Amaurosis	1 (10)	Vertebrales	20
Hipertensión (causado por AT)	3 (30)	Celíaca	20
Artralgias	2 (20)	Mesentérica	10
Ictus	2 (20%)	Renales	20
Parámetros analíticos	$\bar{x}$ (M-m)	Tratamiento	
VSG (mm/1ª hora)	50 (16-104)	Glucocorticoides (% / dosis $\bar{x}$ inicio)	100 / 53 mg
PCR (mg/L)	24 (8-50)	Metotrexato N (%)	4 (36)
Leucocitos /mcl (x103)	9,5 (4.6-13.9)	Azatioprina N (%)	1 (9)
Hb (gr/dL)	12.8 (10-16)	Micofenolato N (%)	2 (18)
Plaquetas /mcl (x106)	332 (196-448)	Ciclosporina N(%)	1 (9)
		Ciclofosfamida N(%)	1 (9%)
		Adalimumab N(%)	1 (9)
		Etanercept	1 (9)
		Tocilizumab	3 (27)
		Revascularización	3 (27)
Evolución			
Remisión (sin tratamiento)	4 (36)		
Tratamiento activo	6 (54)		
Exitus	1 (9)		
Secuela	4 (36)		
Tiempo evolución ( $\bar{x}$ / m-M)	15 (2-38)		

## ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES CON ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES DEL HOSPITAL COSTA DEL SOL

Luque del Pino,J; Agustín Bandera,V; Jiménez García,N; Romero Gómez,C; Aguilar García,JA; Cotos Canca,R; García de Lucas, MD; García Alegría,J.

### Objetivo

Analizar las manifestaciones clínicas, tratamiento y evolución al año de los pacientes con arteritis de células gigantes (ACG).

### Material y métodos

Análisis descriptivo y retrospectivo de pacientes con ACG de la consulta de Autoinmunes del H. Costa del Sol desde 1995-2019.

### Resultados

Se registraron 46 pacientes, 62% mujeres y con una edad media de 73 años. El motivo de consulta más frecuente fue la cefalea (44%). El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 57 días. Durante el seguimiento el 84% presentó cefalea, 42% claudicación mandibular, 38% inflamación/dolor de arterias temporales, 33% fiebre, 29% pérdida de peso e hipersensibilidad del cuero cabelludo, 7% diplopia, 4% amaurosis y 2% odinofagia/carotidinia. Al 72% se les diagnosticó en su evolución polimialgia reumática. Se realizó AngioRM y biopsia de arteria temporal a 28 (61%) pacientes, con confirmación diagnóstica en el 54%. El 93% de los pacientes cumplía 3 ó más criterios ACR de ACG.

Todos los pacientes fueron tratados con corticoides y el 52% se antiagregó con AAS. El 9% (4) recibió tratamiento con bolos de corticoides IV. La dosis media de prednisona al inicio fue de 52 mg con reducción progresiva durante el seguimiento. A 5 pacientes (10%) hubo que asociarle metotrexato y a 2 pacientes (5%) tocilizumab. Se consiguió remisión con <10mg prednisona en 11(26%), corticodependencia (>10mg prednisona) en 1(2%), curación en 6 (14%), pérdida de seguimiento en 15 (35%),recurrencia en 3 (7%) y éxitus en 5 (12%).

### Conclusiones

El perfil de pacientes con ACG en nuestro centro es similar al descrito en la literatura (JAMA. 2016 Jun 14;315(22):2442-58).

Tabla 1. Datos de laboratorio al diagnóstico de ACG

PARÁMETRO DE LABORATORIO	MEDIA	DESVIACIÓN TÍPICA
VSG (mm/h)	92	29
PCR (mg/L)	100	60
Leucocitos (U/ul)	9.045	2424
Hemoglobina (g/dl)	11	1.4
Plaquetas (U/ul)	393.103	131.586
GOT (U/L)	39	55
GPT(U/L)	37	44
FA (U/L)	88	109

Tabla 2. Motivo de consulta de los pacientes con ACG

MOTIVO DE CONSULTA	N (%)
Cefalea	19 (44%)
Fiebre	9 (21%)
Polimialgia	8 (19%)
Amaurosis	5 (12%)
Otros	2 (5%)

## UNIDAD DE INMUNOPATOLOGÍA OCULAR: UN EJEMPLO DE TRABAJO MULTIDISCIPLINAR

Martin Cortés, S., Arnedo Diez de los Rios R., Hidalgo Conde A., Segura Fernandez-Nogueras MV., Jimenez Rodriguez E., Rivera Zea P.

### Objetivo del estudio

Ante un paciente con uveítis es importante el despistaje de enfermedades sistémicas, es por ello que el especialista en enfermedades autoinmunes debe trabajar en conjunto con oftalmología con el fin de mejorar la asistencia del enfermo. Además, en el caso concreto de esta patología con brotes y recurrencias frecuentes con necesidad

de instauración de tratamientos inmunosupresores y terapias biológicas, la necesidad de trabajo en equipo y coordinación es si cabe más necesaria.

Desde el año 2019, en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria se ha puesto en marcha una unidad de trabajo conformada por profesionales de medicina interna y oftalmología que permite una valo-

ración multidisciplinar del enfermo en el mismo día, evitando retrasos en el diagnóstico, en el tratamiento y facilitando el diagnóstico etiológico y la toma de decisiones entre especialidades, reduciendo, los costes sanitarios indirectos.

### Material y método

Estudio descriptivo retrospectivo de la actividad realizada en la Unidad de Inmunopatología ocular del Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Los pacientes con uveítis candidatos a estudio de enfermedades sistémicas son derivados a la unidad para estudio y tratamiento. Son también derivados aquellos pacientes con etiología idiopática conocida pero con evolución tórpida o gran afectación que precisan de tratamiento inmunosupresor.

### Resultados

Durante el año 2019 se han valorado conjuntamente 72 pacientes con el diagnóstico de uveítis, de ellas el 57% fueron mujeres y 43% restante hombres. En cuanto a la localización, de las 72 uveítis, la mayoría fueron posteriores, 25 pacientes (34%), 16 pacientes (22%) eran anteriores, 14 (19%) fueron intermedias y 9 pacientes (12%) panuveítis. Escleritis la presentaron 8 pacientes (11%).

En relación a la etiología, la más frecuente fue la idiopática. En cuanto a las causas secundarias de las uveítis posteriores, las más frecuentes fueron las vasculitis (20%), seguidas de la sarcoidosis (4%). Destacar que 3 pacientes presentaron una patología oftalmológica primaria (2 pacientes con Enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (8%) y 1 paciente enfermedad de Birdshot). En relación a las causas secundarias de la panuveítis, la más frecuente fue la causa infecciosa (22%), seguida de la enfermedad de Bechet (11%) y Sarcoidosis (11%).

En cuanto al tratamiento de las uveítis anteriores sólo 3 pacientes (18%) requirieron tratamiento inmunosupresor, siendo el metotrexate el más utilizado. En relación a las uveítis posteriores, la mayoría

(88%) requirió tratamiento sistémico, siendo el tratamiento biológico el más frecuente (8 paciente con Adalimumab, 3 con tocilizumab y 1 paciente con Rituximab), de los inmunosupresores clásico el más empleado fue el micofenolato de mofetilo.

### Conclusiones

Las principales ventajas radican en que la valoración en conjunto permite un manejo más personalizado del enfermo favoreciendo la toma de decisiones y el aprendizaje mutuo. Además, el paciente evita desplazamientos y puede resolver sus dudas con ambas especialidades evitando la malinterpretación de la información. Desde nuestra experiencia, es efectiva la implantación de unidades multidisciplinarias en el manejo de la patología oftalmológica uveal en nuestros pacientes.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE SJÖGREN 1º NO INCLUIDAS EN EL ÍNDICE ESSDAI

Esmeralda Manzano López; Gracia Cruz Caparros; Alejandro Moya Ruiz; Nerea Castillo Fernández; Cristina Ocaña Losada; Gema Gómiz Rodríguez.

Servicio de Medicina Interna, Hospital de Poniente, El Ejido, Almería.

### Objetivo

El síndrome de Sjögren 1º (SS1º) es una enfermedad autoinmune cuya expresión fenotípica variable está muy bien representada en la escala EULAR-SS (ESSDAI). Sin embargo, hay otras características clínicas observadas frecuentemente en nuestros pacientes que no están reflejadas y que pueden llegar a ser determinantes. Quereamos evaluar la presencia de estas características en nuestra serie de pacientes.

### Material y métodos

Análisis retrospectivo de las características clínicas no incluidas

en la escala de actividad ESSDAI en una cohorte de pacientes con SS1º diagnosticados por criterios AECC 2002 en nuestra consulta de enfermedades sistémicas entre Enero de 2008 y Diciembre de 2019. Se recogieron una lista de 26 características definida en estudios multicéntricos. No se incluyó, como en dichos trabajos, la afectación tiroidea, hepática o pancreática.

### Resultados

Un total de 92 paciente, de ellos 85 (92,4%) eran mujeres y 7 (7,6%) hombres. La media de edad al diagnóstico fue de 53 años. 78 pacientes eran españoles (84,8%), 5 de ellos procedían de países subsaharianos (5,4%), 5 de Europa del Este (5,4%) y 4 procedían de Marruecos (4,3%).

16 pacientes (17,4%) presentaron al menos una característica clínica no ESSDAI. Las más prevalente el fenómeno de Raynaud (9 pacientes, 9,7%) seguido de la afectación ORL en forma de hipoa-cusia neurosensorial y/o síndrome de Meniere (5 pacientes, 5,4%), de uveítis (2 pacientes, 2%), de eritema nodoso (1 paciente, 1%) y de serositis (derrame pericárdico severo en un paciente, 1%). Se identificaron dos características simultáneas en dos de los pacientes y en el resto se daba sólo una de ellas.

### Conclusiones

El índice de actividad del ESSDAI es una herramienta diseñada para homogeneizar la medida de la actividad de la enfermedad y monitorizar la respuesta de los tratamientos. Pero, como se apunta en otros estudios (Sjögren Big Data Project), hay características que no están contempladas. En nuestra serie, el 17% de los pacientes presentaron al menos una, siendo, como en otras series, el fenómeno de Raynaud, las más frecuente. Algunas de ellas repercuten en la calidad de vida y determinan la estrategia terapéutica por lo es importante tenerlas en cuenta en la evaluación global y pronóstico del paciente.

## MIOPATÍAS NECROTIZANTES INMUNOMEDIADAS (MNIM): DESCRIPCIÓN DE UNA SERIE

Cívico Ortega, Jesús A; Navarro Sánchez, Alicia; Abarca Costalago, Manuel; Hidalgo Conde, Ana; Arnedo Díez de los Ríos, Rocío S.T.; Sánchez-Lora, Francisco Javier.

Servicio Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

### Objetivos

Las MNIM son un grupo de miopatías de creciente interés incluidas en el espectro de miopatías inflamatorias idiopáticas (MII). El descubrimiento de Anticuerpos Específicos de Miositis (AEM) y su correlación clínico-serológica ha contribuido a

caracterizar mejor las MNIM y a descubrir diferentes subtipos, como es el caso de las MNIM antiHMGCRCR+ y antiSRP+. Aun así, todavía queda mucho por averiguar sobre estas entidades, por lo que el propósito de este estudio es realizar una descripción de las características de los pacientes de nuestra área hospitalaria que sufren MNIM.

### Metodología

Se realizó una búsqueda de los pacientes diagnosticados de MNIM en nuestra área hospitalaria en seguimiento por los Servicios de Medicina Interna y/o Reumatología del Hospital Clínico Virgen de la Victoria. A partir de estos, se extrajeron y analizaron los datos necesarios a través de bases de datos internas y del Sistema de Información Asistencial DIRAYA.

### Resultados

(Ver tabla de abajo)

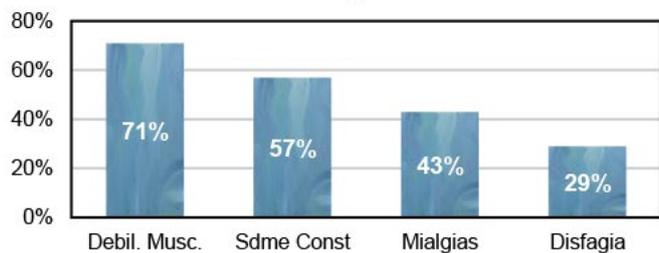
### Conclusiones

El paciente prototipo que sufre MNIM es una mujer de unos 59 años que debuta con debilidad muscular y síndrome constitucional. La afectación esofágica aparece en un 42% de los casos y casi 1/3 sufre afectación pulmonar intersticial. Resulta llamativa la relación de las MNIM con la prevalencia de exposición a estatinas y con el hipotiroidismo. El anticuerpo antiHMGCRCR tiene gran protagonismo en las MNIM, especialmente en los casos relacionados con el uso de estatinas (75%). También destaca el antiSRP, relacionado con afectación muscular más extensa y con miocardiopatía.

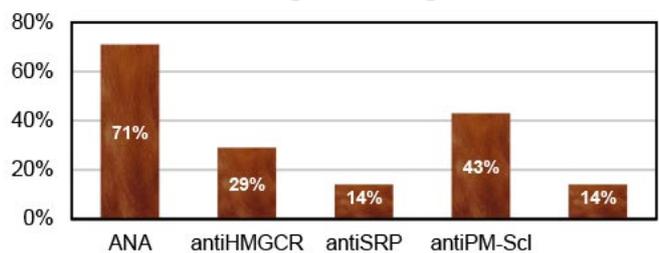
### RESULTADOS:

MNIM	
n	7
Hombres	14.28%
Mujeres	85.71%
Edad Media de debut	59.57 años
HTA	42.85%
DM	0 %
Dislipemia	57.14%
Hipotiroidismo	42.85%
Tabaco y/o alcohol	0 %
Exposición Estatinas	57.14%
Afectación muscular	100 %
Afectación pulmonar	29 %
Afectación esofágica	43 %

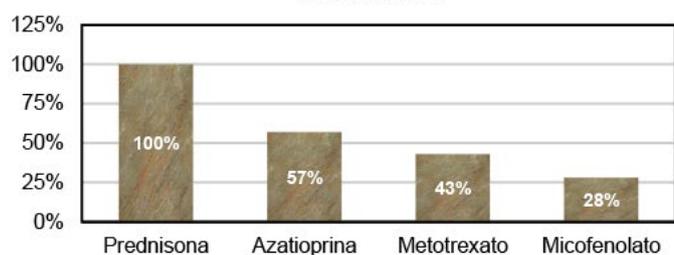
### Sintomatología en Debut



### Hallazgos Serológicos



### Tratamiento



El manejo del paciente suele requerir corticoides en pauta descendente e inmunosupresores, entre los que destaca en nuestra serie la azatioprina. No obstante, son necesarios más estudios para caracterizar correctamente a este grupo de enfermedades y poder ofrecer a los pacientes un abordaje óptimo.

## ESTUDIO DESCRIPTIVO DE ENFERMEDADES TIROIDEAS ASOCIADAS A SINDROME DE SJOGREN 1° EN UNA COHORTE DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS EN UNA CONSULTA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Ocaña Losada, Cristina; Manzano López, Esmeralda; Cruz Caparrós, Gracia, Gómiz Rodríguez, María Gema; Pousibet Puerto, Joaquín; Rivera Cívico, Francisco.

Consultas de Enfermedades Autoinmunes. Unidad de Medicina Interna. Hospital de Poniente. El Ejido, Almería.

### Objetivo del estudio

La enfermedad tiroidea autoinmune, igual que otras enfermedades autoinmunes órgano-específicas, ha sido relacionada con el Síndrome de Sjogren 1° (SS1°). El alcance y significado de tal asociación sigue siendo incierto. Recientemente se ha publicado un metaanálisis que encuentra un riesgo significativamente mayor de enfermedad tiroidea en pacientes con SS1°. Tomando esta revisión como referencia, hemos analizado la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune y no autoinmune en una serie de pacientes diagnosticados de SS1°.

### Material y métodos

Estudio retrospectivo de la presencia de enfermedades tiroideas en una cohorte de pacientes con

SS1° diagnosticados según criterios AECC 2002 en una consulta de enfermedades sistémicas en el periodo comprendido entre Enero de 2008 y Diciembre de 2019. Se midieron los niveles séricos de hormonas tiroideas, los autoanticuerpos contra tiroglobulina y peroxidasa en los que tenían alteración de perfil tiroideo, los TSI solo en aquellos con hipertiroidismo y ecografía de tiroides solo en casos de hipertiroidismo o bocio.

### Resultados

El número de pacientes diagnosticados de SS1° fue de 92, de los cuales 85 eran mujeres (92,4%). La media de edad al diagnóstico fue de 53 años. Respecto al país de procedencia, 78 pacientes (84,8%) eran españoles, 5 procedían de países subsaharianos (5,4%), 5 (5,4%) de Europa del Este y 4 (4,3%) procedían de Marruecos.

Analizando los datos relacionados con el tiroides, veintiun (22,8%) pacientes fueron diagnosticados de enfermedad tiroidea. La tiroidopatía autoinmune se encontró en 15 pacientes (16,3%), de los cuales, 11 (11,9%) tenían Hipotiroidismo 1° autoinmune y 4 (4,3%) reunían criterios de Enfermedad de Graves-Basedow. El resto, 6 pacientes (6,5%), padecían una enfermedad tiroidea de origen no autoinmune (bocio nodular/difuso con hipo/hipertiroidismo y tiroiditis subaguda).

### Conclusiones

En nuestra serie encontramos que la enfermedad tiroidea está presente en casi un tercio de los pacientes con SS1°, cifras similares a las descritas en series precedentes de la enfermedad y superior a la documentada en la población general española. Las enfermedades tiroideas autoinmunes, el Hipotiroidismo 1° autoinmune (principalmente) y la Enfermedad de Graves-Basedow son, como era de esperar, las dos tiroidopatías más prevalentes en nuestro grupo, existiendo un porcentaje no desdeñable aunque similar a

la población general, de enfermedades tiroideas no autoinmunes. El cribado de enfermedad tiroidea autoinmune es, por tanto, esencial en los pacientes con SS1°.

## EXPERIENCIA TRAS LA RETIRADA DE DENOSUMAB EN PACIENTES CON OSTEOPOROSIS Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

Beltrán Ávila, Francisco Javier<sup>1</sup>; Fernández Reyes, Daniel<sup>1</sup>; Martínez de Victoria Carazo, Javier<sup>1</sup>; Benavente Fernández, Alberto<sup>2</sup>; Parejo Morón, Ana Isabel<sup>1</sup>; Fernández Díaz, María del Rocío<sup>1</sup>; Fernández Ontiveros, Sergio<sup>1</sup>; Callejas Rubio, José Luis<sup>3</sup>; Ortego Centeno, Norberto<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> MIR de Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada.

<sup>2</sup> FEA de Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna, Unidad de Medicina Interna General, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada.

<sup>3</sup> FEA de Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada.

### Introducción

Denosumab es un anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y osteoporosis inducida por glucocorticoides (GIOP), entre otras indicaciones. Su principal inconveniente consiste en un rápido retorno a valores densitométricos basales así como el riesgo de fracturas vertebrales múltiples tras su retirada. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha destacado la necesidad tomar precauciones al respecto.

### Objetivo del estudio

Conocer la prevalencia y características de los pacientes fracturados

tras suspensión de denosumab, con el objetivo de establecer precauciones en un futuro tras su retirada.

**Material y métodos**

Estudio descriptivo a través de historias clínicas facilitadas por la unidad de Farmacia Hospitalaria de los pacientes con prescripción de denosumab desde 2013 por la unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (EAS) del Hospital Universitario Clínico San Cecilio.

**Resultados**

Obtenemos 117 pacientes cuyas características basales se plasman en la tabla 1. 83 pacientes (71%) continúan el tratamiento, mientras que 34 (29%) lo han suspendido. 77 pacientes (66%) recibían el tratamiento por GIOP, y el diagnóstico

más frecuente fue arteritis de células gigantes (n=16, 14%).

En el grupo que suspendió denosumab (tabla 2), el tiempo medio de tratamiento fueron 30 meses. La causa conocida más frecuente de suspensión la constituyeron las intervenciones odontológicas (n= 9, 26%). Entre estos pacientes, 22 (65%) presentaban GIOP, con una dosis media de prednisona diaria de 7,3 mg durante el tratamiento antirresortivo. Un tercio de los pacientes (n=11, 32%) recibió tras la suspensión del denosumab otro fármaco antirresortivo, destacando los bifosfonatos (n=8, 73%).

Un total de 4 pacientes (todas mujeres) sufrieron fracturas vertebrales tras la retirada de denosumab, indicado en la mitad por osteoporosis post-menopáusica y por GIOP en la otra mitad. La sus-

pensión del fármaco fue debida a causa odontológica (2), por indicación médica (1) y por osteonecrosis (1). El rango de tiempo de administración de denosumab fue de 6 a 42 meses, con un intervalo de aparición de las fracturas de 7 a 16 meses. El número de fracturas vertebrales fue respectivamente de 1, 3, 4 y 6. El tratamiento médico posterior se realizó con teriparatida en 3 casos y risedronato en el caso restante.

**Conclusiones**

En nuestra muestra pudimos identificar una prevalencia de fracturas vertebrales de 11,8%. En el futuro plantearemos un protocolo de retirada en aquellos pacientes que han suspendido el tratamiento para prevenir este tipo de complicaciones.

Figura 1. Diagrama de flujo de la población a estudio.

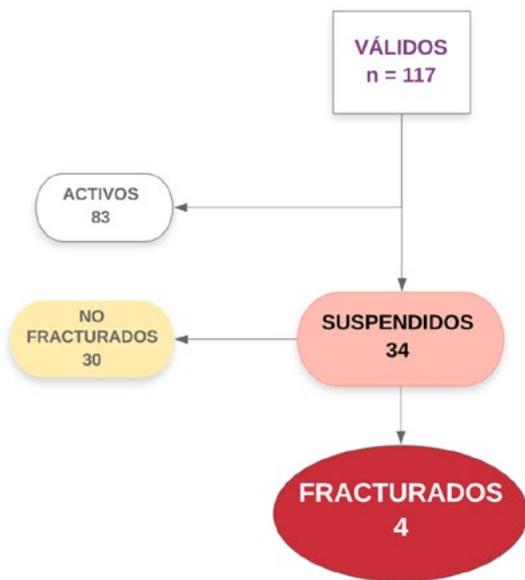


Tabla 2. Características basales de los pacientes válidos en seguimiento por nuestra Unidad de EAS.

Total	n = 117
Tratamiento activo	83 (71%)
Tratamiento suspendido	34 (29%)
Sexo femenino	106 (91%)
Edad (años)	71,9±11,4
Diagnóstico:	
Arteritis de células gigantes	17 (15%)
Sd. de Sjögren	16 (14%)
Otras vasculitis	16 (14%)
Lupus eritematoso sistémico	13 (11%)
Esclerosis sistémica	10 (9%)
Polimialgia reumática	8 (7%)
Sarcoidosis	7 (6%)
Otros	30 (26%)
Tiempo de seguimiento (meses)	48,5±22
Osteoporosis corticoidea	77 (66%)
Osteoporosis postmenopáusica	40 (34%)

## PREMIO MEJOR COMUNICACIÓN BÁSICA

### METAANÁLISIS DEL GENOMA COMPLETO REVELA NUEVOS LOCI COMPARTIDOS EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS SEROPOSITIVAS SISTÉMICAS

Marialbert Acosta Herrera<sup>1</sup>, Martin Kerick<sup>1</sup>, David González Serna<sup>1</sup>, Myositis Genetics Consortium, Scleroderma Genetics Consortium, Cisca Wijmenga<sup>2</sup>, Andre Franke<sup>3</sup>, Gregersen PK<sup>4</sup>, Leonid Padyukov<sup>5</sup>, Timothy Vyse<sup>6,7</sup>, Marta E Alarcón Riquelme<sup>8</sup>, Maureen D. Mayes<sup>9</sup>, Javier Martin<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Institute of Parasitology and Biomedicine López-Neyra, CSIC, Granada, Spain.

<sup>2</sup> Department of Genetics, University Medical Centre Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands.

<sup>3</sup> Institute of Clinical Molecular Biology, Christian-Albrechts-University of Kiel, Kiel, Germany.

<sup>4</sup> Robert S Boas Center for Genomics and Human Genetics, Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, New York, USA.

<sup>5</sup> Rheumatology Unit, Department of Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

<sup>6</sup> Division of Genetics and Molecular Medicine, King's College London, London, UK.

<sup>7</sup> Division of Immunology, Infection and Inflammatory Disease, King's College London, London, UK.

<sup>8</sup> Centro de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO), Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía, Granada, Spain.

<sup>9</sup> The University of Texas Health Science Center—Houston, Houston, Texas, USA.

#### Objetivo

Las enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMIDs) son afecciones heterogéneas y complejas que presentan manifestaciones clínicas solapantes y una elevada agregación familiar, lo que sugiere la existencia de un componente genético compartido. El objetivo de nuestro estudio

fue identificar de forma sistemática genes y mecanismos biológicos compartidos entre cuatro enfermedades reumáticas seropositivas sistémicas, como la esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y miopatías inflamatorias idiopáticas, mediante un metaanálisis de datos genómicos.

#### Métodos

Metaanalizamos ~ 6.5 millones de polimorfismos de un solo nucleótido en 11.678 casos y 19.704 controles, de individuos de ascendencia europea. El papel funcional de los genes asociados se analizó utilizando bases de datos disponibles públicamente.

#### Resultados

Nuestro análisis reveló cinco nuevos genes significativamente asociados y compartidos entre estas enfermedades: *NAB1*, *KPNA4-ARL14*, *DGQK*, *LIMK1* y *PRR12*. Todos ellos relacionados con procesos inmunológicos como la señalización de interferón y factor de crecimiento epidérmico, respuesta a metotrexato, dinámica del citoesqueleto y cascada de coagulación. Todas las variantes asociadas mostraron un enriquecimiento funcional en sitios de hipersensibilidad a la DNasa, estados de cromatina y marcas de histonas en células inmunes relevantes, además constituyeron rasgos de expresión cuantitativa compartidos en estas enfermedades. Asimismo, nuestros resultados estaban enriquecidos en dianas terapéuticas que actualmente se encuentran en fase de estudio para el tratamiento de éstas enfermedades.

#### Conclusiones

Hemos identificado nuevos genes de riesgo compartidos con valor funcional así como propuesto nuevos genes de riesgo que podrían ser analizados trabajos futuros. Nuestros resultados destacan el potencial de estos estudios para el reposicionamiento de fármacos en IMIDs reumá-

ticas seropositivas sistémicas genéticamente relacionadas.

#### Financiación

Parcialmente financiado por EU/EFPIA Innovative Medicines Initiative Joint Undertaking PRECISEADS (115565), Ministerio de Economía y Competitividad (SAF2015-66761-P), Consejería de Innovación, Ciencia y Tecnología, Junta de Andalucía (P12-BIO-1395), y programa Juan de la Cierva-Formación (FJCI-2015-24028).

### IDENTIFICACIÓN DE UN LOCUS DE RIESGO COMPARTIDO ENTRE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI Y LA VASCULITIS IGA MEDIANTE UN ANÁLISIS COMBINADO DE DATOS DE GWAS

Elio G. Carmona<sup>1,2</sup>, Raquel López mejías<sup>3</sup>, Chiea Chuen Khor<sup>4</sup>, Norberto Ortego Centeno<sup>5</sup>, Santos Castañeda<sup>6</sup>, Belén Sevilla Perez<sup>7</sup>, José A. Miranda Filloy<sup>8</sup>, Antonio Navas Parejo<sup>9</sup>, Esteban Rubio<sup>10</sup>, Manuel León Luque<sup>10</sup>, Juan María Blanco Madrigal<sup>11</sup>, Eva Galíndez Aguirregoikoa<sup>11</sup>, Ricardo Blanco<sup>3</sup>, David Burgner<sup>12,13,14,15</sup>, Miguel A. González Gay<sup>3,16</sup>, Javier Martín<sup>2</sup>, Ana Márquez<sup>1,2</sup>.

- 1 Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Universitario San Cecilio, Instituto de Investigación Biosanitaria ibs. GRANADA, Granada, Spain.
- 2 Instituto de Parasitología y Biomedicina "López-Neyra", CSIC, PTS Granada, Granada, Spain.
- 3 Epidemiology, Genetics and Atherosclerosis Research Group on Systemic Inflammatory Diseases, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, Spain.
- 4 Genome Institute of Singapore, Singapore.
- 5 Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario San Cecilio, Instituto

- de Investigación Biosanitaria ibs. GRANADA, Granada, Spain.
- 6 Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Princesa, IIS-IPrincesa, Madrid, Spain.
  - 7 Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spain.
  - 8 Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, Spain.
  - 9 Servicio de Nefrología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spain.
  - 10 Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain.
  - 11 Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, Spain.
  - 12 Murdoch Children's Research Institute, The Royal Children's Hospital, Parkville, Victoria, Australia.
  - 13 Department of Paediatrics, The University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia.
  - 14 Department of General Medicine, The Royal Children's Hospital, Parkville, Victoria, Australia.
  - 15 Department of Paediatrics, Monash University, Clayton, Victoria, Australia.
  - 16 School of Medicine, Universidad de Cantabria, Santander, Spain.

### Objetivo

Las vasculitis son enfermedades inflamatorias crónicas de etiología compleja, ya que en su desarrollo influyen factores genéticos y ambientales. En los últimos años, se ha avanzado considerablemente en el conocimiento de su base genética, gracias principalmente a los estudios de asociación de todo el genoma o GWASs (genome-wide association studies). Sin embargo, gran parte de este componente genético permanece aún sin esclarecer. Una de las principales limitaciones de los estudios de asociación en enfermedades autoinmunes es la dificultad para identificar variantes genéticas de susceptibilidad con efectos modestos, debido al gran tamaño muestral requerido y la baja prevalencia de estas enfermedades. En los últimos años, esta limitación ha sido parcialmente superada mediante la combinación de datos de genotipado masivo de

diferentes patologías como si fueran una sola a través de los llamados "cross-disease meta-analysis". Esta estrategia ha resultado útil para la identificación de loci de riesgo comunes a distintas enfermedades de base inmunológica. El objetivo de este estudio fue aumentar nuestro conocimiento del componente genético de dos vasculitis pediátricas, la enfermedad de Kawasaki (KD) y la vasculitis IgA (IgAV), mediante la identificación de loci de susceptibilidad compartidos entre ellas.

### Material y métodos

Para este propósito, combinamos datos de GWASs de KD (405 pacientes y 6.252 controles de Australia, Reino Unido, Países Bajos y Estados Unidos) y de IgAV (215 pacientes y 1.324 controles de España) mediante un "cross-disease meta-analysis". Las variantes genéticas con valores de  $p$  inferiores a  $5 \times 10^{-08}$  se consideraron asociadas con ambas enfermedades.

### Resultados

La variante rs3743841 alcanzó el umbral de significación establecido en el análisis combinado de ambas enfermedades ( $p=1.61 \times 10^{-08}$ ). La anotación funcional reveló que esta variante actúa como un eQTL (expression quantitative trait locus) regulando la expresión génica de los genes *NAGPA* (N-acetylglucosamine-1-phosphodiester alpha-N-acetylglucosaminidase) y *SEC14L5* (SEC14 like lipid binding 5) en sangre total y monocitos, respectivamente. Ambos genes están implicados en el transporte intracelular. Además, otras siete variantes genéticas mostraron asociaciones sugestivas ( $p < 5 \times 10^{-05}$  en el meta-análisis de ambas enfermedades y  $p < 0.01$  en cada enfermedad independientemente), representando posibles loci compartidos entre KD e IgAV.

### Conclusiones

Mediante el primer análisis a gran escala para analizar el solapamiento genético entre KD e IgAV, hemos identificado un nuevo locus

de riesgo compartido entre estas dos enfermedades pediátricas. El siguiente paso consistirá en la validación de los resultados obtenidos mediante el análisis de las variantes genéticas más asociadas en cohortes independientes.

## EL PAPEL DE KLOTHO EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

Álvarez de Cienfuegos A<sup>1</sup>, Cantero Nieto L<sup>2</sup>, Ríos Fernández R<sup>3</sup>, Callejas Rubio JL<sup>3</sup>, Martín J<sup>4</sup>, González-Gay MA<sup>5</sup>, Ortego Centeno N<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Sección de Reumatología, Hospital Vega-Baja, Alicante, España.

<sup>2</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Santa Ana, Granada, España.

<sup>3</sup> Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España.

<sup>4</sup> Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, IPBLNCSIC, Granada, España.

<sup>5</sup> Grupo de investigación en Epidemiología, genética y aterosclerosis en enfermedades inflamatorias sistémicas, división de Reumatología, IDIVAL, Santander, España.

### Introducción

La Artritis Reumatoide (AR), es una enfermedad crónica, sistémica e incapacitante que afecta al 0,3-1,2% de la población general. Se caracteriza por la presencia de anticuerpos, sobre todo el Factor Reumatoide (FR) y los anticuerpos antipéptido citrulinado (ACPA). Klotho es una proteína unida a membrana que se expresa predominantemente en el riñón, la glándula paratiroidea y el plexo coroideo; desempeña funciones enzimáticas, correceptoras y antiinflamatorias, participando en la prevención del envejecimiento, en el equilibrio fosfocálcico y en los procesos reparativos y fibróticos. Klotho parece desempeñar un papel esencial en el mantenimiento del control del tono vascular, en la regeneración y reparación de los tejidos y en el equilibrio electrolítico.

## Objetivo

Nuestro objetivo fue comparar los niveles séricos de Klotho entre las pacientes con AR y los controles sanos y valorar la posible asociación de Klotho con diferentes características de la enfermedad.

## Métodos

Este estudio observacional transversal se realizó en el Hospital Vega-Baja, Orihuela (España) desde Noviembre de 2016 hasta Mayo de 2018. Se incluyeron 63 pacientes mujeres con AR, procedentes de la consulta de reumatología mediante muestreo aleatorio simple y 65 mujeres sanas de la misma edad. Todas las pacientes incluidas en este estudio tenían niveles normales de creatinina sérica y cumplían los criterios de clasificación para la AR de la American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism de 2010. Los ACPA se determinaron utilizando un kit de ELISA de segunda generación (ORGENTEC Diagnostika GmbH, Mainz, Alemania), mientras que la IgM FR se determinó como parte del análisis de rutina mediante un ensayo turbidimétrico (Siemens Healthcare Diagnostic Inc. NY, EEUU), según las instrucciones del fabricante. Klotho se analizó mediante ELISA.

## Resultados

El valor medio  $\pm$  desviación estándar en suero de ACPA y FR fueron de  $571,22 \pm 1040,89$  U/ml y  $173,73 \pm 751,8$  U/ml, respectivamente. Las concentraciones séricas de Klotho fueron significativamente más altas en las pacientes con AR en comparación con las del grupo control:  $[4,68 (1,4-7,8)$  vs.  $3,5 (0,6-6,1)$ , ng/mL;  $P < 0.0001$ ]. Los niveles séricos de Klotho se asociaron positivamente con la presencia de ACPA y FR ( $p < 0.05$ ) y fueron más altos en pacientes con AR tratados con agentes biológicos ( $p = 0.008$ ).

## Conclusiones

La presencia de niveles elevados de Klotho en nuestras pacientes con AR y su correlación con los

marcadores de actividad y mal pronóstico de la enfermedad posiblemente responda a un proceso compensatorio debido a sus características antiinflamatorias.

## EL FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO 23 SE ASOCIA CON DISLIPEMIA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Álvarez de Cienfuegos A<sup>1</sup>, Cantero Nieto L<sup>2</sup>, Ríos Fernández R<sup>3</sup>, Callejas Rubio JL<sup>3</sup>, Robledo G<sup>4</sup>, González-Gay MA<sup>5</sup>, Ortego Centeno N<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Sección de Reumatología, Hospital Vega-Baja, Alicante, España.

<sup>2</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Santa Ana, Granada, España.

<sup>3</sup> Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España.

<sup>4</sup> Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, IPBLNCSIC, Granada, España.

<sup>5</sup> Grupo de investigación en Epidemiología, genética y aterosclerosis en enfermedades inflamatorias sistémicas, división de Reumatología, IDIVAL, Santander, España.

## Introducción

Los pacientes con artritis reumatoide (AR) tienen un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por eventos cardiovasculares (CV) como resultado de un proceso de aterosclerosis acelerada. El factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23) es un marcador novedoso del trastorno mineral óseo asociado a la enfermedad renal crónica (ERC), que aumenta progresivamente con la disminución de la función renal. FGF-23 se asocia con hipertrofia ventricular izquierda, disfunción endotelial, insuficiencia cardíaca y progresión de la insuficiencia renal en adultos con ERC.

## Objetivo

Nuestro objetivo fue comparar los niveles séricos de FGF-23 entre las pacientes con AR y los controles sanos

e investigar la posible asociación de FGF-23 con factores de riesgo cardiovascular clásicos y/o marcadores subrogados de enfermedad cardiovascular.

## Métodos

Este estudio observacional transversal se realizó en el Hospital Vega-Baja, Orihuela (España) desde Noviembre de 2016 hasta Mayo de 2018. Se incluyeron 63 pacientes mujeres con AR, procedentes de la consulta de reumatología mediante muestreo aleatorio simple y 65 mujeres sanas de la misma edad. Todas las pacientes incluidas en este estudio tenían niveles normales de creatinina sérica y cumplían los criterios de clasificación para la AR de la American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism de 2010. Los niveles de colesterol total (Ct) y triglicéridos (TG) se determinaron mediante técnicas enzimáticas. La lipoproteína de alta densidad (HDL-c) se determinó después de la precipitación de las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (apoB) con sulfato de magnesio y sulfato de dextrano. La lipoproteína de baja densidad (LDL-c) se calculó utilizando la fórmula de Friedewald. FGF-23 se analizó mediante ELISA.

## Resultados

El valor medio  $\pm$  desviación estándar en suero de Ct, HDL-c, LDL-c y TG fueron de  $212,74 \pm 41$  mg/dL,  $69,92 \pm 19,45$  mg/dL,  $120,18 \pm 29,24$  mg/dL y  $112,93 \pm 55,67$  mg/dL, respectivamente. No hubo diferencias significativas en los niveles de FGF-23 entre las pacientes con AR y los controles sanos [ $85,7 (5,2-275,4)$  vs.  $81,2 (2,6-269,9)$ , pg/ml;  $P = 0.4316$ ], pero encontramos que los niveles de FGF-23 se asociaron positivamente con el Ct, LDL-c ( $p < 0.05$ ) y el tabaquismo ( $p = 0.008$ ) en pacientes con AR.

## Conclusiones

La asociación entre FGF-23 y niveles elevados de Ct y LDL-c en las pacientes con AR sugiere la participación de la hormona en el incremento del riesgo cardiovascular de estos pacientes a través de alteraciones en el metabolismo lipídico.

Próximos eventos:



## XI Congreso de la AADEA

Granada, 2022

Preinscripción:

Del **1** de **septiembre** al **15** de **octubre**.

Matrícula:

Del **1** al **30** de **octubre**.

## Máster en Enfermedades Autoinmunes

Información y preinscripciones:

<https://masterautoinmunes.es>

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

Plazas limitadas a **45** personas.

Contacto:

[master.autoinmune@dbasp.uhu.es](mailto:master.autoinmune@dbasp.uhu.es)

[csaludmaster@gmail.com](mailto:csaludmaster@gmail.com)

959219699 ó 677155921



Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes

