

AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Autoinmunes



REVISIONES

Aprendizaje Automático en Medicina.

Osteoporosis Corticoidea.

Presentación

Vigesimoquinto número de la revista "Cuadernos de Autoinmunidad".

Literatura Comentada

Artritis Reumatoide. Lupus Eritematoso Sistémico. Síndrome Antifosfolípido. Esclerodermia. Vasculitis. Síndrome de Sjögren. Miopatías Inflamatorias. Inmunología. Hipertensión pulmonar. Oftalmología. Sarcoidosis. Dermatología. Digestivo. Pediatría. Nefrología. Enfermedad de Behçet.

3 Presentación
Norberto Ortego Centeno

REVISIÓN:
4 Aprendizaje Automático en Medicina
Alfredo García Madrid
Luis Rodríguez Rodríguez

15 Osteoporosis Corticoidea
Norberto Ortego Centeno
Raquel Ríos Fernández
Daniel Sánchez Cano
José Luis Callejas Rubio

LITERATURA COMENTADA:

23 Artritis Reumatoide
Manuel Tenorio Martín

26 Lupus Eritematoso Sistémico
María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido
Adoración Martín Gómez

29 Síndrome Antifosfolipídico
José Luis Rodríguez García

32 Esclerodermia
Norberto Ortego Centeno
Raquel Ríos Fernández

34 Vasculitis
José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera

37 Síndrome de Sjögren
José Antonio Vargas Hitos
Mónica Zamora Pasadas
Nuria Navarrete Navarrete
José Mario Sabio Sánchez

39 Nefrología
Ana Ávila Bernabeu

40 Hipertensión Pulmonar
María Jesús Castillo Palma
Francisco Javier García Hernández
Rocío González León
Julio Sánchez Román

43 Miopatías Inflamatorias
María Jesús Castillo Palma
Francisco Javier García Hernández
Rocío González León
Julio Sánchez Román

45 Sarcoidosis
María Jesús Castillo Palma
Francisco Javier García Hernández
Rocío González León
Julio Sánchez Román

47 Oftalmología
Encarnación Jiménez Rodríguez
Paloma Rivera de Zea
Miguel Cordero Coma

48 Inmunología
Francisco Javier Muñoz Vico

50 Pediatría
Marisol Camacho Lovillo
María José Lirola Cruz

51 Dermatología
Ricardo Ruiz Villaverde
Daniel Sánchez Cano

53 Digestivo
María del Pilar Martínez Tirado
Adelina García Robles

55 Enfermedad de Behçet
Ana Celia Barnosi Marín

Cuadernos de
Autoinmunidad
Año 11, Volumen 1
Junio de 2018

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



Diseño de portada y maquetación:
Miguel Ángel Molina
Tlf: +44 7522134539
Email: mamolinagarcia@gmail.com

Impresión:
Ediciones Adhara
C/ Progreso, 70, local 6, 18110
Las Gabias (Granada)
Web: www.adharabooks.com
E-mail: info@adharabooks.com
Depósito legal: M-2346-2009
ISSN: 1889-3031

Coordinador: Norberto Ortego Centeno

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

CUADERNOS DE **AUTOINMUNIDAD**

VIGESIMOQUINTO NÚMERO

Queridos amigos,

Ponemos en vuestros ordenadores y otros dispositivos electrónicos, este número ya no saldrá en papel, un nuevo ejemplar de Cuadernos, el que hace el número 25. Contamos con una incorporación nueva: la Dra. Adoración Martín Gómez, del Servicio de Nefrología del Hospital del Poniente de El Ejido (Almería), una profesional excelente muy comprometida con la patología autoinmune que, sin lugar a dudas, contribuirá a mejorar la calidad de las revisiones de nuestra revista.

En cuanto al contenido, como siempre, citar las revisiones de nuestros colaboradores a quienes hay que agradecer, una vez más, su incansable participación. Los artículos de fondo están dedicados en esta ocasión a Osteoporosis Corticoidea y a un tema de actualidad no solo en Medicina, sino en general, como es el aprendizaje automático, escrito por los Alfredo Madrid García y Luis Rodríguez Rodríguez, de la Unidad de Gestión Clínica de Reumatología e Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC) del Hospital Clínico San Carlos, Madrid, a los que agradecemos su colaboración.

Como siempre esperamos que sea de vuestro agrado

Un fuerte abrazo



Norberto Ortego Centeno
Coordinador de "Cuadernos de Autoinmunidad"



Alfredo Madrid García
Luis Rodríguez Rodríguez

Unidad de Gestión Clínica de Reumatología e
Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC),
Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

APRENDIZAJE AUTOMÁTICO EN MEDICINA

¿QUÉ ES EL APRENDIZAJE AUTOMÁTICO?

Aun siendo una de las expresiones más oídas en el mundo de la investigación en los últimos años, surgen numerosas dudas respecto a qué es y qué no es el Aprendizaje Automático (*Machine Learning*). No obstante, antes de intentar dar una definición y una interpretación correcta de ésta, se deben introducir una serie de conceptos que pueden llevar a confusión.

Según la Real Academia de la Lengua, ‘**aprender**’ se puede definir como: ‘*Adquirir el conocimiento de algo por medio del estudio o de la experiencia*’ o ‘*Fijar algo en la memoria*’. Para la primera definición propuesta es virtualmente imposible probar si una máquina ha adquirido conocimiento¹. La segunda tampoco parece poder ser aplicable en el caso de las máquinas. Éstas, aunque puedan recibir instrucciones, no las van a extrapolar a situaciones desconocidas por sí mismas. Una definición propuesta por Witten¹ es: ‘*Las cosas ‘aprenden’ cuando cambian su comportamiento de forma que las hace actuar mejor en el futuro*’. Sin embargo, este cambio no tiene por qué estar motivado por un proceso de aprendizaje. Por ello, se puede decir, que el aprendizaje implica pensar, tener un objetivo y hacerse intencionadamente, de lo contrario se estaría hablando de ‘**entrenamiento**’.

Por otra parte, los **datos** son los elementos primarios de la información y por sí solos carecen de valor. Cuando a esos datos se les da un contexto, se habla de **información**. Cuando a partir de esa información se pueden comparar elementos o actuar en consecuencia, la información pasa a ser conocimiento.

Por último, la minería de datos (*Data Mining*) se puede definir como el proceso de descubrimiento de patrones, de utilidad, de forma automática o semiautomática en grandes volúmenes de datos.

Basándonos en estos conceptos, podemos ahora dar algunas definiciones propuestas de Aprendizaje Automático:

‘*El Aprendizaje Automático puede ser definido como el **conocimiento** para hacer predicciones obtenido del*

*procesamiento de **datos** de entrenamiento con un ordenador*².

‘*El Aprendizaje Automático proporciona las técnicas básicas para la **minería de datos**. Se usa para extraer **información** de los bases de datos y expresarla de una forma comprensible, pudiendo ser usada para múltiples fines*’.

‘*El Aprendizaje Automático es una tecnología nueva para **minar conocimiento** a partir de los datos*’.

‘*El Aprendizaje Automático trata de hacer que los ordenadores modifiquen o adapten sus acciones para conseguir que éstas sean más precisas*³.

‘*El Aprendizaje Automático es sólo un paso en una aplicación de minería de datos. Es una forma de lograr la **Inteligencia Artificial***⁴.

Aunando estas definiciones y de forma generalista podríamos decir que el Aprendizaje Automático es una parte de la **Inteligencia Artificial** (entendiendo por Inteligencia Artificial el método de ingeniería que simula la estructura y los principios operativos del cerebro humano), que busca desarrollar técnicas (algoritmos) que permitan extraer información de un conjunto de datos de volumen considerable, para posteriormente hacer predicciones y categorizar nuevas observaciones a partir de las que ya han sido analizadas anteriormente, gracias a un proceso de entrenamiento previo, denominado aprendizaje.

HISTORIA DEL APRENDIZAJE AUTOMÁTICO

Posiblemente, para muchos expertos, la pregunta ‘*Can machines think?*’ que plantea Alan Turing en su ensayo *Computing Machinery and Intelligence*⁵, publicado por la revista Mind en 1950, constituya el nacimiento del Aprendizaje Automático (**Figura 1**). La revista, de carácter filosófico, que ya había dado a conocer en otras ocasiones artículos de personajes ilustres como Charles Darwin, se veía envuelta en esta ocasión en un debate sobre la posibilidad de que una máquina fuese capaz

de actuar de forma semejante a como lo haría un ser humano. En el centro del debate, se encontraba lo que Turing llamó 'Juego de la Imitación', juego con tres jugadores en el cual uno de ellos toma el rol de interrogador, y mediante preguntas al resto de los participantes (dos seres humanos o un ser humano y una máquina) debe tratar de determinar la identidad de cada uno. Mientras que uno de ellos le intentará engañar, el otro jugador ayudará al interrogador a elegir la identidad de cada uno de los participantes correctamente. De esta forma, nacería el Test de Turing; test que evalúa la capacidad de una máquina de exhibir un comportamiento humano y que fue superado por primera vez en la *Royal Society* en 2014, casi 65 años después de formularse⁶.

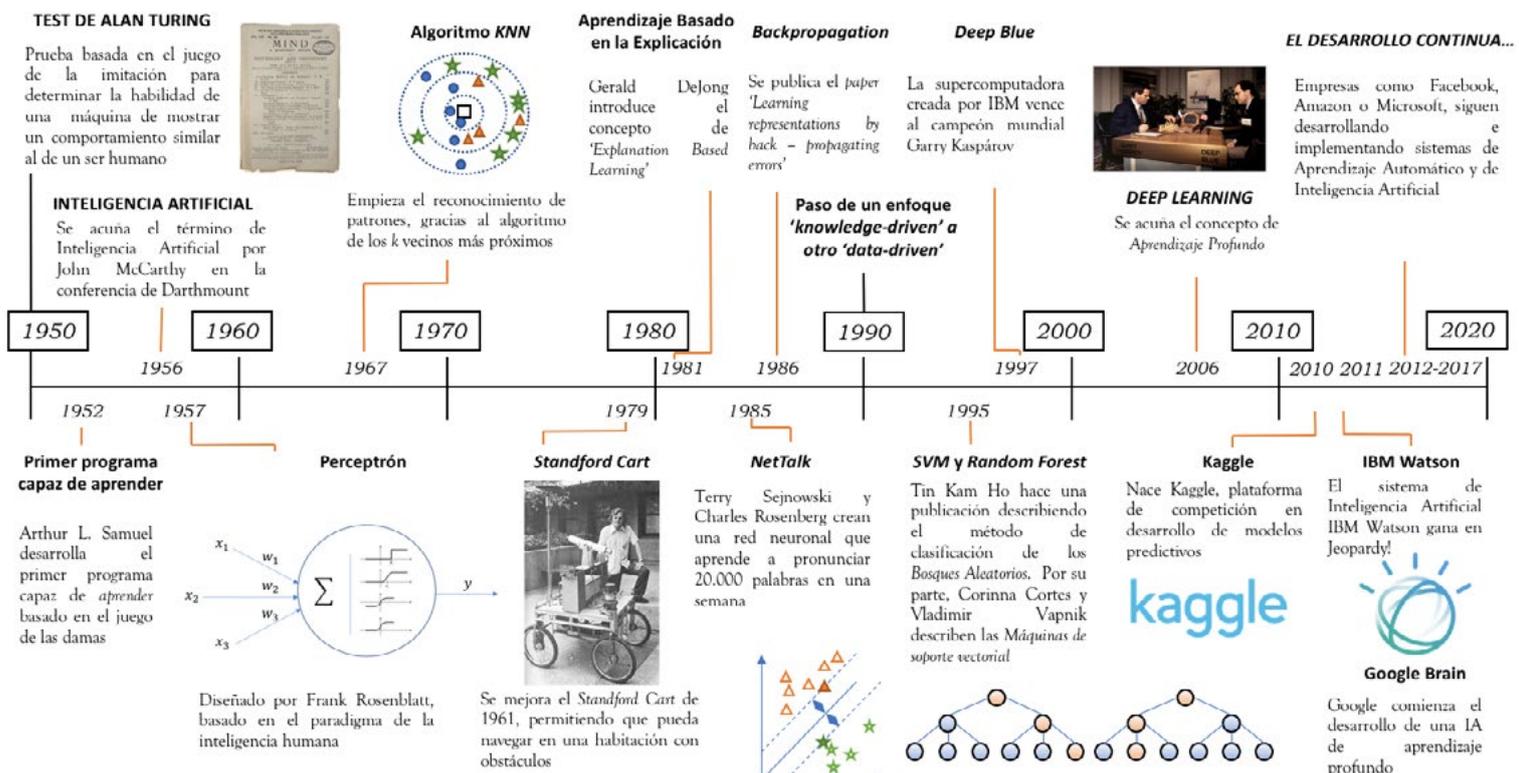
A lo largo de estos años, los avances en el campo del Aprendizaje Automático, la Inteligencia Artificial o el análisis masivo de datos (*Big Data*) se han ido sucediendo a un ritmo constante. Pero incluso antes de Turing, en 1943 McCulloch y Pitts, presentaron su modelo de neurona artificial. Menos de una década después del ensayo de Turing, John McCarthy había acuñado el término de Inteligencia Artificial (1956), mientras que Frank Rosenblatt había simulado por primera vez el perceptrón multicapa (1957). En esa misma década, Arthur Lee Samuel había desarrollado el primer programa capaz de aprender (1959) e introducido el concepto de Aprendizaje Automático. Por su parte Ryszard S. Michalski, sería recordado por desarrollar un sistema de reconocimiento de caracteres escritos entre 1962 y

1966, consagrándose así, como uno de los padres del Aprendizaje Automático.

Distintos algoritmos, como el de los 'k vecinos más próximos' (KNN) (1967), métodos como la propagación hacia atrás (Backpropagation) e hitos como el desarrollo del robot *StanfordCart* (1979) capaz de navegar en una habitación con obstáculos, o la red neuronal *NetTalk* (1985) capaz de aprender a pronunciar 20.000 palabras en una semana, fueron sucediéndose hasta llegar a la última década del siglo XX. En ese momento se asentaron las bases y se dio pie a la gran cantidad de aplicaciones que existen hoy en día en el ámbito del Aprendizaje Automático. Uno de los hechos más destacables de la década de los 90 fue la partida de ajedrez disputada entre el entonces campeón del mundo, Garry Kasparov, y la supercomputadora desarrollada por IBM, *Deep Blue*. Si bien en un primer encuentro en 1996, Kasparov fue capaz de derrotar a la máquina, apenas un año más tarde, *Deep Blue* se impondría al campeón del mundo sentando un precedente en el mundo de la computación.

El hecho más llamativo de la primera década de este nuevo siglo fue la introducción del Aprendizaje Profundo, término acuñado por Geoffrey Hinton, en 2006, que sirvió para englobar un nuevo conjunto de algoritmos capaces de realizar abstracciones de los datos a alto nivel. De esta manera, resultados que hasta entonces parecían inalcanzables, comenzaban a ver la luz, como el reconocimiento del habla o de imágenes (*computer vision*).

Figura 1. Cronograma del Aprendizaje Automático.



Desde este momento, y hasta la fecha, las principales empresas tecnológicas se han volcado en el desarrollo e implementación a gran escala de sistemas de predicción basados en Aprendizaje Automático, como se ve en la **Figura 2**. Las grandes perspectivas que ofrecían estos sistemas, junto con el paulatino abaratamiento y el aumento de potencia de las unidades de procesamiento gráfico llevaron a la comunidad científica a adoptar progresivamente estas soluciones para poder usar los sistemas de predicción que tan buenos resultados estaba proporcionando el Aprendizaje Automático. IBM desarrolló la supercomputadora Watson, capaz de responder preguntas formuladas en lenguaje natural y que se hizo famosa tras ganar el concurso televisivo *Jeopardy!* (2011). En ese mismo año, Google se adentró en el mundo del Aprendizaje Profundo y la Inteligencia Artificial con el proyecto colaborativo Google Brain, desempeñando hasta hoy en día papeles notables en diversos campos, desde la seguridad en las telecomunicaciones hasta la mejora de imágenes de baja resolución. Haciendo uso de un sistema de reconocimiento facial basado en Aprendizaje Profundo, Facebook desató la polémica en 2015, al ser capaz de reconocer caras con mayor exactitud que el software usado por el FBI, gracias a DeepFace⁷. Por su parte y con el objetivo de acercar el Aprendizaje Automático a desarrolladores con escasos conocimientos en éste, Amazon, lanzó una plataforma capaz de analizar datos en tiempo real, así como de realizar predicciones. De forma análoga a como ocurrió en 1997 con el ajedrez, 2016 sería recordado como el año en que *AlphaGo*, un programa de ordenador, venció a un jugador profesional de Go. Hasta entonces, la gran cantidad de posibles combinaciones en cada movimiento dificultaba que una Inteligencia Artificial, haciendo uso de algoritmos tradicionales, pudiera salir victoriosa del enfrentamiento. La evolución de *AlphaGo* llegaría en octubre de 2017, al publicarse un artículo en la revista *'Nature'* bajo el nombre *'Mastering the game of Go without human knowledge'*⁸, donde se presentaba *AlphaGoZero*, una versión que se entrenaba contra sí misma y había conseguido igualar en tres días los resultados de su predecesora.

Actualmente, y según el ciclo de expectación de Gartner⁹ (**Figura 3**), tanto el Aprendizaje Automático, como el Aprendizaje Profundo se encuentran en el pico de máxima expectación (*Peak of Inflated Expectations*), con la previsión de que se alcance una meseta de productividad (*Plateau of Productivity*) dentro de dos a cinco años. Por todo ello, no es de extrañar la fuerte inversión que está recibiendo y los números que está consiguiendo. Según Forbes¹⁰, las patentes relacionadas con Aprendizaje Automático crecieron con una Tasa de Crecimiento Anual Compuesto del 34%. Además, las predicciones en gasto de Inteligencia Artificial y Aprendizaje Automático se sitúan en \$57.6B para 2021, frente a los \$12B gastados en 2017. Otra cifra reveladora según Deloitte Global es que el número de implementaciones de sistemas de

Aprendizaje Automático se multiplicarán por dos este año con respecto al anterior y se volverán a doblar en 2020.

TIPOS DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO

Actualmente existen distintos enfoques y algoritmos dentro del Aprendizaje Automático debido a la naturaleza y diversidad de los datos y a los distintos tipos de problemas a resolver:

Aprendizaje supervisado (Tarea predictiva)

En el aprendizaje supervisado, el más usado y estudiado actualmente, se parte de un conjunto de datos etiquetados, es decir, que contienen información respecto a la variable que nos interesa predecir. Mediante el uso de un algoritmo de Aprendizaje Automático, se genera un modelo predictivo que es entrenado con este conjunto de datos. Una vez entrenado, se mide el rendimiento del modelo utilizando nuevos datos etiquetados nunca vistos por él (ver más adelante).

El aprendizaje supervisado se puede utilizar tanto en problemas de predicción como de clasificación.

Si por ejemplo quisiéramos determinar la presencia de un tipo concreto de patología en una radiografía de tórax, el proceso de aprendizaje supervisado seguiría el esquema de la **Figura 4**.

Aprendizaje no supervisado (Tarea descriptiva)

En este tipo de aprendizaje, en el conjunto de datos de los que se parte no están etiquetados. Resulta útil cuando se quiere agrupar un conjunto de elementos de acuerdo con su similitud, buscando patrones y características comunes entre los datos. Este tipo de aprendizaje se puede utilizar en situaciones muy variadas, desde segmentación de imágenes (por ejemplo, para distinguir entre materia gris y material blanca en el encéfalo) hasta análisis de redes sociales o climatología¹¹.

Aprendizaje semi-supervisado

El objetivo del aprendizaje semi-supervisado es hacer uso de datos no etiquetados para mejorar el rendimiento del aprendizaje supervisado. Se suele emplear cuando los datos etiquetados son escasos o bien, cuando el coste de etiquetarlos es elevado. Situaciones en las que se han empleado este tipo de aprendizaje incluyen la predicción de la función y estructura proteicas¹².

El uso de un método de u otro aprendizaje no es excluyente. Por ejemplo, se puede usar aprendizaje no supervisado para reducir la dimensionalidad (es decir reducir el número de variables que se utilizarán en el modelo; posteriormente explicado) seguido de aprendizaje supervisado.

Figura 2. Interés a lo largo del tiempo en Aprendizaje Profundo (Deep Learning) y Aprendizaje Automático (Machine Learning). Datos extraídos de Google Trends.

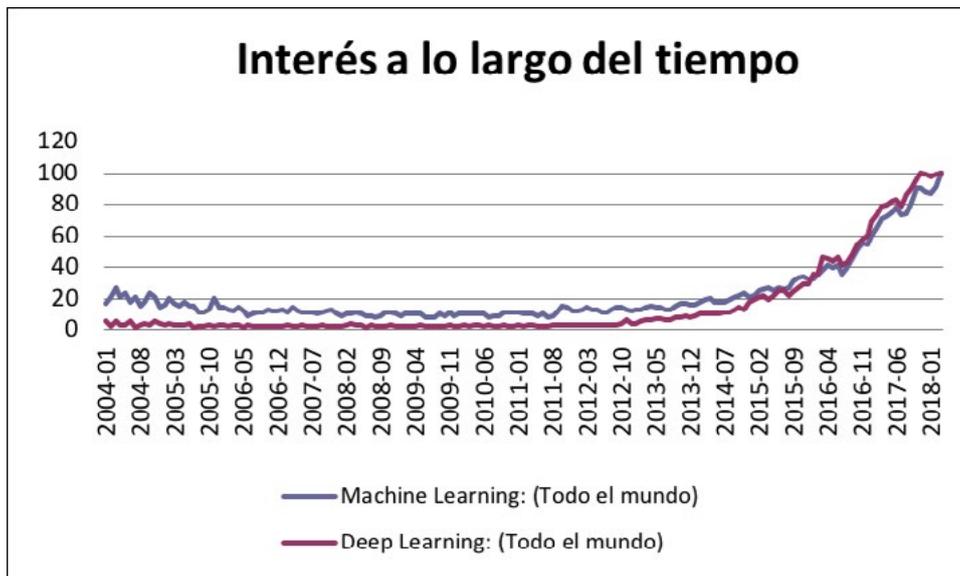


Figura 3 Ciclo de Expectación de Gartner para 2017.

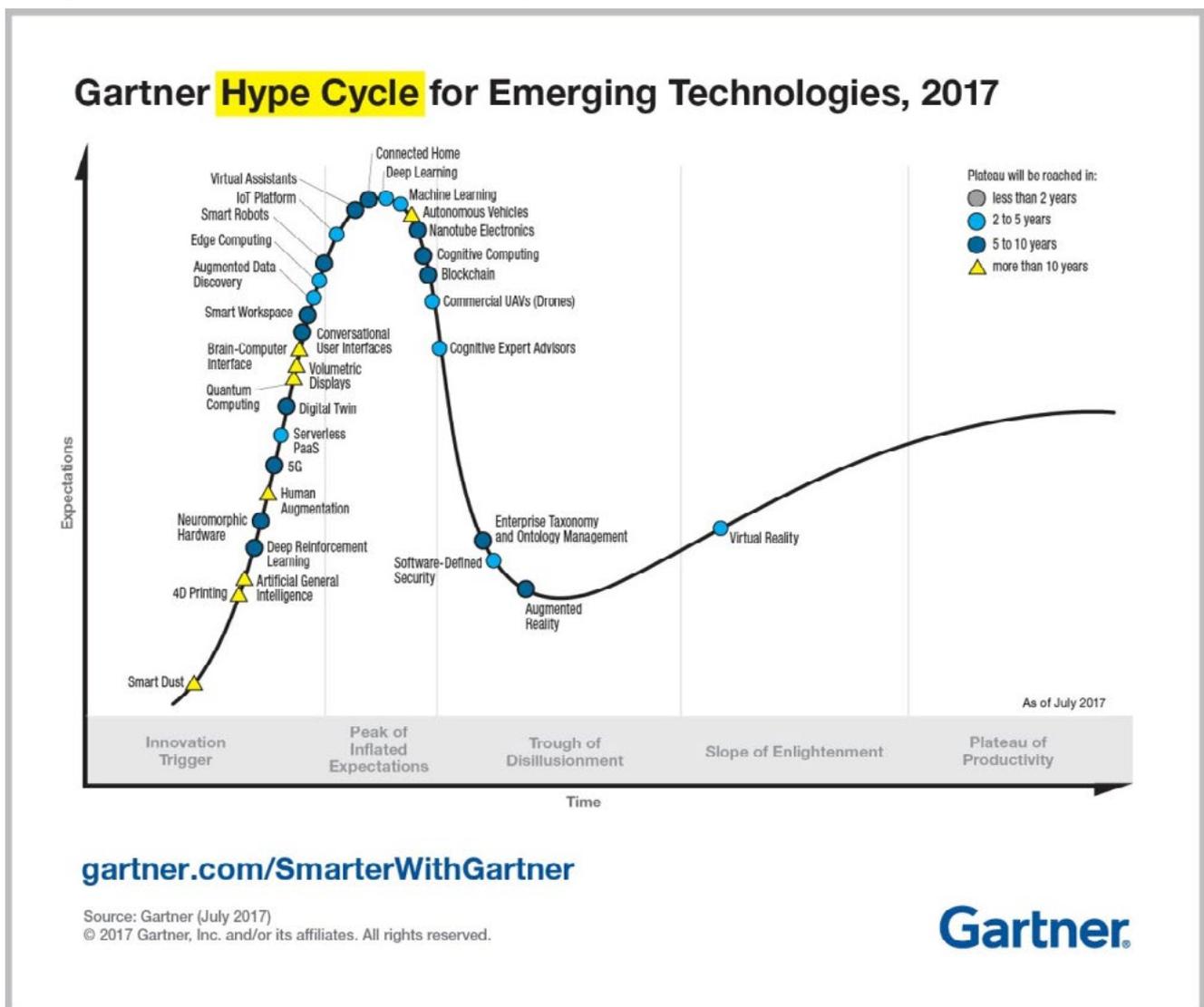
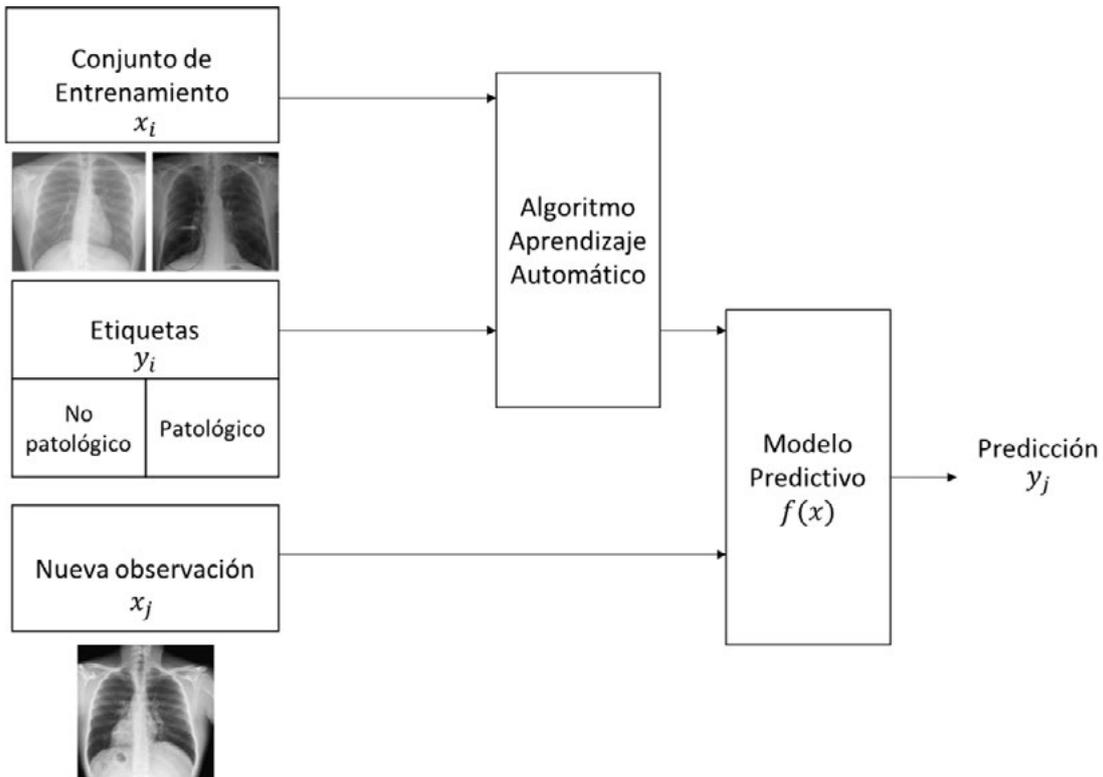


Figura 4. Esquema del aprendizaje supervisado.



PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

En general, la **Figura 5** recoge los pasos que siguen los datos desde su recogida hasta la generación de un modelo de predicción.

Preprocesamiento

Una vez se obtienen los datos originales (raw data), se debe hacer un pre-procesamiento, para eliminar ruido, incoherencias y la disparidad de los datos, derivada de errores en la medición, en el almacenamiento o en la precisión. Por ello se deben tomar una serie de decisiones con respecto a:

- Datos incompletos (missing values). Existen distintas técnicas, dependiendo del número de registros de los que se dispongan para lidiar con este problema: eliminar el registro, asignarle un valor en función de la media/moda del resto de valores, o el valor mayoritario...
- Homogeneización. Es necesario que cada variable esté codificada de manera inequívoca, es decir que los valores de cada variable representen la misma condición.
- Balanceamiento. En el caso de que nuestro objetivo sea obtener un modelo para realizar clasificación, es fundamental comprobar que el número

de observaciones es similar a todas las clases. En caso contrario, nuestro modelo tenderá a favorecer a las clases mayoritarias.

Extracción de características

Útil para reducir la dimensionalidad del problema, seleccionando o creando nuevas variables. No todas las variables proporcionan información de utilidad para la clasificación. Sin esta reducción, y debido al elevado número de datos que puede haber, la clasificación podría volverse irresoluble. En función del tipo de datos y problema a resolver, se hará una selección de unas variables u otras, basada en la experiencia del operador y éstas deberán ser las que mejor modelen/expliquen los datos.

Una vez hecha la selección y extracción de características se obtiene el vector de características, implicado en la tarea de clasificación.

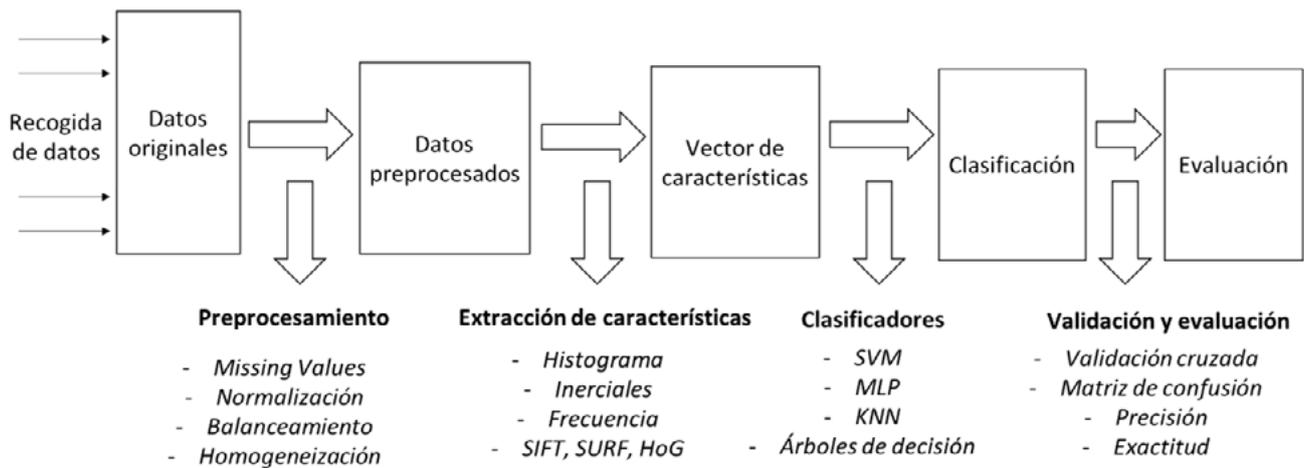
Clasificación

Como se mencionó anteriormente, existen multitud de clasificadores utilizados en función del problema y del tipo de datos. A continuación, mostramos los más utilizados actualmente.

Árboles de decisión

Los árboles de decisión como método de clasificación, en aprendizaje supervisado, presentan grandes ventajas frente a otros clasificadores, como su reducido

Figura 5. Procesamiento de los datos desde su extracción hasta la generación de un modelo



coste computacional o mayor facilidad de comprensión que otros algoritmos como las redes neuronales, puesto que la clasificación es representable^{13,14}.

Partiendo de un nodo inicial, denominado raíz, la clasificación se hace mediante una toma de decisiones a lo largo de las distintas ramas que forman el árbol de decisión. Es decir, la creación de un árbol de decisión es un problema recursivo, en el que en el nodo raíz se encontrará una variable y habrá tantas ramas como posibles valores tenga esta variable. La idea de este algoritmo se basa en la elección de la variable raíz a partir de la cual se realiza la partición en subconjuntos. Dentro de este tipo de clasificadores, se suele dar hacer el proceso conocido como poda (pruning), que busca simplificar la estructura del árbol, pudiéndose hacer tanto antes como después de la construcción del árbol.

Máquinas de soporte vectorial

En un modelo lineal (como es una regresión lineal), nuestra variable dependiente (*outcome*) es igual a la suma de los valores ponderados de las variables independiente. Por tanto, se busca encontrar el valor de los pesos que optimice el *outcome*. Este tipo de modelos se pueden usar tanto para predicción como para clasificación de variables dependientes binarias. Centrándonos en este tipo de *outcomes*, el modelo lineal determinaría la línea que mejor distinguiría las distintas clases. Para este tipo de problemas, las máquinas de soporte vectorial (SVM) permiten superar algunos modelos lineales al permitir trazar fronteras no lineales entre clases (Figura 6). Además, las SVM también son empleadas en predicción, donde de forma similar a lo que ocurre en la regresión lineal, con el objetivo de encontrar una función que aproxime los datos de entrenamiento minimizando el error en la predicción.

K-means

Es un algoritmo de aprendizaje no supervisado empleado en tareas de agrupamiento. Mediante K-

means se busca clasificar las observaciones en distintos grupos. Para ello, primero es necesario definir cuantos grupos queremos diferenciar (definir k). Posteriormente, de manera iterativa, se eligen k puntos localizados arbitrariamente como centro de estos grupos, y se asignan a cada grupo aquellas observaciones cuya distancia euclídea sea menor. En el ejemplo (Figura 7), fijando $k = 3$, en la primera iteración, cada observación es asignada al grupo cuya distancia sea mínima (cada grupo representado por una forma distinta). En las siguientes iteraciones, la posición de los puntos es recalculada en función de estas distancias. Finalmente, se consigue que cada observación esté en el grupo cuya distancia sea mínima.

Redes Neuronales

Una red neuronal artificial es una estructura que conecta una capa de entrada con otra de salida. El adjetivo de 'neurona' le viene dado por dos motivos: constituye la unidad básica de computación y se conectan unas con otras. Una única neurona, se disparará o no, sin embargo, por sí misma, no 'aprenderá'. Por ello, se agrupan en redes neuronales. El modelo

Figura 6. Concepto de hiperplano en SVM

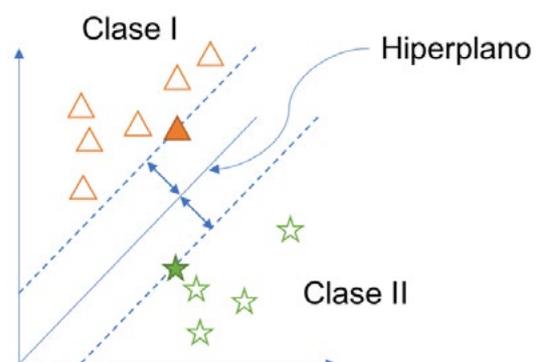
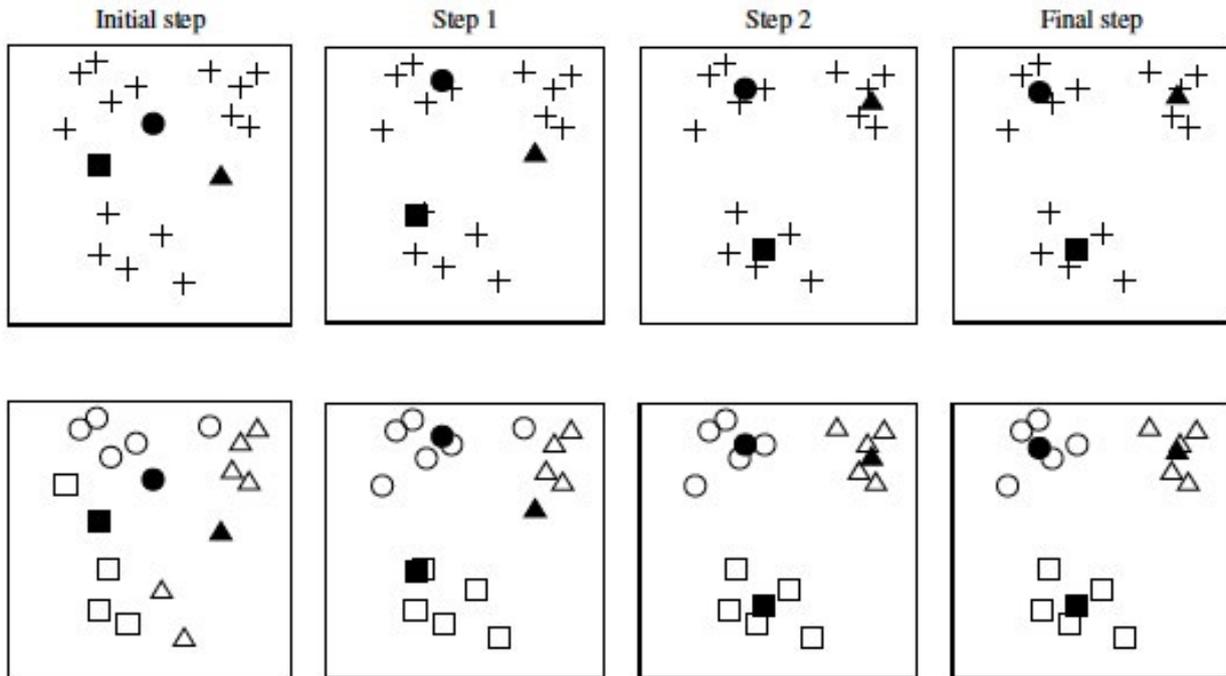


Figura 7. Algoritmo K-means. (Imagen extraída de: Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques)



tradicional de una neurona se muestra en la **Figura 8**. Como vemos, una neurona recibe un conjunto de valores de entrada (x_1, x_2, x_3), cuyo valor dependerá de si la neurona anterior se ha disparado o no (ha tenido un potencial de acción). La intensidad de los valores de entrada, cuya analogía más directa es la sinapsis, dependerá de estos y de unos pesos (w_1, w_2, w_3). Si la intensidad es la suficiente, es decir, el sumatorio del producto de los pesos por los valores de entrada es mayor a un determinado umbral, la neurona se disparará según una función de activación.

Las entradas son externas, por lo que sólo se pueden modelar los pesos y el umbral de activación (hay uno por cada neurona, sin embargo, puede haber muchas entradas distintas). Lo interesante entonces, es modelar / actualizar los pesos y los umbrales de las neuronas, para reducir el error mediante una metodología de aprendizaje supervisado.

Este enfoque ha sido utilizado en el *perceptrón multicapa* (**Figura 9**), formado por un conjunto de neuronas como la descrita anteriormente.

Evaluación

Métricas de clasificación

Para medir la calidad de un modelo de clasificación existen distintas métricas. Para su comprensión, es útil introducir previamente la Matriz de Confusión (o Matriz de Coincidencias en aprendizaje no supervisado), tabla que permite una visualización directa del rendimiento del algoritmo a evaluar (**Figura 10**). Las

columnas (Clase predicha Positivo, Negativo) se refieren al *outcome* observado (es decir, si la radiografía pertenece a un paciente o a un individuo sano). Las filas (Clase actual positivo, Negativo) se refieren al *outcome* predicho por el modelo (como ha clasificado la radiografía, si como normal o patológica).

La métrica más usada es la exactitud: para un problema de clasificación dicotómicos, representa la proporción de casos identificados por el modelo, partido del total de individuos ($TP+FP / TP + FP + TN + FN$). Es decir, un modelo que clasifique todos los individuos como casos, tendrá una exactitud del 100%, pero no tendrá en cuenta los falsos positivos (FP).

Por ello, existen otras métricas denominadas *cost-sensitive measures*, que proporcionan información adicional del modelo:

La **precisión** mide la proporción de individuos clasificados correctamente como casos, entre el número total de individuos clasificados como casos ($TP / TP + FP$).

La **exhaustividad** o **sensibilidad** mide la proporción de casos correctamente clasificados ($TP / TP + FN$).

El principal inconveniente de la exactitud y la precisión reside en que no dicen cómo de bien se porta el clasificador en ejemplos de otras clases (para uno que fuese dicotómico, se referiría a que no dan información con respecto a la clasificación de los individuos sanos). Por ello surge la **especificidad**, que es la proporción de sanos correctamente clasificados ($TN / TN + FP$).

Además, se suele hablar de las Curvas ROC (*Receiver Operator Characteristic*), para comparar distintos clasificadores. Éstas, son una representación de la

ratio de verdaderos positivos en el eje y, contra los falsos positivos en el eje x. Cada ejecución del clasificador producirá un 'punto' de la representación. Un clasificador ideal (100% verdaderos positivos, 0% falsos positivos), estaría en el punto $(x,y) = (0,1)$, por lo que cuanto más cerca esté el clasificador de la esquina superior izquierda mejor serán los resultados de la clasificación (**Figura 11**). Por el contrario, un clasificador cuya curva se aproxime a la diagonal que parte del origen con un ángulo de 45° , hará una clasificación igual a la que haría un clasificador basado en una moneda tirada al azar.

Figura 8. Arquitectura de una neurona artificial

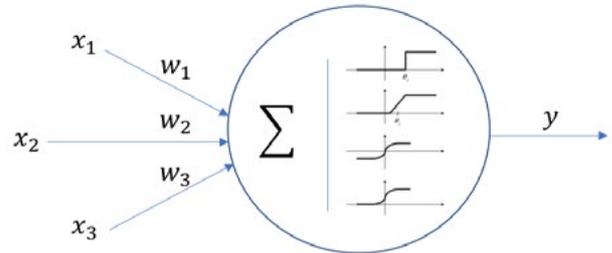


Figura 9. Perceptrón multicapa

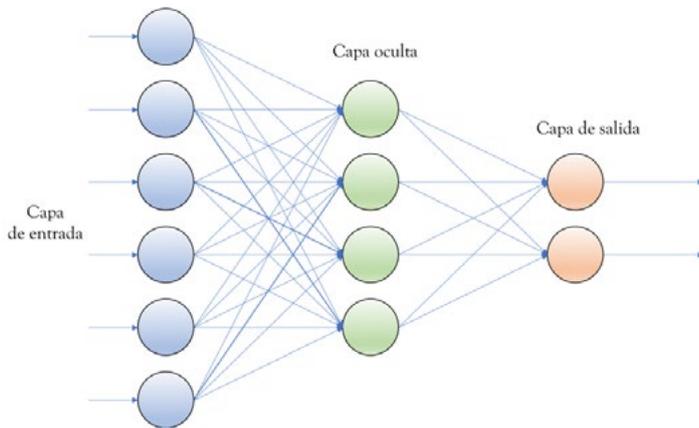


Figura 10. Matriz de confusión

		Clase Predicha	
		Positivo	Negativo
Clase Actual	Positivo	Verdadero Positivo (TP)	Falso Positivo (FP)
	Negativo	Falso Negativo (FN)	Verdadero Negativo (TN)

Figura 11. Ejemplo de Curvas ROC extraídas de Deepface: Closing the gap to human-level performance in face verification

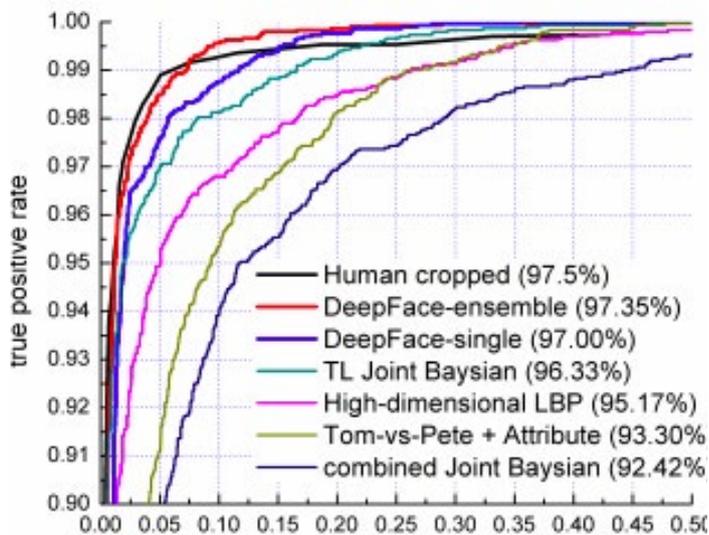


Figura 12. Validación cruzada de k iteraciones con k = 6

Conjunto de datos original						
	1º Partición	2º Partición	3º Partición	4º Partición	5º Partición	6º Partición
1º Iteración	Entrenamiento	Entrenamiento	Entrenamiento	Entrenamiento	Prueba	Validación
2º Iteración	Validación	Entrenamiento	Entrenamiento	Entrenamiento	Entrenamiento	Prueba
3º Iteración	Prueba	Validación	Entrenamiento	Entrenamiento	Entrenamiento	Entrenamiento
4º Iteración	Entrenamiento	Prueba	Validación	Entrenamiento	Entrenamiento	Entrenamiento
5º Iteración	Entrenamiento	Entrenamiento	Prueba	Validación	Entrenamiento	Entrenamiento
6º Iteración	Entrenamiento	Entrenamiento	Entrenamiento	Prueba	Validación	Entrenamiento

Media

Validación cruzada (cross-validation)

La validación cruzada permite garantizar la independencia en la medición de la calidad del modelo del grupo de datos que se utilizó para la generación del modelo. Existen distintas técnicas de validación cruzada (*leave-one-out cross-validation*, o *random cross-validation*), aunque nos centraremos únicamente en la validación cruzada de k-iteraciones (*k-fold cross-validation*), por su uso más extendido. Esta técnica divide el conjunto de datos en k partes iguales (en el ejemplo de la **Figura 12**, se divide en seis partes), cada una de las cuales tiene el mismo número de muestras. Cada parte podrá tener un rol diferente en cada interacción: entrenamiento, prueba o validación, y para cada iteración se obtendrán las medidas de evaluación deseadas. Posteriormente se calculará la media aritmética de las medidas de evaluación de cada iteración para producir una única estimación.

APRENDIZAJE AUTOMÁTICO EN MEDICINA

Uno de los campos que más se ha beneficiado en estos últimos años del Aprendizaje Automático es el de la investigación biomédica. Si bien el número de publicaciones iniciales en PubMed (y en consecuencia de aplicaciones) era más bien reducido (**Figura 13**) en apenas diez años (2007-2017) el número de aquellas se ha multiplicado más de diez veces.

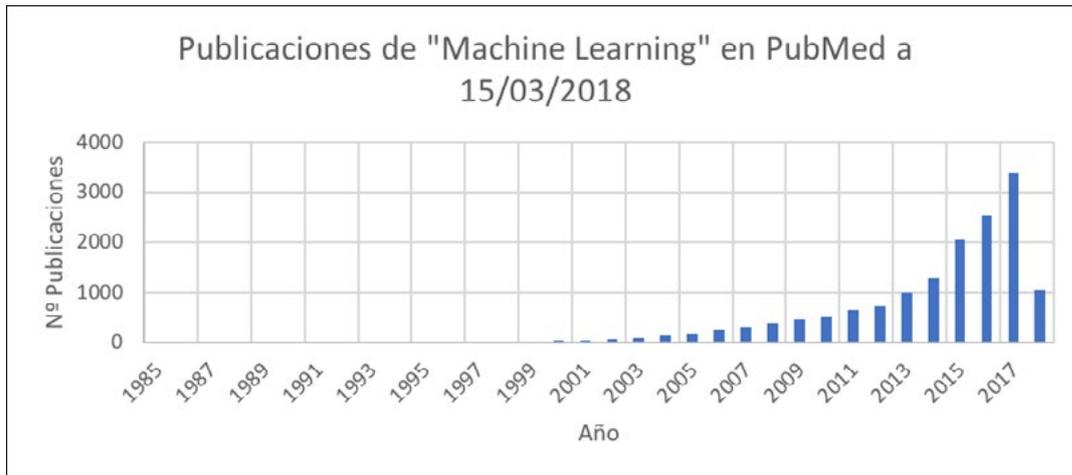
Actualmente se están investigando múltiples aplicaciones del Aprendizaje Automático en diferentes campos de la medicina, como es la predicción y anticipación de posibles epidemias, el desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos, la creación de historias

clínicas electrónicas inteligentes, o la identificación de enfermedades a partir de imágenes.

Es en este último campo donde más avances se han realizado en los últimos años, destacando el desarrollo de modelos capaces de ayudar al médico en el diagnóstico de diferentes patologías, sin necesidad de intervención manual. Por ejemplo, en 2016 se publicó un estudio en el cual se habían entrenado tres algoritmos para distinguir la presencia de posibles cardiomiopatías hipertróficas en un ecocardiograma¹⁸. Posteriormente en 2017, Nature publicó un estudio²⁰, en el que un equipo de investigadores, haciendo uso de aproximadamente 130.000 imágenes, desarrolló un modelo capaz de identificar melanomas, con una precisión similar a la de un dermatólogo. Ese mismo año, otro modelo desarrollado por Google, era capaz de detectar la presencia de células tumorales de cáncer de mama en cortes histológicos²¹, con una mayor precisión que la de un patólogo experto. Por último, a finales de 2017, otro modelo mostraba una mayor capacidad para la detección de múltiples patologías mediante el uso de una radiografía simple de tórax, en comparación con un radiólogo²², incluyendo atelectasias, cardiomegalias, neumonías o enfisema.

Además, en el campo del Aprendizaje Automático aplicado a la imagen médica es donde se han desarrollado las primeras aplicaciones de uso en rutina clínica autorizadas por la *Food & Drug Administration* (FDA). Inicialmente se han comercializado aplicaciones que haciendo uso de un modelo de aprendizaje supervisado y con una arquitectura de redes neuronales profundas, son capaces de realizar tareas tediosas para el médico, como es la identificación del contorno cardíaco en resonancia magnética¹⁵. Posteriormente, estos modelos han sido capaces de ofrecer una ayuda en el diagnóstico de diferentes patologías. Por ejemplo, en 2018 se ha autorizado el uso de una aplicación capaz de detectar la presencia de accidentes cerebrovasculares, procesando imágenes de Tomografía Computari-

Figura 13. Publicaciones recogidas en PubMed con los términos "Machine Learning" desde 1985 hasta 2017



zada Cerebral y detectando la presencia de bloqueo en grandes arterias¹⁶. Este mismo año se ha autorizado el uso de otra aplicación para el seguimiento de lesiones tumorales en pulmón e hígado¹⁷ (**Figura 14**).

Más allá del uso en procesamiento de imagen, técnicas de Aprendizaje Automático se han utilizado de manera prometedora en el diagnóstico de tumores cerebrales, mediante el uso de datos epigenéticos: en 2018²⁴ se implementó un modelo de predicción (a nivel molecular), basado en metilaciones del ADN, para la clasificación de tumores cerebrales.

Por último, a mediados de 2016, se desarrolla un modelo capaz de identificar 78 patologías, esta vez a partir de datos extraídos de la historia clínica electrónica de 700.000 pacientes¹⁹.

CONCLUSIONES

El Aprendizaje Automático en el ámbito de la medicina está aquí y ha venido para quedarse. En los próximos años seremos testigos de la aparición de numerosas aplicaciones que facilitarán la realización de tareas tediosas y repetitivas, permitiendo al profesional médico centrarse en lo verdaderamente importante: la atención al paciente.

Por último, queremos destacar que no es sorprendente que la gran mayoría de las aplicaciones de Aprendizaje Automático autorizadas para su uso en rutina estén basadas en el procesamiento de imágenes: detrás de las predicciones llevadas a cabo por estos modelos no hay magia, sino un exhaustivo proceso de recolección, procesado y análisis de los datos. A partir de una imagen se puede extraer información de gran calidad. Pero será necesario combinarla con datos clínicos de calidad para poder desarrollar nuevos modelos que aporten un valor añadido al profesional médico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Witten I, Frank E, Hall M. Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques. Morgan Kaufmann Publishers Inc; 2011.
2. Cleophas TJ, Zwinderman AH. Machine Learning in Medicine. Springer New York; 2013.
3. Marsland S. Machine learning: an algorithmic perspective. CRC press; 2015.
4. Alpaydin E. Introduction to machine learning. MIT press; 2014.
5. Turing A. Computing Machinery and Intelligence. Mind 1950;49:433–460.
6. Anon. Turing Test success marks milestone in computing history. Univ Read 2014. Available at: <http://www.reading.ac.uk/news-and-events/releases/PR583836.aspx> [Accessed March 20, 2018].
7. Taigman Y, Yang M, Ranzato M, Wolf L. DeepFace: Closing the Gap to Human-Level Performance in Face Verification. In: 2014 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. IEEE; 2014:1701–1708. Available at: <http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=6909616>.
8. Silver D, Schrittwieser J, Simonyan K, et al. Mastering the game of Go without human knowledge. Nature 2017;550:354–359. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29052630>.
9. Panetta K. Top Trends in the Gartner Hype Cycle for Emerging Technologies. 2017. Available at: <https://www.gartner.com/smarterwithgartner/top-trends-in-the-gartner-hype-cycle-for-emerging-technologies-2017> [Accessed March 20, 2018].
10. Columbus L. Roundup Of Machine Learning Forecasts And Market Estimates, 2018. Forbes 2018. Available at: <https://www.forbes.com/sites/louiscolombus/2018/02/18/roundup-of-machinelearning-forecasts-and-market-estimates-2018/#475e40122225>.
11. Zhang H, Fritts JE, Goldman SA. Image segmentation evaluation: A survey of unsupervised methods. Comput Vis

Figura 14. Arterys Liver AI. Imagen extraída de: <https://arterys.com/>

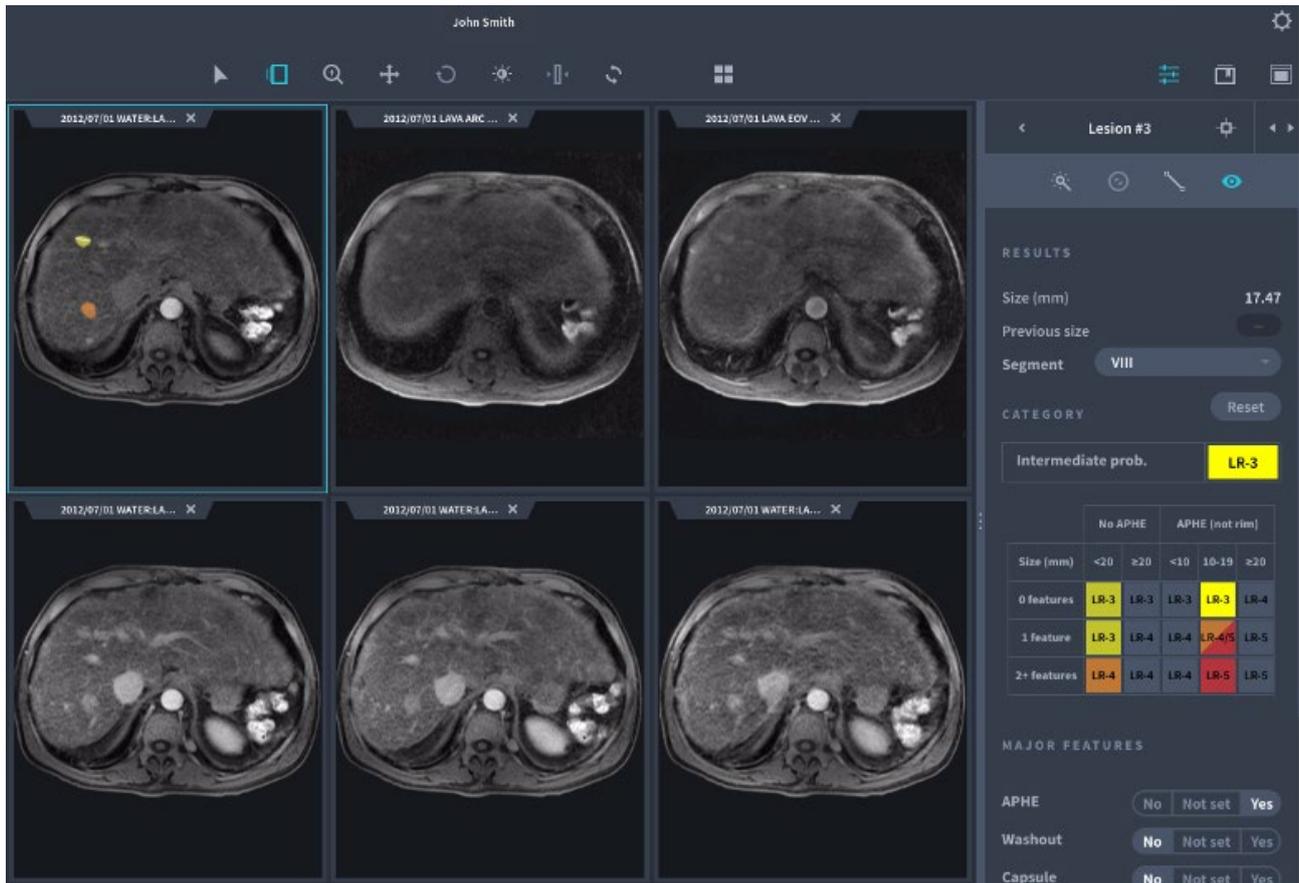


Image Underst 2008;110:260–280. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1077314207001294>.

12. Chapelle O, Scholkopf B, Zien A. Semi-Supervised Learning. The MIT Press; 2006.
13. Quinlan JR. C4.5: programs for machine learning. Morgan Kaufmann Publishers Inc; 1993.
14. Breiman L, Friedman J, Stone CJ, Olshen RA. Classification and Regression Trees. Taylor & Francis; 1984.
15. Anon. 510(k) Premarket Notification. 2017. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K163253> [Accessed March 20, 2018].
16. Anon. FDA permits marketing of clinical decision support software for alerting providers of a potential stroke in patients. 2018. Available at: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm596575.htm> [Accessed March 20, 2018].
17. Anon. Arterys Receives First FDA Clearance for Broad Oncology Imaging Suite with Deep Learning. 2018. Available at: <https://www.pnnewswire.com/news-releases/arterys-receives-first-fda-clearance-for-broad-oncology-imaging-suite-with-deep-learning-300599275.html> [Accessed March 20, 2018].
18. Narula S, Shameer K, Salem Omar AM, et al. Machine-Learning Algorithms to Automate Morphological and Functional Assessments in 2D Echocardiography. J Am Coll Cardiol 2016;68:2287–2295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27884247>.
19. Miotto R, Li L, Kidd BA, Dudley JT. Deep Patient: An Unsupervised Representation to Predict the Future of Patients from the Electronic Health Records. Sci Rep 2016;6:26094. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27185194>.
20. Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. Nature 2017;542:115–118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28117445>.
21. Liu Y, Gadepalli K, Norouzi M, et al. Detecting Cancer Metastases on Gigapixel Pathology Images. 2017. Available at: <http://arxiv.org/abs/1703.02442>.
22. Rajpurkar P, Irvin J, Zhu K, et al. CheXNet: Radiologist-Level Pneumonia Detection on Chest X-Rays with Deep Learning. 2017. Available at: <http://arxiv.org/abs/1711.05225>.
23. Anon. 510(k) Premarket Notification. 2017. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K173542> [Accessed March 20, 2018].
24. Capper D, Jones DTW, Sill M, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. Nature 2018;555:469–474. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29539639>.



Norberto Ortego Centeno
Raquel Ríos Fernández
Daniel Sánchez Cano
José Luis Callejas Rubio

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

OSTEOPOROSIS CORTICOIDEA

Solo un año después de la introducción de los glucocorticoides (GC) en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) se hicieron evidentes sus deletéreos efectos sobre el hueso y, en concreto, su capacidad para producir osteoporosis (OTP)¹. El consumo de glucocorticoides es frecuente en la población. En Gran Bretaña, según un registro de la práctica general, los consumiría el 0,8 % de la población adulta², y según otro estudio de base poblacional a escala mundial, lo haría el 3,1 % de las mujeres postmenopáusicas³. Esto hace que la osteoporosis corticoidea (OC) sea la primera causa de osteoporosis secundaria, tanto en hombres como en mujeres⁴. Sin embargo, desde el punto de vista fisiopatológico quedan muchas incógnitas por resolver y, en la práctica clínica, en muchas ocasiones no se toman las medidas pertinentes para su prevención o tratamiento⁵.

La pérdida de masa ósea (MO) asociada al consumo de GC sigue un patrón bifásico, con una pérdida rápida que comienza en los 3 primeros meses, alcanza su pico a los 6, y continúa a ritmo elevado hasta el final del primer año, en el que se habrá perdido entre el 6 % y el 12 % de la MO; posteriormente, mientras se sigan administrando los GC, sigue una pérdida más lenta, de aproximadamente el 3 % anual⁶. Pero el riesgo de fractura es mayor y más precoz que la pérdida de MO. Se incrementa hasta en un 75 % en los primeros 3 meses, cuando todavía no es manifiesta la caída de MO⁷, lo que sugiere que la fragilidad ósea se debe a una alteración cualitativa no captada por la medición de la MO. Esto se ve corroborado por otros dos hallazgos: tras la interrupción de un tratamiento crónico con GC el riesgo de padecer una fractura disminuye en los 3 primeros meses, antes de que se haya recuperado la MO⁷; y más de 1/3 de las mujeres en tratamiento crónico con GC que experimentan una fractura vertebral tienen una MO normal⁸. Este hecho hace que la medición de MO diste de ser el método ideal para identificar a los pacientes en tratamiento crónico con GC con mayor riesgo de desarrollar fracturas osteoporóticas⁹.

FISIOPATOLOGÍA

Los GC, en dosis fisiológicas, son imprescindibles para el desarrollo del tejido óseo, pero en dosis supra-fisiológicas ejercen efectos diferentes sobre las mismas células y tejidos óseos sobre los que actúan en dosis fisiológicas, y también sobre otras estirpes celulares que actúan de forma indirecta sobre el hueso (músculo, eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, tubo digestivo, riñón, etc.), incrementando la fragilidad ósea. Hoy en día parece claro que el efecto fundamental de los GC se ejerce a través de las células óseas.

Respecto a los osteoclastos (OCL), los GC inicialmente provocan un incremento transitorio en su supervivencia, con mayor cantidad de OCL trabeculares y, por ende, un incremento de la resorción ósea, pero a la larga producen un descenso de su formación, al tiempo que prolongan su vida útil¹⁰, de tal forma que, con el uso crónico de GC su número se mantiene prácticamente normal.

En cuanto a los osteoblastos (OB), la exposición a GC provoca un descenso de los mismos, tanto por una disminución de su formación, como por su mayor apoptosis¹¹. Las células estromales medulares tienen la capacidad de transformarse en diferentes estirpes celulares mesenquimales, incluyendo OB y adipocitos. Los GC estimulan la producción del receptor y activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR γ), un factor de transcripción que favorece la diferenciación a adipocitos, mientras que suprime la diferenciación a osteoblastos, contribuyendo potencialmente a aumentar la grasa de la médula ósea en detrimento de los OB¹². Además, reducen la diferenciación de los OB, atenuando la fosforilación de proteincinasa B (Akt) e incrementando la activación del factor de transcripción FoxO subgrupo O (FoxOs), que inhiben la señalización WNT/ β -catenina, un paso crítico para la generación de OB¹³. Los GC también favorecen la expresión de Dickkopf-1, un antagonista de la vía Wnt, y suprimen las proteínas morfogenéticas óseas, necesarias para la diferenciación osteoblástica. Los estudios histomorfométricos

muestran un número reducido de OB en el hueso trabecular y un menor grosor de la pared ósea. Ese menor número de OB condiciona una reparación incompleta de las cavidades formadas por los OC durante el remodelado óseo normal.

En lo tocante a los osteocitos (OST), los GC producen una apoptosis exagerada de los mismos que se asocia a un descenso del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), de la angiogénesis esquelética, del fluido intersticial óseo y de la resistencia ósea¹⁴. Los OST y la red lacunar-canalicular que les albergan, son el sistema de detección de tensión del hueso y el método de señalización de la necesidad de ajustar el remodelado para adaptarse a las cargas o iniciar la reparación de los daños que se producen de forma natural. La apoptosis de OST inducida por los GC sería una forma de alterar la calidad ósea y disminuir su resistencia al traumatismo¹⁶.

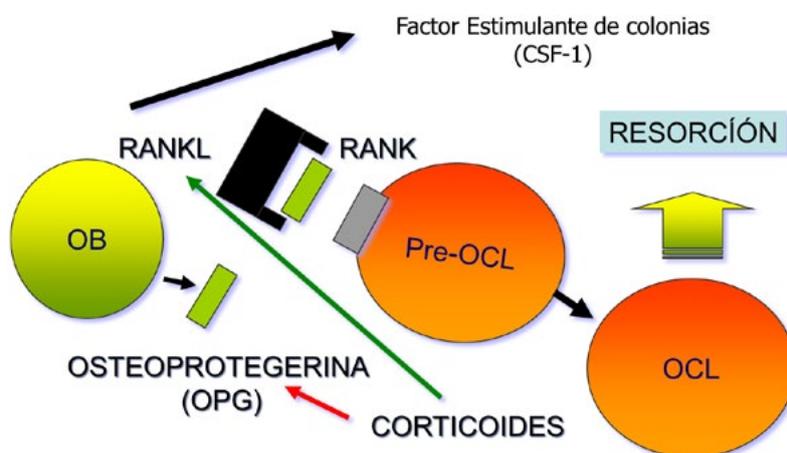
En cuanto a la forma íntima de actuación, los GC operan en diferentes vías. Una de ellas es el sistema OPG/RANK/RANK-L. Se trata de un sistema fundamental en el acoplamiento entre formación y resorción ósea. Bajo el estímulo de varias citocinas y hormonas (TNF- α , PTH, 1,25(OH)2D3,...), los OB y OST segregan RANK-L que se va a unir y activar a RANK, en la superficie de los precursores de los OCL, poniendo en marcha la osteoclastogénesis¹⁶. Las mismas células producen osteoprotegerina (OPG), un inhibidor natural de RANK-L, que actúa como receptor señuelo que, al unirse a RANK-L, impide que se una a RANK, interrumpiendo así la puesta en marcha de la osteoclastogénesis. En la línea de los OB, los GC estimulan la producción de RANKL y reducen la expresión de OPG¹⁷. El balance entre RANK-L y OPG es un determinante central de la resorción mediada por OCL, y los GC inclinan este balance hacia el predominio

de RANK-L¹⁸. Los GC también producen un incremento en la producción del factor estimulante de colonias de macrófagos, otro elemento crucial en la osteoclastogénesis¹⁹. También hay evidencias de que los GC prolongan la vida útil de los OCL²⁰. En conjunto, todos estos efectos producen un incremento inicial en la resorción ósea. No obstante, dado el potente efecto inhibitor que ejercen sobre los OB, el incremento de RANK-L es solo transitorio. De tal manera que, como comentábamos, el efecto predominante de los GC sobre el hueso es la disminución de la formación.

Otra vía fundamental en la actuación de los GC sobre el hueso es la vía Wnt (Figuras 2 y 3). Se trata de una vía celular de señalización compleja compuesta por 19 glicoproteínas, que tiene un papel fundamental en la modulación de la actividad osteoblástica. Está formada por varios componentes que incluyen ligandos, receptores de membrana, efectores intracelulares y antagonistas. A través de la B-catenina actúa sobre precursores de OB favoreciendo su transformación en OB maduros; al mismo tiempo, también a través de la B-catenina, favorece la síntesis de OPG que, como hemos visto, inhibe la osteoclastogénesis. Es decir Wnt favorece la formación y limita la resorción ósea. Hay varios antagonistas de esta vía, entre ellos esclerostina y dkk-1, sintetizados por OB y OCT (Figura 2). Un exceso de GC exógenos produce incremento de la síntesis de esclerostina y DKK1 y, por tanto una inhibición de la vía Wnt lo que se traduce en una menor cantidad y actividad de los OB.

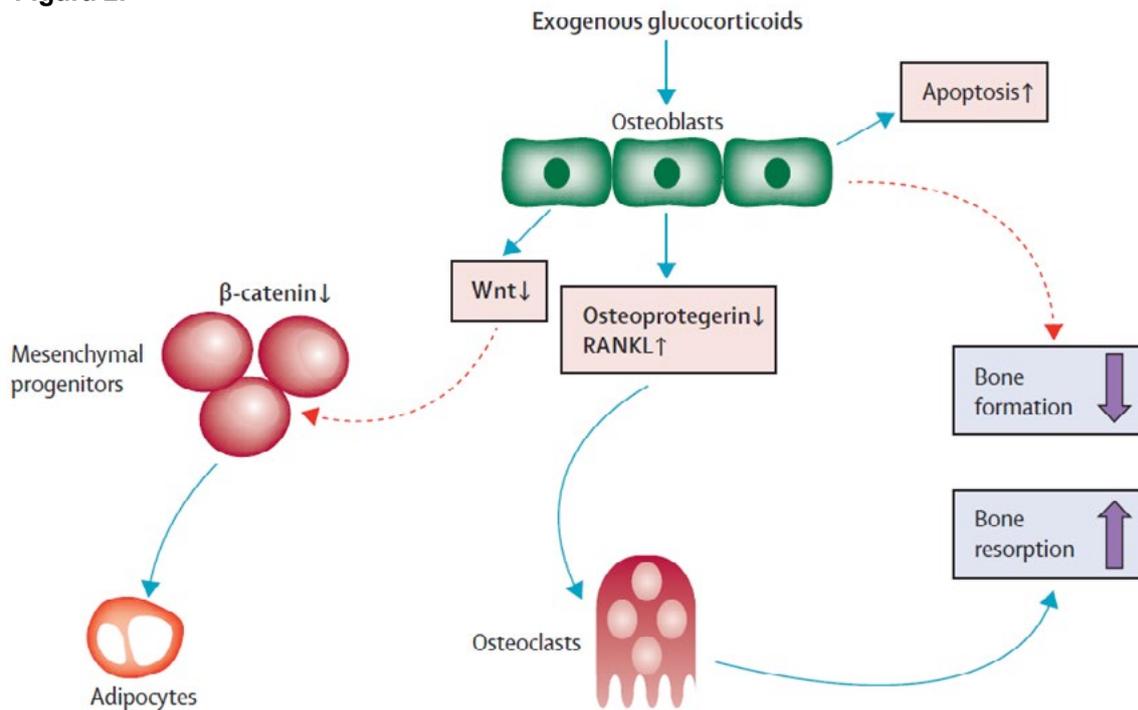
Las dosis farmacológicas de GC afectan de forma negativa la función de osteoblastos y osteocitos. Estas acciones implican la inhibición de la expresión de Wnt en los osteoblastos maduros, lo que se traduce en una diferenciación de los progenitores mesenquimales a

Figura 1. Vía OPG-RANK-RANKL.



Los osteoblastos (OB) sintetizan RANKL que activa a RANK en la superficie de los preosteoclastos activándolos. Al mismo tiempo sintetizan factor estimulante de colonias-1, que actúa de forma sinérgica y osteoprotegerina (OPG) que es similar a RANK y, al unirse a RANKL, bloquea su unión a RANK, interrumpiendo su activación sobre los preosteoclastos. Los corticoides, en dosis fisiológicas estimulan la síntesis de RANKL y disminuyen la de OPG, de tal modo que el cociente RANKL/OPG aumenta, favoreciendo la resorción ósea.

Figura 2.



Dosis farmacológicas de glucocorticoides (GC) favorecen la apoptosis de osteoblastos (OB) y disminuyen la formación ósea. Además disminuyen la formación de osteoprotegerina (OPG) aumentando la de RANKL. Por otra parte, frenando la vía Wnt producen una inhibición de B-catenina lo que favorece la diferenciación de progenitores mesenquimales a adipocitos, en vez de a OB. Una forma de frenar la vía Wnt es a través de la síntesis de esclerostina y DKK1 por los osteocitos. En línea azul aparecen los efectos promotores y en línea discontinua los efectos inhibitorios

adipocitos en detrimento de la diferenciación a OB; un incremento de la ratio RANK-L/OPG por estimulación de RANK-L e inhibición de OPG, lo que favorece la resorción osteoclástica; y un incremento de la apoptosis de OB y osteocitos, lo que reduce la formación ósea.

Otros efectos directos de los GC sobre los OB son la transrepresión del colágeno tipo 1 y la osteocalcina (BGP). La BGP es un péptido específico de OB que se postula como un potente regulador sistémico energético²¹. En dosis farmacológicas los GC suprimen rápidamente la síntesis y liberación de BGP por los OB. Este efecto contribuye notablemente a los efectos de los GC sobre el metabolismo energético, incluyendo la intolerancia a la glucosa, dislipemia y obesidad²².

Una vía poco conocida de actuación de los GC sobre el metabolismo óseo es la mediada por los receptores β adrenérgicos. Tanto OB como OST expresan receptores β2 adrenérgicos (β2AR). La estimulación continua de estos receptores en ratones y ratas favorece la osteoclastogénesis por una parte, e inhibe la función osteoblástica²³. El tratamiento con B-bloqueantes podría tener, pues, efectos beneficiosos.

Hay otras vías implicadas en la acción de los GC sobre el hueso, pero una revisión completa excedería de la pretensión del presente artículo.

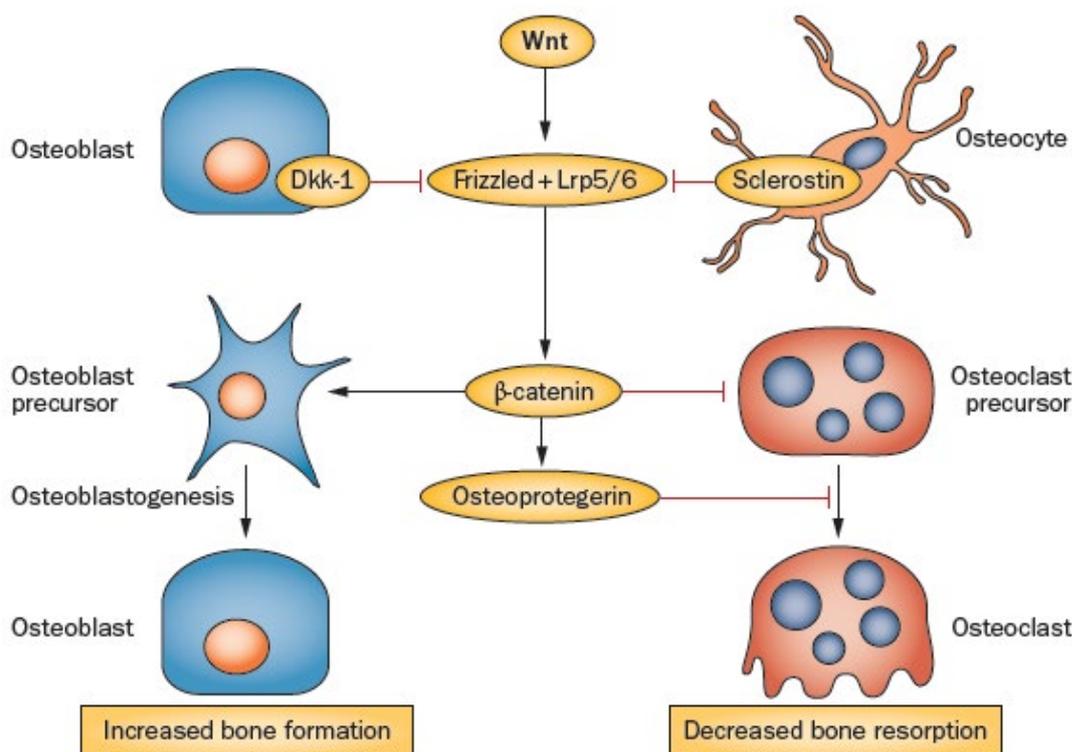
El papel de la vitamina D en la osteoporosis corticoidea no está en absoluto aclarado. Los pacientes tratados con GC muestran menores niveles de vitamina D, tal y como corrobora un reciente metanálisis²⁴, se-

guramente por la participación de varios factores: la enfermedad que condiciona su uso, un déficit de 25 hidroxilasa hepática, un aumento del catabolismo de la vitamina D o una posible ganancia de tejido adiposo que secuestra la vitamina disminuyendo su biodisponibilidad²⁵. Tse y colaboradores observaron que, en niños asmáticos tratados con dosis intermitentes de corticoides, los niveles basales de vitamina D condicionaban los efectos deletéreos de los GC sobre la formación ósea²⁶. Nosotros, sin embargo, y de forma sorprendente, no encontramos una mejor respuesta al tratamiento con bifosfonatos en pacientes postmenopáusicas tratadas con GC²⁷.

CUANTIFICANDO EL PROBLEMA

El incremento del riesgo de fractura asociada al consumo de GC se puso de manifiesto claramente a partir de los estudios poblacionales de van Staa et al., en los que se vio que dosis tan bajas como 2,5 mg/d de prednisona producen un incremento del 17% en las fracturas no vertebrales y del 20% de las vertebrales, riesgo que aumenta de forma exponencial a medida que aumenta la dosis de GC, de tal manera que, a partir de 7,5 mg/d, el riesgo de fracturas no vertebrales se multiplica por 1,6 y el de las vertebrales por más de 5²⁸. En un estudio

Figura 3.



La vía Wnt es central en la actividad de las dosis farmacológicas de glucocorticoides (GC). Esta vía hace, a través de la B-catenina, que los precursores de osteoblastos se diferencien a osteoblastos (OB) al tiempo que se frena, también a través de la B-catenina la diferenciación de osteoclastos a osteoclastos y, por tanto, disminuye la resorción ósea.

más reciente, con datos obtenidos a partir de los brazos que recibieron placebo en los diferentes ensayos clínicos realizados, se observó una incidencia anual de fracturas vertebrales del 5% y de las no vertebrales del 2,5% en los 6 primeros meses de tratamiento con GC y del 3% de ambos tipos de fracturas en los meses siguientes²⁹. Es importante destacar que el riesgo de fractura aumenta antes de que disminuya la MO y que, a igualdad de MO, el riesgo de padecer una fractura es mayor en los pacientes que consumen GC⁷.

IDENTIFICANDO LOS PACIENTES EN RIESGO

Como ya hemos comentado la densitometría (DXA) no es tan útil en la cuantificación del riesgo como en las mujeres postmenopáusicas y, aunque lo seguimos utilizando tanto en el diagnóstico como en el seguimiento, debemos ser conscientes de sus limitaciones³⁰. Según recientes estudios, el "trabecular bone score" (TBS) parece más útil para detectar las alteraciones de la microarquitectura que inducen los GC en el hueso, pero aún queda por saber su utilidad para predecir el desarrollo de fracturas y cuál debe ser su papel en la

práctica diaria³¹. El FRAX es una herramienta que permite aproximarse al riesgo de fractura en los próximos 10 años; entre los factores de riesgo que incluye para el cálculo, se encuentra el uso de GC, pero de un modo genérico (calculado a partir de una dosis diaria de 7,5 mg/d de prednisona). Se ha desarrollado una variante para aplicar en esta situación (Tabla 1)³².

Los pacientes que reciben GC y que tienen una baja MO o han presentado fracturas, deben evaluarse respecto a la presencia de otros factores de riesgo³³, especialmente hiperparatiroidismo o déficit de vitamina D. En pacientes con riesgo intermedio, según DXA o FRAX sería recomendable realizar una Rx lateral de columna. La presencia de fracturas vertebrales obligarían a tomar unas medidas más agresivas.

ACTUACIÓN RECOMENDADA

A. Medidas Generales

Se extrapolan de las recomendadas en la osteoporosis postmenopáusica. En la Tabla 2 se recogen las recomendaciones del ACR. Los cambios en el estilo de vida son difíciles de lograr y de dudosa eficacia.

Tabla 1. Ajuste del FRAX a 10 años según la dosis de corticoides

Tipo de fractura		Dosis de GC (mg/d)	Porcentaje de ajuste
Fractura de cadera	Bajo	<2,5	-35
	Medio	2,5-7,5	Sin ajuste
	Alto	≥7,5	+20
Fractura mayor osteoporótica	Bajo	<2,5	-20
	Medio	2,5-7,5	Sin ajuste
	Alto	≥7,5	+15

B. Medidas Específicas

Aporte de calcio y vitamina D. El aporte de calcio y vitamina D es más eficaz que el calcio solo para prevenir la pérdida de MO en la OC³³. Ni el calcio ni la vitamina D, de forma independiente, han demostrado disminuir el riesgo de fractura. En todas las guías se recomienda su uso, aunque varían las dosis recomendadas. La cantidad de calcio razonable puede ser 1200 mg/d y la mejor forma de administrarlo la dieta. Si, por lo que sea, la ingesta de calcio con la dieta es insuficiente, recurriremos a la administración de suplementos, si estos son en forma de carbonato cálcico saber que deben administrarse después de la ingesta, para favorecer su absorción. Esto no sucede con el citrato, que puede administrarse de forma independiente.

Respecto a la administración de vitamina D, se recomienda que esta sea suficiente para mantener niveles de vitamina D ≥ 30 ng/ml. Nosotros hemos encontrado que estos niveles se consiguen más fácilmente administrando calcidiol (25-OH-vitamina D) que con colecalciferol³⁴, posiblemente, entre otras razones, porque los glucocorticoides inhiben la 25-hidroxilasa hepática³⁵, y una cápsula o una ampolla de 333 mg cada 15-30 días nos permitirá mantener los niveles deseados.

Bifosfonatos.

Según todas las guías de práctica clínica son la primera línea de tratamiento a considerar en la OC. Tienen indicación alendronato, risedronato y ácido zoledrónico.

Alendronato ha demostrado mejorar la MO en vértebras y mantenerla en cuello femoral, consiguiendo una disminución de fracturas vertebrales. Se utiliza en dosis semanal de 70 mg, que, en premenopáusicas se recomienda de 35 mg (presentación no disponible en nuestro país).

Risedronato previene la pérdida de MO, tanto en tratados con GC de forma crónica como en tratamientos de reciente comienzo, en columna lumbar y cuello de fémur, disminuyendo en un 70% las nuevas fracturas vertebrales. La dosis recomendada es de 35 mg a la semana o 70 mg dos días consecutivos cada mes.

El ácido zoledrónico sería más eficaz que risedronato para conseguir un incremento de la MO que risedronato. La dosis recomendada es de 5 mg al año.

Tabla 2. Recomendaciones generales a tener en cuenta en pacientes tomando glucocorticoides, en cualquier dosis, en quien se prevea un tiempo mínimo de tratamiento de 3 meses

Valoración previa
Riesgo de caída. Rx basal. Vitamina D. Altura basal. Fracturas previas por fragilidad. Si dosis > 5 mg/d valorar Rx lateral de columna lumbar.
Medidas a tomar
Actividades que impliquen carga de peso. Dejar de fumar. Evitar consumo excesivo de alcohol (> 2 bebidas al día). Consejo nutricional sobre calcio y vitamina D. Asegurar una ingesta de calcio de 1200-1500 mg/d. Asegurar niveles de vitamina D.

PROBLEMAS DE LOS BIFOSFONATOS

Los orales deben tomarse con 200 ml de agua, y mantenerse de pie y en ayunas durante 30 minutos. Esto no suele ser un gran problema. Zoledrónico se acompaña de una reacción aguda que cursa con fiebre, artroalgias, febrícula y, menos frecuentemente, síntomas como un proceso gripal, en el 10% de los casos.

Todos ellos se recomienda que se eviten en niños y mujeres premenopáusicas, salvo que haya mucho riesgo de fractura.

También hay dudas sobre el uso a largo plazo. Por una parte, el estado de bajo recambio óseo podría ser responsable de la aparición de osteonecrosis de mandíbula y fracturas atípicas femorales. Por otra, lo más preocupante, es su utilidad real a largo plazo. Hemos comentado que el mecanismo fisiopatológico fundamental de la OC, pasados los primeros meses de su administración, es una osteoporosis de bajo recambio, con supresión tanto de formación como de resorción y la eficacia de los bifosfonatos es superior en situaciones de alto recambio, como sucede en la postmenopausia. Es por ello que podemos pensar que los bifosfonatos pueden ser útiles en los primeros meses/años de administración de los GC, pero menos eficaces con posterioridad³⁶, de hecho, la mayor parte de la información de que disponemos es de la eficacia a corto plazo.

Teriparatida

Al tratarse de un agente anabólico, desde un punto de vista fisiopatológico sería el tratamiento ideal. Tras su administración aumenta el número de OB, tanto por incremento de precursores, como por prolongar su vida media. Comparado con alendronato produce una mayor ganancia de hueso, tanto en columna como en cadera y, lo que es más importante, una reducción de fracturas vertebrales³⁷. La dosis recomendada es 20 µg/d administrados de forma subcutánea. El principal efecto adverso es una moderada hipercalcemia (sobre 1 mg/dl). En estudios en ratas, con dosis muy elevadas, se desarrollaron osteosarcomas, por lo que existe esta alerta en el prospecto, pero, en la práctica no se ha apreciado un incremento de este cáncer en humanos.

Raloxifeno

Es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos que reduce el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas. En un ensayo clínico con pocos pacientes mantuvo o consiguió una ganancia discreta de MO³⁸.

Denosumab

Se trata de un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra RANKL, cuyas acciones sobre el hueso bloqueará, inhibiendo la actividad osteoclástica y, por tanto, la resorción ósea. En mujeres postmenopáusicas ha demostrado disminuir el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. En un primer ensayo clínico de 12 meses, en el que se incluyeron 42 mujeres que habían recibido previamente bifosfonatos con mala respuesta (aparición de fracturas o pérdida de MO), las mujeres que pasaron a denosumab experimentaron una mayor ganancia de MO tanto en CL como en CF y los marcadores de remodelado experimentaron mayor supresión³⁹. En otro ensayo clínico de 12 meses de duración, se estudió su no inferioridad y superioridad frente a risedronato, en pacientes tratados de forma crónica (más de 3 meses) o reciente, con una dosis $\geq 7,5$ mg/d de prednisona, los menores de 50 años tenían que tener una historia de fractura osteoporótica y los > 50 años un T-score, en cualquier localización < -2 o un T-score < -1 y una historia de fractura osteoporótica; denosumab consiguió una mayor ganancia de MO en CL que risedronato, tanto en los pacientes tratados de forma crónica con GC, como en los que acaban de comenzar, además, los marcadores de remodelado disminuyeron más en los pacientes tratados con denosumab⁴⁰. Aún no tiene indicación en OC, pero su aprobación con este fin se espera de forma inminente. La dosis es de 60 mg subcutáneos, cada 6 meses. Una ventaja sobre los bifosfonatos es que la ganancia de MO no parece alcanzar una meseta y se prolonga más allá de los 10 años de tratamiento.

¿Qué dice la Cochrane?

Una reciente revisión de la Cochrane actualiza una revisión previa sobre la utilidad de los bifosfonatos en OC⁴¹.

Se incluyeron 27 ensayos clínicos que, en conjunto, tan solo incluyeron 3075 adultos y no en todos ellos se estudió la aparición de nuevas fracturas. En cuanto a las vertebrales se disminuyó su incidencia en un 2%, siendo el NNT de 31 pacientes. En el caso de las fracturas no vertebrales la incidencia disminuyó tan solo un 1%. Los autores concluyen que la eficacia de los bifosfonatos es buena para prevenir las fracturas vertebrales y la pérdida de MO, tanto en hueso cortical como trabecular, siendo escasos los efectos adversos.

Situaciones especiales

En varones zoledrónico ha demostrado ser más eficaz que risedronato en el mantenimiento de la MO, tanto en CL como en cuello femoral en pacientes tratados de forma crónica con GC y los de reciente comienzo.

Teriparatida no se recomienda en niños o jóvenes con epífisis no cerradas ni en pacientes con antecedentes de radioterapia.

En insuficiencia renal denosumab es el tratamiento ideal.

Los pacientes con OC presentan fracturas vertebrales con frecuencia. En ocasiones se recurre a una vertebroplastia percutánea o una cifoplastia con el fin de mejorar el dolor y la movilidad. No obstante, estas prácticas deben indicarse con mucha cautela, porque puede precipitarse la aparición de fracturas en las vértebras adyacentes⁴².

¿Qué pasa en la práctica clínica?

Hay pocos datos en relación a la OC. En mujeres postmenopáusicas hay una pobre adherencia a los bifosfonatos, a los 12 meses tan solo el 48% continúa con tratamiento. Además, en aquellas cumplidoras, tratadas con alendronato o risedronato, y con niveles normales de vitamina D, el 26% presenta nuevas fracturas y/o una disminución de la MO superior al menor cambio óseo significativo⁴³.

En OC diferentes estudios ponen en evidencia que menos del 50% reciben tratamiento preventivo adecuado⁴⁴. Además, la respuesta no se obtiene en el 100%. Nosotros, en 61 mujeres tratadas de forma crónica con dosis bajas de prednisona (5.34 ± 3.49) y diferentes bifosfonatos, solo obtuvimos una respuesta positiva, considerando como tal el hecho de mantener o ganar MO, en el 49% en CL y el 41% en cuello de fémur⁴⁵.

En el caso de la teriparatida, muchos de los pacientes con OC hacen un tratamiento crónico con GC durante más de 2 años, y este fármaco no debe administrarse durante periodos mayores. El costo es superior al de los bifosfonatos pero es coste-efectivo en pacientes con fracturas vertebrales incidentes.

Raloxifeno se utiliza muy poco en la práctica clínica, posiblemente por falta de familiaridad con el fármaco y por temor a un mayor riesgo de eventos trombóticos.

Si optamos por denosumab debemos saber que, si decidimos interrumpir el tratamiento, debemos pasar a un bifosfonato, de lo contrario podemos exponer al paciente a la aparición de fracturas vertebrales múltiples.

¿Qué dicen las guías de práctica clínica?

Llama la atención la gran cantidad de guías de práctica clínica que existen con diferentes recomendaciones, aunque todas ellas se fundamentan en unos pocos ensayos clínicos que, en su conjunto, no incluyen más de 3000 pacientes^[33].

Mujeres premenopáusicas y varones < 50 años.

Hay muy poca evidencia en este grupo de población. Si no hay historia de fractura previa la mayoría de los expertos recomiendan tomar medidas generales. Si ha habido alguna fractura, lo que sucede en contadas ocasiones, utilizaremos alguno de los fármacos aprobados para el tratamiento de la OC, fundamentalmente un bifosfonato.

Mujeres postmenopáusicas y hombres de 50 años o más. En esta situación la cosa está más clara. Las recomendaciones de la ACR y la IOF se recogen en la Tabla 3.

Un comentario.

Como casi todo en medicina, el comportamiento de las personas no es el mismo ante las mismas situaciones. La pérdida de MO no acontece en el 100% de los pacientes que reciben GC^[48], y tampoco tiene la misma magnitud en todos ellos^[6]. Por otra parte, la respuesta a los diferentes tratamientos no es uniforme. Normalmente hablamos de medias de ganancia o pérdida de MO, pero unos pacientes ganan MO y otros siguen perdiéndola a pesar del tratamiento. Es importante encontrar marcadores que nos permitan reconocer tanto a los pacientes que serán más susceptibles a presentar fracturas como a los que presentaran una mejor respuesta a los tratamientos preventivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Freyberg, R.H., et al., Problems of prolonged cortisone treatment for rheumatoid arthritis; further investigations. J Am Med Assoc, 1951. 147(16): p. 1538-43.
2. Fardet, L., I. Petersen, and I. Nazareth, Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. Rheumatology (Oxford), 2011. 50(11): p. 1982-90.
3. Diez-Perez, A., et al., Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). Bone, 2011. 49(3): p. 493-8.
4. Canalis, E., et al., Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. Osteoporos Int, 2007. 18(10): p. 1319-28.
5. Curtis, J.R., et al., Longitudinal patterns in the prevention of osteoporosis in glucocorticoid-treated patients. Arthritis Rheum, 2005. 52(8): p. 2485-94.
6. LoCascio, V., et al., Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. Bone Miner, 1990. 8(1): p. 39-51.
7. Van Staa, T.P., et al., Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. Arthritis Rheum, 2003. 48(11): p. 3224-9.
8. Angeli, A., et al., High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. Bone, 2006. 39(2): p. 253-9.
9. Weinstein, R.S., Is long-term glucocorticoid therapy associated with a high prevalence of asymptomatic vertebral fractures? Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007. 3(2): p. 86-7.
10. Swanson, C., et al., Glucocorticoid regulation of osteoclast differentiation and expression of receptor activator of nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappaB in mouse calvarial bones. Endocrinology, 2006. 147(7): p. 3613-22.

Tabla 3. Comparación de las guías del Colegio Americano de reumatología (ACR) y de la Fundación Internacional de Osteoporosis y la Sociedad Europea de tejidos Calcificados (IOF-ECTS)

	ACR[46]	IOF-ECTS[47]
DXA y/o FRAX que requiere tratamiento	Recomendaciones basadas en FRAX y riesgo clínico global incorporando DXA.	DXA y FRAX con particularidades por país.
Dosis y tiempo de administración de corticoides para actuar	Bajo riesgo y $\geq 7,5$ mg/d por 3 meses. Riesgo medio y cualquier dosis por 3 meses. Bajo riesgo y cualquier dosis 1 mes mínimo.	$\geq 7,5$ mg/d durante ≥ 3 meses.
Otras indicaciones de tratamiento		Fractura previa. Edad ≥ 70 años.
Calcio y Vitamina D	Calcio 1200-1500 mg/d. Vitamina D 800-1000 UI/d.	Sin especificar dosis.
Farmacoterapia	Alendronato o risedronato para todos los riesgos. Zoledrónico para para riesgo bajo y medio tomando $\geq 7,5$ mg/d y pacientes con alto riesgo. Teriparatida en alto riesgo tomando ≥ 5 mg/d durante > 1 mes.	Alendronato, etidronato, risedronato, ácido zoledrónico y teriparatida.

11. Weinstein, R.S., et al., Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest*, 1998. 102(2): p. 274-82.
12. Weinstein, R.S., Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2012. 41(3): p. 595-611.
13. Almeida, M., et al., Glucocorticoids and tumor necrosis factor alpha increase oxidative stress and suppress Wnt protein signaling in osteoblasts. *J Biol Chem*, 2011. 286(52): p. 44326-35.
14. O'Brien, C.A., et al., Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology*, 2004. 145(4): p. 1835-41.
15. Seeman, E. and P.D. Delmas, Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med*, 2006. 354(21): p. 2250-61.
16. Hofbauer, L.C. and A.E. Heufelder, Clinical review 114: hot topic. The role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(7): p. 2355-63.
17. Hofbauer, L.C., et al., Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology*, 1999. 140(10): p. 4382-9.
18. Kondo, T., et al., Dexamethasone promotes osteoclastogenesis by inhibiting osteoprotegerin through multiple levels. *J Cell Biochem*, 2008. 103(1): p. 335-45.
19. Rubin, J., et al., Dexamethasone promotes expression of membrane-bound macrophage colony-stimulating factor in murine osteoblast-like cells. *Endocrinology*, 1998. 139(3): p. 1006-12.
20. Jia, D., et al., Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. *Endocrinology*, 2006. 147(12): p. 5592-9.
21. Lee, N.K., et al., Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*, 2007. 130(3): p. 456-69.
22. Brennan-Speranza, T.C., et al., Osteoblasts mediate the adverse effects of glucocorticoids on fuel metabolism. *J Clin Invest*, 2012. 122(11): p. 4172-89.
23. Ma, Y., et al., beta2-Adrenergic receptor signaling in osteoblasts contributes to the catabolic effect of glucocorticoids on bone. *Endocrinology*, 2011. 152(4): p. 1412-22.
24. Davidson, Z.E., K.Z. Walker, and H. Truby, Clinical review: Do glucocorticosteroids alter vitamin D status? A systematic review with meta-analyses of observational studies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. 97(3): p. 738-44.
25. Guler-Yuksel, M., et al., Glucocorticoids, Inflammation and Bone. *Calcif Tissue Int*, 2018.
26. Tse, S.M., et al., Corticosteroid use and bone mineral accretion in children with asthma: effect modification by vitamin D. *J Allergy Clin Immunol*, 2012. 130(1): p. 53-60 e4.
27. Ortego-Jurado, M., et al., Vitamin D levels and response to bisphosphonates in postmenopausal women receiving glucocorticoid therapy. *Osteoporos Int*, 2014. 25(8): p. 2157-8.
28. Van Staa, T.P., et al., Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*, 2000. 15(6): p. 993-1000.
29. Amiche, M.A., et al., Fracture risk in oral glucocorticoid users: a Bayesian meta-regression leveraging control arms of osteoporosis clinical trials. *Osteoporos Int*, 2015. 27(5): p. 1709-18.
30. Whittier, X. and K.G. Saag, Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2015. 42(1): p. 177-89, x.
31. Leib, E.S. and R. Winzenrieth, Bone status in glucocorticoid-treated men and women. *Osteoporos Int*, 2016. 27(1): p. 39-48.
32. Kanis, J.A., et al., Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int*, 2011. 22(3): p. 809-16.
33. Whittier, X. and K.G. Saag, Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2016. 42(1): p. 177-89, x.
34. Ortego-Jurado, M., et al., Oral Calcidiol Is More Effective Than Cholecalciferol Supplementation to Reach Adequate 25(OH)D Levels in Patients with Autoimmune Diseases Chronically Treated with Low Doses of Glucocorticoids: A "Real-Life" Study. *J Osteoporos*, 2015: p. 729451.
35. Khomenko, A.V., [Cholecalciferol hydroxylation in rat hepatocytes under the influence of prednisolone]. *Ukr Biokhim Zh* (1999), 2014. 85(3): p. 90-5.
36. Teitelbaum, S.L., M.P. Seton, and K.G. Saag, Should bisphosphonates be used for long-term treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis? *Arthritis Rheum*, 2011. 63(2): p. 325-8.
37. Saag, K.G., et al., Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*, 2007. 357(20): p. 2028-39.
38. Mok, C.C., et al., Raloxifene for prevention of glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomised double-blinded placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 2011. 70(5): p. 778-84.
39. Mok, C.C., L.Y. Ho, and K.M. Ma, Switching of oral bisphosphonates to denosumab in chronic glucocorticoid users: a 12-month randomized controlled trial. *Bone*, 2015. 75: p. 222-8.
40. Saag, K.G., et al., Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018.
41. Allen, C.S., et al., Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 10: p. CD001347.
42. Sun, H., S. Sharma, and C. Li, Cluster phenomenon of vertebral refractures after percutaneous vertebroplasty in a patient with glucocorticosteroid-induced osteoporosis: case report and review of the literature. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2013. 38(25): p. E1628-32.
43. Cairoli, E., et al., Factors associated with bisphosphonate treatment failure in postmenopausal women with primary osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2014. 25(4): p. 1401-10.
44. Lems, W.F. and K. Saag, Bisphosphonates and glucocorticoid-induced osteoporosis: cons. *Endocrine*, 2014. 49(3): p. 628-34.
45. Ortego-Jurado, M., et al., Vitamin D levels and response to bisphosphonates in postmenopausal women receiving glucocorticoid therapy. *Osteoporos Int*. 25(8): p. 2157-8.
46. Buckley, L., et al., 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*, 2017. 69(8): p. 1521-1537.
47. Lekamwasam, S., et al., An appendix to the 2012 IOF-ECTS guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arch Osteoporos*, 2012. 7: p. 25-30.
48. Dykman, T.R., et al., Evaluation of factors associated with glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*, 1985. 28(4): p. 361-8.

ARTRITIS REUMATOIDE



Manuel Tenorio Martín

Servicio de Reumatología.
Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.

PAPEL FISIOPATOLÓGICO DE LOS ANTICUERPOS ANTI PÉPTIDOS CITRULINADOS (ACPAs)

P.A. Juge: L'Actualité Rhumatologique
2017: 203-213.

Los ACPAs son un conjunto de autoanticuerpos contra diferentes antígenos citrulinados. Pueden ser de tipo IgG, A, M o E. Sus objetivos, los péptidos citrulinados, son el producto de una reacción enzimática: la citrulinación, que es un fenómeno fisiológico, pero que puede estar aumentado en determinadas circunstancias, como la inflamación. La citrulinación es, asimismo, una modificación postraduccional efectuada por las enzimas **Peptidilarginina-deaminasas** (PADs), que transforman los **residuos arginina en residuos citrulina**.

Los ACPAs son específicos de la AR. Su especificidad es del 95% y su sensibilidad del 67 %. La disponibilidad de un test ELISA con varios anticuerpos anti proteínas citrulinadas cíclicas desde 2002 permite su detección de rutina. Están asociados a la severidad de la enfermedad, sobre todo a la presencia de **erosiones**, manifestaciones extraarticulares y au-

mento de la mortalidad. Pueden estar presentes en el suero hasta 14 años antes del diagnóstico, aumentando significativamente su titulación en los años inmediatamente anteriores al diagnóstico, coincidiendo con la fase patocrónica reciente descrita como **Pre-Artritis Reumatoide**. Asimismo aparecen unos tres años de media antes que el Factor Reumatoide. Se les atribuye un papel patogénico, pues están directamente implicados en la fisiopatología de la AR, influyendo específicamente en la osteoclastogénesis y en la inducción de artralgiás.

Las células de la línea osteoclástica expresan Peptidilarginina Deaminasas (PADs), enzimas que producen la citrulinización. En el curso de la diferenciación osteoclástica, ciertos péptidos intracelulares o de membrana, particularmente la vimentina, van a ser citrulinados por la vía de las PADs, originando un aumento de los antígenos citrulinados, que son, como sabemos, objetivos potenciales para los ACPAs. Estos **ACPAs con vimentina citrulinada (MCVcit)** originan una diferenciación de los osteoclastos y una reabsorción ósea. Los mecanismos de la diferenciación osteoclástica ACPA-inducidos necesitan la presencia de IL-8.

Entre los ACPAs, solo algunos son capaces de favorecer la diferenciación y activación osteoclástica: los ACPAs anti-vimentina o anti alfaenolasa citrulinados. Esta relación entre anti-vimentina citrulinada y reabsorción ósea explica también la fuerte vinculación entre la presencia de ACPAs y la principal característica fenotípica de la AR: las erosiones óseas. Así, los ACPAs actuarían como un estímulo nociceptivo, a partir de la IL-8, que estimularía las pequeñas fibras nerviosas, o bien por reclutamiento de neutrófilos e inducción de **NETosis** (Neutrophils Extracellular Traps) originaría una reacción inflamatoria local, con la intervención de mediadores del **dolor**. Como la sustancia P, prostaglandinas o citoquinas inflamatorias (TNF alfa, IL 1 beta, IL6, IL17...). Este mecanismo es igualmente dependiente de la IL-8.

En conclusión, los ACPAs son patógenos y participan en la fisiopatología de la AR favoreciendo la osteoclastogénesis y las artralgiás. Asimismo, la IL-8 aparece como un actor central implicado en la patogenicidad de los ACPAs. Igualmente, parece ser que la expansión de los ACPAs, observada antes de los primeros signos de la AR, podría constituir un evento clave en el desencadenamiento de la enfermedad articular erosiva.

Comentarios

Nos parece un completo y acertado resumen sobre la significación etio-patogénica y fisiopatológica de los

ACPAs, que, como sabemos, están incluidos en los criterios diagnósticos puntuables de la AR de 2010. Hemos escogido este artículo por

su concisión, claridad, enfoque y alcance global, como suele ocurrir con la mayoría de las publicaciones de esta revista anual.

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE LA ECOGRAFÍA (US) Y LA RESONANCIA MAGNÉTICA (RM) EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Ingrid Möller, Estibaliz Loza, Jacqueline Uson et al. Reumatol Clin 2018;14:9-19 - Vol. 14 Núm.1 DOI: 10.1016/j.reuma.2016.08.010

Síntesis

Recomendaciones desarrollada junto con su nivel de evidencia (NE), grado de recomendación (GR) y grado de acuerdo (GA) para la AR en relación a los US y RM

	Recomendaciones	NE; GR; GA
1	Debe considerarse la utilización de la ecografía para la detección de sinovitis en pacientes con AR que presentan una exploración física dudosa o negativa	NE 2a; GR B; GA 80%
2	La RM podría utilizarse para evaluar la actividad inflamatoria en la AR	NE 2a; GR B; GA 80%
3	En pacientes con AR y sintomatología neurológica y/o radiología indicativa de inestabilidad cervical se recomienda solicitar una RM de columna cervical	NE 3a; GR B-C; GA 87%
4	Se puede usar la US para detectar erosiones en pequeñas articulaciones de las manos y pies accesibles, antes que por radiografía simple	NE 2b; GR B; GA 100%
5	La RM puede utilizarse para detectar erosiones en pacientes con radiología normal, especialmente en la AR de inicio	NE 2a-b; GR B; GA 93%
6	La RM podría utilizarse, si fuera necesario, para detectar daño estructural de cartílago y tendones en pacientes con AR	NE 2b; GR B-C; GA 93%
7	La ecografía (presencia y grado de sinovitis en EG y modo Doppler, así como la presencia de erosiones) es útil como ayuda al diagnóstico de AR, junto con la evaluación clínica, la analítica y la radiología	NE 2a; GR B; GA 100%
8	La exploración ecográfica con fines diagnósticos debe incluir al menos las muñecas y articulaciones MCF y MTF, especialmente la quinta (diana de erosiones precoces)	NE 2a; GR B; GA 100%
9	La ecografía puede tener utilidad para el diagnóstico diferencial entre la AR y otras artritis inflamatorias, como la artritis psoriásica o las artritis microcristalinas	NE 5; GR D; GA 87%
10	La RM puede contribuir al diagnóstico de AR en pacientes con artritis indiferenciada en los que el diagnóstico diferencial es de especial relevancia, por ejemplo, casos con autoanticuerpos negativos y posible artritis no autoinmune/inflamatoria	NE 2b; GR B-C; GA 80%
11	Los datos ecográficos (especialmente la presencia de señal Doppler sinovial, pero también de proliferación sinovial en EG en articulaciones y vainas tendinosas, y de erosiones) pueden ser más útiles para predecir la aparición/progresión de daño radiológico en AR (precoz o establecida) que la evaluación clínica habitual	NE 2a; GR B; GA 93%

12	La presencia, en la RM, de inflamación, sinovitis y sobre todo edema medular óseo y erosiones, podría tener mayor papel predictor del pronóstico del daño articular que otros parámetros de actividad clínica y biológica	NE 2a; GR B; GA 93%
13	Debe considerarse la evaluación ecográfica de la sinovitis subclínica en pacientes en remisión clínica (según índices habituales: DAS28; SDAI, etc.) debido a su papel predictor sobre la aparición de brotes/recaídas y progresión del daño articular	NE 2a; GR B; GA 80%
14	En pacientes con AR en remisión clínica podría utilizarse la RM para valorar la presencia y el grado de inflamación subclínica	NE 2b; GR B; GA 80%
15	La utilización de la ecografía para la monitorización de la respuesta terapéutica puede realizarse con la misma periodicidad que la evaluación clínica (dependiendo de la duración de la AR, presencia de factores de buen/mal pronóstico, cambios terapéuticos)	NE 5; GR D; GA 80%
16	No se puede recomendar un recuento ecográfico concreto (número y tipo de articulaciones) para la monitorización de la respuesta terapéutica en la AR; sin embargo, en la evaluación ecográfica se deben incluir, de forma bilateral, los carpos, algunas MCP, MTF y alguna articulación grande (codo, rodilla o tobillo)	NE 2a; GR B; GA 93%
17	Parece razonable realizar la monitorización ecográfica en pacientes con AR que inician/cambian de FAME (sintético o biológico), en aquellos que requieren un aumento del tratamiento con FAME o se plantea la reducción o retirada del mismo	NE 2a-b; GR B; GA 80%
18	La aplicabilidad de la RM en la monitorización de pacientes en práctica clínica es muy reducida, a pesar de haber demostrado sensibilidad al cambio especialmente para la progresión de daño estructural, por lo que el panel no recomienda su uso estandarizado a la hora de monitorizar al paciente	NE 5; GR D; GA 93%
19	El uso de la RM (particularmente, el hallazgo de edema medular óseo) podría tener relevancia como factor pronóstico de gravedad en AR y, condicionar, por tanto, la actitud terapéutica en la AR de inicio	NE 2b; GR B-C; GA 87%
20	En pacientes con AR se recomienda el uso de la ecografía como guía para infiltración en localizaciones de difícil acceso por palpación o referencias anatómicas externas	NE 2b; GR B-C; GA 100%

AR: artritis reumatoide; DAS28: Disease Activity Score de 28 articulaciones; EG: escala de grises; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; MCF: metacarpofalángicas; MTF: metatarsofalángicas; RM: resonancia magnética; SDAI: Simplify Disease Activity Index; US: ultrasonografía.

Comentarios

La mayoría de los autores forman parte de la Escuela de Ecografía de la Sociedad Española de Reumatología, que es un grupo de referencia para el aparato locomotor en Europa. Esto nos parece un motivo suficiente para traer a esta revisión sus recientes recomendaciones, completadas con tres radiólogos expertos en RNM.

Estas recomendaciones cubren la validez de la US y RM para la detección de actividad y daño estructural, capacidad diagnóstica, predictora (de progresión de daño estructural, de brote de enfermedad, respuesta al tratamiento, etc.), utilidad en la evaluación y monitorización de pacientes en tratamiento y uso de la US como guía

técnica (infiltraciones o biopsias).

El texto es prolijo, aunque claro y concreto, mediando acertadamente con las veinte recomendaciones en la mayoría de las controversias sobre técnicas morfológicas actuales para el diagnóstico y valoración de AR, por lo que nos parecería redundante añadir más comentarios.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez¹
Enrique de Ramón Garrido¹
Adoración Martín Gómez²

¹Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga.

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

LA LOCALIZACIÓN SISTÉMICA DE UN PATOBIONTE DEL TRACTO INTESTINAL PUEDE SER RESPONSABLE DE AUTOINMUNIDAD EN MODELOS MURINOS DE LUPUS Y EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Vieira SM, Hiltensperger M, Kumar V, et al. *Science* 2018;359:1156.

Los autores describen sus hallazgos de investigación en modelos de ratones con enfermedades similares al lupus eritematoso sistémico (LES) humano así como pacientes con LES y hepatitis autoinmune (HAI) y datos serológicos de lupus. Concluyen que un patobionte Gram-positivo intestinal, *Enterococcus gallinarum*, en relación con la rotura de la barrera intestinal, puede experimentar una translocación, localizándose en otros órganos sistémicos, como el hígado o los ganglios linfáticos mesentéricos, activando una respuesta autoinmune en sujetos con predisposición genética para la autoinmunidad. Esta bacteria translocada puede modificar la diferenciación de los linfocitos T helper y actuar directamente en los tejidos colonizados, induciendo la producción de autoantígenos, proteínas de retrovirus endógenos, citoquinas y

otros factores promotores de autoinmunidad. Además, refieren que un tratamiento antibiótico adecuado o la vacunación específica, previenen la mortalidad del modelo murino, suprimen el crecimiento del germen en los tejidos y eliminan las células T y los autoanticuerpos patógenos. Por otra parte, los autores observaron que el co-cultivo de hepatocitos y *E. gallinarum* estimula la producción de factores promotores de autoinmunidad. Además, obtuvieron de las biopsias hepáticas de los pacientes con enfermedad autoinmune, DNA específico de *E. gallinarum*, y su co-cultivo con hepatocitos humanos reprodujo la patología de los modelos murinos. Con todos estos datos concluyen que una situación similar puede darse en humanos susceptibles a la autoinmunidad.

Comentarios

La co-evolución entre gérmenes y sus huéspedes puede oscilar entre la simbiosis y el comensalismo frustrado. Por otra parte, la dieta determina en gran medida las características de la flora intestinal (simbiontes y patobiontes), con la posibilidad de modular la respuesta inmune innata y adaptativa del huésped (*Science* 2011;332:970). En los últimos años se han acumulado evidencias sobre la relación entre la microbiota intestinal y el desarrollo de enfermedades autoinmunes, tanto en modelos murinos como en humanos

(*Lupus* 2014;23:518. *Trends Mol Med* 2015;21:233). En conjunto, los estudios sugieren que la microbiota intestinal contiene organismos que, mediante sus productos, inducen respuestas inmunes dependiendo del contexto inmunológico, las características genéticas o el sexo del huésped, así como la estructura de la comunidad microbiana (*Lupus* 2014;23:518. *Science* 2018;359:1097). Queda todavía por aclarar en qué medida la translocación de los gérmenes intestinales a otros órganos y sistemas corporales se relaciona con autoinmunidad sistémica (*Immunity* 2016;44:634). En esta publicación, que combina información relativa a experimentación animal y pacientes con LES y HAI, se aportan pruebas de que en sujetos con predisposición a la enfermedad autoinmune (modelos murinos de lupus o pacientes con LES o HAI que presentaban anticuerpos antinucleares y anti-DNA bicatenario), la exposición a bacterias patógenas, como el patobionte intestinal *E. gallinarum*, puede dar lugar a la rotura de la barrera del epitelio intestinal y la translocación de esta bacteria a los ganglios linfáticos mesentéricos y al hígado, lo que empeoraría la enfermedad autoinmune y, por otra parte, que el tratamiento con vancomicina o la vacunación frente al germen podrían resolver esta patología. Como los autores del artículo indican, si la complejidad de las

interacciones entre los tejidos del huésped y la microbiota son responsables del desarrollo de fenómenos crónicos de autoinmunidad, esta puede ser un vía para conseguir nuevas opciones de tratamiento en las enfermedades autoinmunes.

BELIMUMAB SUBCUTANEO EN EL TRATAMIENTO DE LAS SITUACIONES DE MAYOR ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Doria A, Stohl W, Schwarting A, et al. *Arthritis Rheum* 2018 Apr 18. doi: 10.1002/art.40511. [Epub ahead of print]

Esta publicación describe los resultados del ensayo clínico en fase III (*Arthritis Rheumatol* 2017;69:1016. NCT01484496), controlado con placebo, aleatorizado y enmascarado (OCEBM nivel 2), en el que se evalúa la eficacia y seguridad del belimumab (BLM), por vía subcutánea (sc), 200 mg/semana, junto con el tratamiento inmunomodulador habitual, durante 52 semanas, limitados al subgrupo de 356 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), moderado-grave (SELENA-SLEDAI ≥ 8), que presentaban anticuerpos anti-DNA positivos (>30 UI/mL) y disminución de C3 (<90 mg%) o C4 (<10 mg%) al inicio del tratamiento. La tasa de respuesta, medida con el SRI4, fue mayor en el grupo tratado con BLM que en el grupo placebo (64.6% vs 47.2%); además, hubo menos brotes graves de actividad, medidos con el SFI, en el grupo del BLM que en el del placebo (14.1% vs 31.5%), con mayor reducción de la dosis de glucocorticoides (GCs) en el grupo de tratamiento (11.4% vs 20.7%). Los eventos adversos fueron similares en ambos grupos. Por último, se observó una tendencia a conseguir mejores resultados en este subgrupo que en el grupo general, por intención de tratar, del conjunto de pacientes del estudio, sin que se apreciaran diferencias en el espectro de efectos adversos.

Comentarios

BLM, que inició su investigación en el año 2001, ha sido el primer fármaco aprobado, para su utilización el LES en más de 50 años, así como el primer biológico autorizado, en 2011, por la FDA (<https://goo.gl/bbjWRR>) y la EMA (<https://goo.gl/NbSqj6>), en esta enfermedad. La indicación actual es para el tratamiento de los pacientes que se mantienen con LES activo y autoanticuerpos positivos a pesar de estar recibiendo un tratamiento estándar con GCs y/o inmunosupresores (<https://goo.gl/Z67uY3>). El ensayo en fase II inicial pudo demostrar el beneficio del tratamiento en pacientes serológicamente activos (*Arthritis Rheum* 2009;61:1168). Tras la realización posterior de los ensayos BLISS-52 (*Lancet* 2011;377:721) y BLISS-76 (*Arthritis Rheum* 2011;63:3918), que incluyeron solo pacientes serológicamente activos, se comprobó la eficacia y seguridad del fármaco en este grupo. La eficacia se valoró mediante el SRI (Systemic Lupus Erythematosus Responder Index), como variable de respuesta principal (*Arthritis Rheum* 2009;61:1143). En este sentido, el programa clínico relacionado con el efecto del BLM en el tratamiento del LES ha tenido hasta ahora trascendencia en el diseño de la metodología de los ensayos clínicos y en la actualidad es el resultado principal evaluado por la mayoría de ellos (*Expert Opin Biol Ther* 2014;14:491-501. *Lupus Sci Med* 2014;1:e000031. *Arthritis Rheumatol* 2016;68 (suppl 10):1840. *Lupus*. 2018 Jan 1:961203318758506.). Otras variables resultado de interés incluyeron, reducción de puntuación SLEDAI y BILAG y de la actividad valorada por el médico, tasa de brotes, dosis de prednisona, así como mejoría de la calidad de vida; por otra parte, no se han descrito efectos adversos de importancia. Con la aprobación reciente de la presentación sc (<https://goo.gl/oHy8By>), considerando la viabilidad de su aplicación (*Int J Clin Pharmacol Ther* 2016;54:914) y sus ventajas con respecto a la vía iv (la autoaplicación permite mantener una vida más regular, sin necesidad de despla-

zamientos a un centro sanitario), el paciente con LES podrá obtener los beneficios que supone esta forma de administración, garantizada la eficacia y seguridad del fármaco.

EL TRASPLANTE DE CELULAS MADRE-MESENQUIMALES DE TEJIDO ADIPOSO MEJORA LA SITUACIÓN FISIOPATOLÓGICA DEL MODELO DE LUPUS MURINO MRL/LPR, MODULANDO EL BALANCE ENTRE LOS LINFOCITOS TH17 Y TREG

Zhang W, Feng YL, Pang CY, et al. *Z Rheumatol* 2018 May 8 [Epub ahead of print].

En este estudio de experimentación animal, los autores evaluaron la capacidad de las células madre mesenquimales (CMMs) derivadas del tejido adiposo (CMMs-DTA), obtenidas del mesenterio de ratones de la cepa C57BL/6, para modificar las alteraciones autoinmunes de ratones de la cepa MRL/lpr, que son un modelo de lupus murino. Incluyeron 15 ratones MRL/lpr, de 12 semanas de vida, asignados de forma aleatoria a tres tipos de intervenciones aplicadas a través de la vena caudal del animal: trasplante de CMMs-DTA, tratamiento con ciclofosfamida (CFiv), y placebo (inyección de PBS), con 5 ratones en cada grupo. Pasadas 8 semanas del inicio del tratamiento, tanto la proteinuria de 24 horas, como los niveles de anticuerpos anti-DNA y de creatinina en suero, disminuyeron de forma significativa en los ratones trasplantados con CMMs-DTA o CFiv, lo que no sucedió en los ratones que recibieron el placebo; además, los ratones trasplantados y los que fueron tratados con CFiv mostraron un reducción importante del número de linfocitos Th17 y aumento del número de linfocitos Treg del bazo, con mejoría de las lesiones patológicas renales. Los

autores concluyen que el trasplante de CMM-DTA inhibe la progresión del proceso autoinmune en la cepa de ratones MRL/lpr, con una eficacia similar a la obtenida con la CFiv. El mecanismo a través del que actuaría el trasplante sería la regulación del balance Th17/Treg y la inhibición de la producción de autoanticuerpos.

Comentarios

Las propiedades, anti-inflamatorias e inmunosupresoras, demostradas in vitro e in vivo, de las CMMs parecen prometedoras para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes (EEAA) (Cell Transplant 2015;24:2367), pero su función (Arthritis Res Ther 2015;17:88) y eficacia terapéutica no están bien establecidas (Expert Rev Clin Im-

munol 2015;11:617). Las CMMs son células progenitoras que se pueden obtener de diferentes tejidos, como el cordón umbilical, el tejido adiposo o la médula ósea, pueden prevenir la activación de las células T CD4+ y CD8+, la adquisición de características linfoblásticas y la activación de las células NK CD56dim, con un potente efecto inhibitor (Stem Cell Res Ther 2013;15:125). Los modelos preclínicos y algunos ensayos clínicos en fases tempranas, llevados a cabo en múltiples enfermedades inmunológicas, indican que las CMMs juegan un papel central en el control de la respuesta inmunológica (Arthritis Res Ther 2015;17:88). Sabemos que los resultados de investigación preclínica, en modelos animales, están lejos de ser deter-

minantes de la eficacia de una intervención en seres humanos, pero pueden servir para señalar el camino a seguir, aunque es inexcusable llevar a cabo esta tarea antes de introducirse en la práctica clínica. En una reciente revisión sistemática se detectaron 62 estudios, desarrollados en 10 EEAA diferentes, 18 de los cuales fueron ensayos clínicos, aunque pocos de ellos fueron aleatorizados, había un escaso número de estudios por cada una de la EEAA incluidas y también pocas medidas de respuesta inmunológica. Algunos estudios observaron mejoría de los procesos, pero otros no fueron capaces de mostrar beneficios del trasplante con CMMs, lo que hace difícil llegar a conclusiones claras (Arthritis Res Ther 2015;17:88).

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

ASPIRINA, HEPARINA O AMBOS EN MUJERES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO. RESULTADOS DE UN METANÁLISIS

Lu C, Liu Y, Jiang HL. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 Jan 10:1-13.

Los autores realizaron un metanálisis de ensayos clínicos randomizados sobre la eficacia de aspirina en dosis bajas (AAS), heparina de bajo peso molecular (HBPM) o ambas en el tratamiento de pacientes con

abortos espontáneos recurrentes (AER) asociados con el síndrome antifosfolípido (SAF). Se revisaron 19 publicaciones que incluyeron un total de 1251 pacientes embarazadas con el diagnóstico de AER asociados a SAF. En relación con los recién nacidos vivos, la tasa mejoró significativamente con AAS más HBPM o con HBPM sola (RR = 1.23, $p < 0.0001$; RR=1.18, $p=0.029$), pero no con AAS (RR=0.97, $p=0.71$]. La monoterapia con HBPM fue beneficiosa en la prevención del nacimiento pretérmino, y la asociación de AAS y

HBPM redujo de modo significativo el riesgo de preeclampsia.

Como conclusión, la asociación de AAS y HBPM en pacientes con abortos espontáneos recurrentes por SAF mejora los resultados de la gestación, mientras que la monoterapia con AAS se ha mostrado inferior en términos de tasas de recién nacidos vivos.

Comentarios

Las revisiones sistemáticas y los metanálisis suponen el modo más adecuado para conocer el estado

del arte de un determinado tratamiento sobre patologías concretas. Probablemente una de las conclusiones prácticas de esta revisión es la conveniencia de indicar el tratamiento asociado AAS/HBPM en pacientes con manifestaciones obstétricas recurrentes asociadas a SAF. Este estudio no permite, sin embargo, responder a si el tratamiento combinado debe ser aconsejado en pacientes con SAF y eventos obstétricos que no cumplen los criterios de Sydney.

De particular interés puede resultar la lectura de otro artículo referido a las recomendaciones terapéuticas en las gestantes de alto riesgo con SAF: *Thromb Haemost.* 2018 Apr;118(4):639-646.

Este estudio analiza el efecto del uso de tratamientos adicionales combinados con la terapia convencional sobre el curso del embarazo en pacientes con síndrome antifosfolípido primario (SAFP) de alto riesgo para identificar la estrategia de tratamiento más efectiva. Las pacientes eran portadoras al menos de anticoagulante lúpico (AL), solo o en combinación con anticuerpos anticardiolipina (aCL) y/o antibeta-2 glicoproteína I. Se establecieron dos grupos: Grupo I. SAFP con antecedentes de complicaciones materno-fetales graves. Grupo II. SAFP y uno o más embarazos refractarios al tratamiento convencional que llevaron a muertes fetales no asociadas a complicaciones materno-fetales graves. En cualquiera de los dos grupos se consideraron dos tipos de tratamiento adicional: oral con prednisona en dosis bajas (PDB), de 10-20 mg al día, y/o hidroxicloroquina (HCQ) 200-400 mg al día; o parenteral mediante la administración de IGIV (2 g/kg mensual) y/o plasmáresis. Los objetivos primarios del estudio fueron la tasa de recién nacidos vivos y de complicaciones durante el embarazo.

Se incluyeron de modo retrospectivo 194 mujeres embarazadas con SAFP atendidas en 20 centros sanitarios terciarios. La HCQ se asoció de modo significativo a una mayor tasa de recién nacidos vivos respecto al resto de tratamientos en el

grupo II. La dosis de 400 mg (vs 200 mg) y el inicio de su administración antes del embarazo (vs durante el mismo) se asociaron a una significativa mayor tasa de nacimientos vivos. El tratamiento con HCQ fue particularmente eficaz en pacientes sin trombosis previa (SAFP obstétrico). Los tratamientos parenterales se asociaron con una tasa significativamente superior de recién nacidos vivos respecto a los tratamientos orales, en especial en el grupo I.

Como conclusión de los dos trabajos expuestos, en pacientes con manifestaciones obstétricas graves del SAF parece aconsejable el tratamiento combinado AAS y HBPM, así como el uso precoz de HCQ, debiendo considerarse el uso de tratamientos parenterales (IGIV, plasmáresis) en casos seleccionados.

ANTICUERPOS ANTI-FOSFATIDILSERINA/ PROTROMBINA (APS/PT) PARA MEJORAR EL DIAGNÓSTICO DE PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Zhang S, Wu Z, Zhang W, et al. *Clin Chem Lab Med.* 2018 Mar 21. pii: [/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2017-0811/cclm-2017-0811.xml](https://doi.org/10.1155/cclm-2017-0811). doi: 10.1155/cclm-2017-0811.

Existe una evidencia creciente del papel de los nuevos anticuerpos antifosfolípidos (AAF) en el diagnóstico (clasificación) de los pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF). En este estudio se ha valorado de modo retrospectivo la relevancia clínica de los anticuerpos antifosfatidilserina/protrombina (aPS/PT por técnica ELISA) en pacientes chinos con SAF. Se analizaron un total de 441 sujetos, que incluyeron 101 pacientes con SAF primario (SAFP), 140 pacientes con SAF secundario (SAFS), 161 pacientes controles (PC) y 39 controles sanos (CS).

Los resultados principales consistieron en que la positividad de los IgG/IgM aPS/PT fue significativamente superior en pacientes

con SAF en comparación con los grupos PC y CS. Los anticuerpos IgG e IgM aPS/PT estaban presentes en el 29.7% y 54.5% de pacientes con SAFP y en el 42.1% y 53.6% de SAFS, respectivamente. Para el diagnóstico de SAF, los IgG anticardiolipina (aCL) mostraron la relación de probabilidad más elevada (OR 21.60), seguida del anticoagulante lúpico (AL, OR 13.84), IgG aβ2GP1 (OR 9.19) y de IgG aPS/PT (OR 8.49). Los aPS/PT fueron los únicos AAF encontrados en el 13,3% de los pacientes con SAFP (seronegativos) y en el 31,3% de los pacientes con SAFS (seronegativos). El AL mostró el mayor OR (3.64) en la identificación de pacientes con trombosis, seguido de IgG aCL (OR 2.63), IgG aPS/PT (OR, 2.55) e IgG aβ2GP1 (OR 2.33). La positividad del AL y de IgG aCL se correlacionó con la trombosis arterial y venosa, mientras que la de IgG aPS/PT e IgG aβ2GP1 se asoció significativamente con trombosis venosa o arterial, respectivamente.

Como conclusiones, la inclusión de los AAF IgG/IgM aPS/PT mejora el rendimiento diagnóstico del SAF, y de modo especial los anticuerpos IgG aPS/PT pueden contribuir a identificar pacientes con elevado riesgo de trombosis.

Comentarios

Los anticuerpos antifosfatidilserina/protrombina (aPS/PT) están ganando protagonismo al ser capaces de aumentar la rentabilidad diagnóstica en pacientes con SAF seronegativos, y además constituyen una variable en el sistema de puntuación GAPSS (Global Antiphospholipid Syndrome Score, GAPSS), dirigido a precedir el riesgo de complicaciones asociadas al síndrome, en especial del desarrollo de episodios trombóticos.

En otro sentido, estos anticuerpos también parecen estar asociados al riesgo de eventos obstétricos en pacientes con SAF, lo que puede inferirse de la lectura del siguiente estudio: *Clin Chem Lab Med.* 2018 Mar 28;56(4):614-624. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia y las asociaciones clí-

nicas de los anticuerpos antifosfolípidos (aPS/PT) con la trombosis y las pérdidas fetales en pacientes de origen chino con síndrome antifosfolípido (SAF) y con SAF seronegativo (SAFSN).

Se incluyeron 180 pacientes con SAF (67 primario y 119 secundario), 48 con SAFSN y 176 controles (79 LES, 29 S. de Sjögren, 30 espondilitis anquilosante, 38 artritis reumatoide) y 90 donantes sanas. Se midieron los siguientes anticuerpos (ELISA): IgG e IgM aPS/PT, IgG/IgM/IgA anticardiolipina (aCL) e IgG/IgM/IgA anti- β 2-glicoproteína I (anti- β 2GPI). Entre los principales resultados, 160 (86%) pacientes con SAF fueron positivas al menos para un isotipo aPS/PT: 135 (72,6%) lo fueron para IgG aPS/PT, 124/186 (66,7%) para IgM aPS/PT y 99 (53,2%) para ambos. La mitad aproximadamente de las pacientes con SAFSN presentaban positividad para IgG y/o IgM aPS/PT. Se observó una asociación significativa entre la positividad de IgG aPS/PT y la presencia de episodios trombóticos venosos (odds ratio, OR, 6.72), y entre IgG/IgM aPS/PT y las pérdidas gestacionales (OR = 9.44). Se observó una asociación significativa entre la positividad de IgG/IgM aPS/PT y la del anticoagulante lúpico (AL) ($p < 0.001$). Cuando ambos marcadores fueron positivos, la OR para SAF fue de 101.6. Un 91.95% (80/87) de pacientes positivos para AL lo fueron también para IgG y/or IgM aPS/PT, sugiriendo que los aPS/PT pueden ser una alternativa adecuada cuando no es posible determinar el AL. Como conclusiones, los anticuerpos anti-PS/PT demostraron un alto rendimiento diagnóstico en los pacientes con SAF, detectaron pacientes con SAF negativos para los marcadores clásicos de consenso y fueron predictores de riesgo de trombosis venosa y de complicaciones obstétricas.

Y enlazando con las relaciones entre seropositividad y clínica en SAF, los aPS/PT parecen asociarse también con las manifestaciones no incluidas en Sydney (manifestaciones "extracriterio"). Esta conclusión puede desprenderse del siguiente

estudio: *Lupus*. 2018 Apr;27(5):812-819. El objetivo fue evaluar si existe alguna asociación entre los aPS/PT y el fenómeno de Raynaud, la migraña y/o las lesiones valvulares en pacientes con SAF primario trombótico. Se incluyeron 67 pacientes consecutivos (56 mujeres) con SAF trombótico (trombosis venosa en un 80.6%), con una edad de 46.2 ± 13.5 años. Los criterios de exclusión fueron la presencia de síndrome coronario agudo o ictus en los 6 meses previos, cáncer, comorbilidades graves y embarazo. Los anticuerpos IgG e IgM aPS/PT se determinaron mediante ELISA con un punto de corte de 30 unidades.

Se observaron anticuerpos IgM y/o IgG aPS/PT en 29 pacientes (43,3%), con una mayor prevalencia de anticuerpos IgM ($n = 27$, 40,3%) en comparación con el isotipo IgG ($n = 12$, 17,9%, $p = 0.014$). Los anticuerpos aPS/PT se observaron con mayor frecuencia en pacientes con triple positividad de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) ($n = 12$, 85.7%) en comparación con aquellos con positividad doble ($n = 5$, 35.7%) o simple ($n = 12$, 30.8%, $p = 0.03$), sin asociación con variables demográficas, título de ANA, tipo de eventos trombóticos o uso de fármacos. El fenómeno de Raynaud, la migraña y las lesiones valvulares se observaron en el 15% ($n = 10$), el 30% ($n = 20$) y el 18% ($n = 12$) de los pacientes seropositivos para aPS/PT, respectivamente. El fenómeno de Raynaud y la migraña, pero no las lesiones valvulares, fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con SAF primario que presentaban anticuerpos aPS/PT positivos ($n = 10$, 34.5% frente a $n = 0$, 0%; $p = 0.0001$). Los autores concluyen que en pacientes con SAF primario los anticuerpos aPS/PT se relacionan con la aparición del fenómeno de Raynaud y la migraña.

Como conclusión global sobre los estudios comentados en este apartado, los aPS/PT muestran un notable rendimiento diagnóstico en pacientes con manifestaciones de SAF clásico, permiten clasificar como seropositivos a pacientes con sospecha de SAF en ausencia de

clínica cardinal (Sydney) y presentan una buena correlación con las manifestaciones clasificatorias y no clasificatorias del síndrome.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO NO INCLUIDAS EN LOS CRITERIOS CLASIFICATORIOS

Radin M, Ugolini-Lopes MR, Sciascia S, Andrade D. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Jan 5. pii: S0049-0172(17)30772-2. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.006.

Las manifestaciones no incluidas en los criterios del síndrome antifosfolípido (SAF) pueden tener influencia en el pronóstico de la enfermedad. En este estudio el objetivo fue evaluar en una serie de pacientes con SAF primario (SAFP) si estas manifestaciones se encontraban con mayor frecuencia en aquellos con valores del sistema de puntuación aGAPSS (Global Antiphospholipid Syndrome Score, aGAPSS) más elevados. El aGAPSS se calculó sumando los puntos como sigue: 3 = hiperlipidemia, 1 = hipertensión arterial, 5 = anticuerpos anticardiolipina IgG/IgM, 4 = IgG/IgM anti- β 2 glicoproteína I y 4 = anticoagulante lúpico. No se consideraron por tanto los anticuerpos aPS/PT, lo que los autores justifican al no ser un marcador que se determine de modo rutinario en todos los laboratorios.

Este estudio multicéntrico retrospectivo incluyó 89 pacientes consecutivos con SAFP de edad 43.1 ± 12.9 , 67% mujeres, 52% con eventos arteriales y 65% venosos. Veintisiete pacientes (30.3%) tenían antecedentes de livedo, 19 (21.3%) de trombocitopenia, 3 (3.4%) tenían una nefropatía asociada a SAF y 3 (3.4%) tenían antecedentes de valvulopatía. Los pacientes con manifestaciones no incluidas en los criterios de clasificación presentaron una puntuación media aGAPSS significativamente más alta ($10,30 \pm 3,57$ vs $8,16 \pm 3,52$, $p =$

0,005). Al comparar pacientes con y sin manifestaciones “extracriterios”, el primer grupo tuvo una incidencia significativamente mayor de positividad de anticuerpos anti- β 2GPI (59% vs 33%, $p = 0.015$), de positividad doble de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) (53% vs 31%, $p = 0.034$), antecedentes de eventos cerebrovasculares (52% vs 24%, $p = 0.007$) y de hipertensión arterial (52% vs 24%, $p = 0.007$).

Comentarios

Aunque los autores no elaboran una hipótesis sobre la razón de los resultados obtenidos, sugieren que los pacientes con aGAPSS más elevados podrían estar en mayor riesgo de desarrollar manifestaciones no incluidas en los criterios de SAF.

Entre las manifestaciones menos conocidas o valoradas del síndrome

se encuentran las alteraciones psicológicas, que han sido el motivo del siguiente estudio: Sadetski M, Tourinho Moretto ML, Correia de Araujo RP, de Carvalho JF. Frequency of psychological alterations in primary antiphospholipid syndrome: preliminary study. *Lupus*. 2018 Apr;27(5):837-840. doi: 10.1177/0961203317751063. Epub 2018 Jan 4. Este estudio analizó 36 pacientes con SAF primario de edad 44.2 ± 10.8 años, 29 (80%) mujeres y 29 (80%) de raza caucásica. La duración media de la enfermedad fue de $7,3 \pm 5,2$ años. La frecuencia de la presencia de alteraciones psicológicas fue del 97.1%. Se observó dependencia familiar en 14 (40%), pérdida de memoria en 12 (34.3%), pérdidas sociales en 12 (34.3%), limitaciones sexuales en siete (20%),

tristeza en seis (17.1%), limitación severa del habla en cuatro (11.4%), ansiedad en tres (8.6%), dificultad de aprendizaje en dos (5.7%), fobia generalizada en dos (5.7%), ideación suicida en uno (2.6%), agorafobia en uno (2.6%) y trastorno obsesivo-compulsivo en uno (2.6%). Como conclusión, la mayoría de los pacientes con síndrome antifosfolípido primario tienen alteraciones psicológicas, lo que reforzaría la necesidad de una evaluación psicológica en estos pacientes.

Como conclusión final, con independencia de que puedan revisarse o no en un futuro los criterios clínicos de clasificación del SAF elaborados en Sydney, estos estudios demuestran el interés creciente que existe sobre las manifestaciones clínicas que no forman parte de los criterios clasificatorios del síndrome.

ESCLERODERMIA



Norberto Ortego Centeno

Raquel Ríos Fernández

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

METANÁLISIS SOBRE EL TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA EN EL TRATAMIENTO DE LA ESCLERODERMIA

Roni Shouval, Nadav Furie, Pia Raanani, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Jan 31

Los inmunosupresores son la columna vertebral de tratamiento en los pacientes con esclerosis sistémica (ES) con afectación difusa de la piel o disfunción grave de órganos.

La ciclofosfamida ha sido el agente antiinflamatorio más utilizado

para el tratamiento de los pacientes con afectación pulmonar o afectación grave de la piel. Sin embargo, los datos sobre su eficacia son conflictivos. La administración oral o intravenosa en ensayos clínicos controlados se asocia a un beneficio modesto o nulo sobre la progresión de la afectación pulmonar.

El trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TACH) ejerce un efecto inmunoablatoivo en el compartimento de la célula T, permitiendo una subsecuente regeneración de un repertorio nuevo no auto-inmune

desde las células stem reinfundidas. No hay estudios aleatorizados que sugieran que la esclerosis grave se pueda corregir con TACH; aunque la función pulmonar y la afectación de la piel puede mejorar tras el trasplante. Estos datos y la ausencia de tratamiento efectivo que modifiquen el curso de la enfermedad llevaron a los autores de este metanálisis a realizar esta revisión sistemática y metanálisis que comentamos de todos los estudios que han comparado el TACH con los cuidados estándares en pacientes con ES.

De las 363 publicaciones potencialmente identificadas sólo 4 cumplían criterios de inclusión (3 ensayos clínicos controlados (AS-SIST, ASTIS, SCOT) y un análisis retrospectivo (Del Papa et al, 2017)). El brazo control fue ciclofosfamida mensual en todos los ensayos clínicos controlados y en la mayoría de los pacientes en el estudio retrospectivo (69%). El resultado primario a evaluar fue todas las causas de mortalidad al final del seguimiento. Los resultados secundarios incluyeron la mortalidad en relación con el tratamiento, la afectación de la piel y el pulmón al final del seguimiento, la calidad de vida y los eventos adversos. La afectación de la piel fue medida por el cambio en el índice de Rodnan modificado. La afectación pulmonar por la CVF, DLCO y CPT. Y la calidad de vida por el cuestionario SF-36.

Comparado con el control, TACH redujo la mortalidad (RR 0.5 (95% de IC, 0.33-0.75) y mejoró el índice de Rodnan modificado (RR 10.62 (95% de IC 14.21-7.03), la CVF (RR 9.58(9 5% IC, 3.89-15.18), la capacidad pulmonar total (RR 6.36 (95% CI 1.23-11.49) y la calidad de vida (RR 6.99(95% IC 2.79-11.18).

La mortalidad en relación con el trasplante variaba entre los distintos ensayos pero en su totalidad era mayor con TACH (RR, 9.00 (95% IC 1.57-51.69). El riesgo de sesgo en los ensayos incluidos fue bajo.

Los autores se plantean varias cuestiones:

A quién y cuándo realizar el trasplante. El trasplante debería ser reservado para pacientes con alto riesgo, en estadios temprano (entre los 2 meses y 4 años desde el inicio de la enfermedad) con afectación de pulmón y piel difusa.

Lo que más preocupa es la toxicidad que sigue al trasplante. No se pudo valorar los efectos adversos de manera agrupada debido a la heterogeneidad de los artículos. Los pacientes aleatorizados a TACH en el estudio ASTIS experimentaron más efectos adversos grado 3 y 4 comparados con aquellos que recibieron ciclofosfamida (62,9% vs. 37%, p=0,002). En el ensayo clínico

SCOT los efectos adversos fueron más prevalentes con el trasplante (73,55 vs. 51,4%).

En cuanto a la mortalidad tras el trasplante, el riesgo de mortalidad en relación al tratamiento es mayor en los pacientes con TACH, sin embargo la variabilidad entre los estudios es bastante alta. No obstante, el riesgo de mortalidad tras el tratamiento es mayor en el primer mes seguido del trasplante, pero el hazard ratio para la mortalidad en los dos años de seguimiento va en favor del TACH (0,29 (95% IC 0,13-0,65), p =0,002).

Por lo tanto, se requieren estrategias para reducir las complicaciones peritrasplante: optimizar la selección de los pacientes, regímenes acondicionados, y soporte de cuidados. Los pacientes candidatos deberían pasar por una evaluación previa de su preparación física. Como quiera que el fallo cardiorrespiratorio es una de las principales causas de mortalidad tras el trasplante, es necesario una evaluación de la función cardiorrespiratoria. Se le debería de hacer un ecocardiograma, cateterismo cardiaco sin y con sobrecarga de líquidos, y RM cardiaca con gadolinio. Además se debe de hacer un cribado de tabaquismo, ya que la mayoría de las muertes en el estudio ASTIS, fue en fumadores. Es más, en un estudio post-hoc del ensayo SCOT el beneficio del trasplante no se mantuvo en fumadores.

Se debería determinar el régimen de acondicionamiento que produce una respuesta más duradera con una toxicidad mínima.

En todos excepto en el estudio SCOT se usa 200 mg/kg de ciclofosfamida con globulina antitumoral. En el SCOT se usa una dosis de 120mg/kg de ciclofosfamida con globulina antitumoral e irradiación total del cuerpo (el riñón y los pulmones son protegidos). No obstante la ciclofosfamida con globulina antitumoral, se debe considerar en pacientes con baja reserva cardiaca. Finalmente, la sobrecarga de líquidos y la administración de esteroides durante el trasplante expone a estos pacientes a crisis

renales esclerodermiformes. Por lo que se sugiere administrar un IECA como parte del tratamiento de soporte peritrasplante.

Comentarios

Este metanálisis tiene tres puntos fuertes: a) es el primero que incluye 3 ensayos clínicos aleatorizados, b) la población de estudio es homogénea, los mecanismos de movilización de células stem y trasplante son parecidos; c) y los ensayos tienen poco riesgo de sesgo.

Sin embargo los pocos estudios aleatorizados comparativos encontrados da lugar a bajo número de pacientes y eventos, con amplios intervalos de confianza en algunos resultados secundarios.

Sin embargo, valorando todo en su conjunto el TACH reduce el riesgo de todas las causas de mortalidad y tiene propiedades de tratamiento modificador de la enfermedad en la ES. Tras mucho tiempo de silencio, el trasplante vuelve a resurgir y seguro que en los próximos años se van definiendo las situaciones en que puede ser una opción terapéutica en unos enfermos en los que el tratamiento clásico poco aporta.

PIRIDOSTIGMINA PARA EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES EN LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

Nitin K. Ahuja, Leah Mische, John O. Clarke, et al. Semin Arthritis Rheum. 2018 Jan 5.

La mayoría de los pacientes con esclerosis sistémica (ES) tienen afectación gastrointestinal dando lugar a síntomas como disfagia, reflujo, náuseas, dolor abdominal, pérdida de peso, alteración del hábito intestinal, y/o pseudo-obstrucción intestinal entre otros, dependiendo de los segmentos intestinales que estén afectados. La patofisiología que subyace en estos síntomas no se comprende del todo, se piensa que se debe a una neuropatía y/o enfermedad microvascular que conduce a un proceso miopático del músculo

liso. El tratamiento sintomático está limitado por el riesgo de efectos adversos (metoclopramida y cisaprida), efectividad baja o transitoria (betanecol y eritromicina) o tratamientos empíricos (antibióticos rotatorios para el sobrecrecimiento bacteriano).

Mientras que la medicación procinética no se usa en el tratamiento de todos los casos de enfermedad gastrointestinal en la ES, en un grupo de casos refractarios puede ser efectivo. Uno de estos agentes, la piridostigmina, se considera que es beneficioso dado el rol de la acetilcolina como neurotransmisor primario en el músculo liso del tracto gastrointestinal. La piridostigmina se ha estudiado como tratamiento procinético en unos pocos casos y pequeñas series de pacientes sin ES (10-30 pacientes), demostrando un incremento de la amplitud esofágica en voluntarios sanos y mejorando las náuseas, el dolor y la saciedad precoz en enfermedad gástrica autoinmune y en el retardo del tránsito. También ha demostrado algún beneficio en la pseudo-obstrucción intestinal, estreñimiento crónico o neuropatía autonómica asociada con diabetes mellitus. En una serie de 24 pacientes con dismotilidad autoinmune que afectaba a varios segmentos, dos pacientes fueron tratados con piridostigmina, uno con acalasia y otro con retardo del tránsito intestinal, que mejoraron.

En el Johns Hopkins Scleroderma Center¹⁵ se revisaron todos los pacientes con ES con síntomas refractarios al tratamiento convencional tratados con piridostigmina para observar el efecto beneficioso de la misma. Este estudio evaluó la mejoría en los síntomas, efectos secundarios, cumplimentación de la medicación, y rango de dosis para los pacientes con ES en un periodo de 10 años. Se seleccionaron pacientes que tuvieran al menos un síntoma gastrointestinal (disfagia, reflujo, saciedad precoz, náuseas, vómitos, flatulencia, pseudoobstrucción recurrente, estreñimiento) que persistiera a pesar del tratamiento convencional. Los pacientes tenían que tener prescrito piridostigmina al menos 4 semanas en una dosis

de al menos 30 mg/d. La mayoría iniciaron el tratamiento a 30 mg/8h. La dosis se incrementó en algunos casos a 60 mg tres veces al día a las 1-2 semanas si lo toleraban y si no se conseguía respuesta sintomática. Los pacientes se definieron como respondedores si se mantenían con piridostigmina al menos 4 semanas con beneficio clínico referido por ellos mismos o por el médico que los tratara.

De los 31 pacientes tratados, 51,6% refirieron mejoría sintomática. El estreñimiento y la flatulencia fue el síntoma que mejoró con más frecuencia. Quince de los 31 pacientes refirieron efectos adversos, el más común fue la diarrea. A lo largo del seguimiento (media de 126 días, 28-506 días), la piridostigmina se continuó en el 81,3% de los

pacientes que refirieron beneficio sintomático, y en el 58,15 % de todos los pacientes. No se recogieron efectos adversos graves.

Comentarios

Esta serie de casos es la más grande hasta ahora que analiza la efectividad de la piridostigmina en el tratamiento de la dismotilidad gastrointestinal de cualquier etiología. A pesar de apuntar a una posible terapia en la afectación digestiva de la ES, son necesarios más trabajos para definir si la piridostigmina funciona realmente. Lo ideal sería realizar un ensayo aleatorizado prospectivo porque este análisis tiene algunas limitaciones, entre otras el diseño, de carácter retrospectivo, y la ausencia de medidas objetivas de dismotilidad gastrointestinal.

VASCULITIS



José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera

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

LOS 12 MANDAMIENTOS DE LA LEY DE EULAR PARA EL USO DE PRUEBAS DE IMAGEN EN PACIENTES CON VASCULITIS DE GRANDES VASOS

Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, et al. Ann Rheum Dis. 2018 Jan 22.

— **Recomendación 1:** en pacientes con sospecha de arteritis de células gigantes (ACG) se recomienda la realización de una prueba de

imagen temprana para complementar los criterios diagnósticos, asumiendo una alta experiencia y una pronta disponibilidad de la técnica de imagen. Las imágenes no deben retrasar el inicio del tratamiento. Nivel de evidencia (NE): 1. Nivel de Acuerdo (NA): 90%.

— **Recomendación 2:** en pacientes con alta sospecha clínica de ACG y una prueba de imagen positiva, el diagnóstico se puede realizar sin una prueba adicional (biopsia o imágenes adicionales). En pacientes con una baja probabilidad

clínica y un resultado de imagen negativo, el diagnóstico puede considerarse poco probable. En todas las demás situaciones, son necesarios estudios adicionales para el diagnóstico. NE: 2. NA: 90%.

- **Recomendación 3:** la ecografía de las arterias temporales ± axilares se recomienda como primera modalidad de imagen en pacientes con sospecha de ACG con clínica predominantemente craneal. Un signo de halo no compresible es el hallazgo ecográfico más sugestivo de una ACG. NE:1. NA: 100%.
- **Recomendación 4:** la resonancia magnética (RM) de alta resolución de arterias craneales para investigar la inflamación mural puede utilizarse como alternativa para el diagnóstico de ACG si la ecografía no está disponible o no es concluyente. NE: 2. NA: 90%.
- **Recomendación 5:** la tomografía computerizada (TC) y la tomografía con emisión de positrones (PET) no se recomiendan para la evaluación de la inflamación de las arterias craneales. NE: 5. NA: 95%.
- **Recomendación 6:** la ecografía, la PET, la RM o la TC pueden utilizarse para detectar la inflamación mural y/o los cambios lumbinales en las arterias extracraneales, para apoyar el diagnóstico de vasculitis de grandes vasos. La ecografía tiene un valor limitado para la evaluación de la aortitis. NE: 3 (PET y TC) y 5 (RM y ecografía). NA 100%.
- **Recomendación 7:** en pacientes con sospecha de arteritis de Takayasu (AT), la RM es la primera prueba de imagen para investigar la presencia de inflamación mural y/o de cambios lumbinales, suponiendo una alta experiencia y una adecuada disponibilidad de la técnica. NE: 3. NA: 90%.
- **Recomendación 8:** La PET, la TC y/o la ecografía se pueden utilizar como modalidades de imagen alternativa en pacientes con sospecha de AT. La ecografía tiene un valor limitado para la evaluación de la aorta torácica. NE: 3 (TC) y 5 (PET y ecografía). NA 100%.
- **Recomendación 9:** la angiografía convencional no se recomienda para el diagnóstico de la ACG o de

la AT ya que ha sido reemplazada por las pruebas de imagen anteriormente mencionadas. NE: 5. NA: 100%.

- **Recomendación 10:** en pacientes con ACG o AT en quienes se sospecha un brote, las pruebas de imagen pueden ser útiles para confirmarlo o excluirlo. No se recomiendan su realización de forma rutinaria para los pacientes que están en remisión clínica y bioquímica. NE: 5. NA:100%.
- **Recomendación 11:** en pacientes con ACG o AT, la angioRM, la angioTC y/o la ecografía se pueden usar para monitorizar a largo plazo el daño estructural, especialmente para detectar estenosis, oclusiones, dilataciones y/o aneurismas. La frecuencia de su realización, así como el método de imagen utilizado, deben decidirse de forma individualizada. NE: 5. NA 95%.
- **Recomendación 12:** las pruebas de imagen deben ser realizadas por un especialista capacitado que utilice el equipo, los procedimientos operativos y la configuración adecuados. La reproductibilidad de las imágenes, que ha sido una preocupación en los estudios, puede mejorarse mediante un entrenamiento específico. NE: 5. NA 100%.

Comentarios

Una revisión de gran ayuda para el manejo práctico diario de estos pacientes que nos aclara bastantes dudas.

NUEVOS SÍNDROMES DE SOLAPAMIENTO: IGG4 Y ANCA

Danlos FX, Rossi GM, Blockmans D, et al. *Autoimmun Rev.* 2017;16(10):1036-43.

Se presentan los resultados de un trabajo europeo multicéntrico dirigido por el grupo francés para el estudio de las vasculitis a fin de identificar a 18 pacientes que cumplieron criterios de enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD) y vasculitis asociada a ANCA (VAA). Ambas pato-

logías podían presentarse simultáneamente o de forma metacrónica. La VAA fue definida por criterios ACR 1999, por el algoritmo de la Agencia Médica Europea y por la Conferencia de Consenso de Chapel Hill de 2012 para granulomatosis con poliangeítis (GPA), poliangeítis microscópica y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis. La IgG4-RD se definió como “posible”, si había afectación de un órgano con niveles séricos de IgG4 elevados >135 mg/dl, “probable” cuando había datos histológicos clásicos y “definitiva” si junto a la afectación orgánica con histología clásica había IgG4 sérica elevada. Se usó BVAS para valorar la actividad basal y durante el seguimiento.

La respuesta al tratamiento fue definida para la VAA como remisión (BVAS=0), respuesta (reducción <50% de la actividad de la enfermedad evaluada por BVAS en ausencia de nuevas manifestaciones), refractariedad (aumento de la actividad o no cambios tras 4 semanas de tratamiento; o una falta de respuesta definida como la reducción ≤50% de BVAS o enfermedad crónica y persistente) y recaída mayor o menor (nuevo inicio de enfermedad atribuible a vasculitis activa con afectación de órgano con o sin riesgo de compromiso vital, respectivamente). Para la IgG4-RD se definió como respuesta completa (desaparición de la lesión en TC o RM con ausencia de manifestaciones relacionadas con actividad de la enfermedad), respuesta parcial (disminución del tamaño de la lesión por TC o RM de >50% pero sin llegar a desaparecer), enfermedad estable (no cambios o reducción de <50% del tamaño de la lesión por TC o RM) y progresión (incremento de la actividad o del tamaño de las lesiones).

El diagnóstico de VAA e IgG4-RD fue simultáneo en la mayoría de los casos (77%) precediendo la VAA en el 17% de los casos y la IgG4-RD en el 11%. La VAA más frecuentemente asociada fue la GPA difusa. Los ANCA fueron positivos en el 83% de los casos, fundamentalmente antiproteínasa-3. En la mayoría de los casos, la IgG4-RD fue considerada como posible, siendo la manifestación una periaortitis, una masa orbitaria y una

nefritis intersticial, y una fibrosis paravertebral en el 50%, 22% y 17% de los casos respectivamente. Respecto al tratamiento, salvo los casos debut de IgG-RD que se trataron sólo con corticoides, en la mayoría del resto se utilizó una combinación de corticoides e inmunosupresores, principalmente ciclofosfamida. En formas refractarias y recidivantes, rituximab fue el inmunosupresor más empleado. Al final del seguimiento (media de 49 meses), un 64% estaban en remisión de la VAA, un 18% en respuesta parcial y un 18% mantenían actividad. Respecto a la IgG4-RD el 88,2% alcanzaron respuesta radiológica.

Los autores concluyen que la asociación entre VAA e IgG4-RD es posible y representa una entidad peculiar, con un fenotipo propio y una buena respuesta al tratamiento con rituximab. La presencia de masa orbitaria, periaortitis crónica y otros pseudotumores inflamatorios o afectación de órganos en pacientes con VAA podría estar más relacionada con una IgG4-RD que con una lesión granulomatosa refractaria, especialmente en pacientes con GPA.

Comentarios

A pesar del escaso número de pacientes estudiados, nos parece un trabajo muy interesante para tener en cuenta la asociación entre ambas patologías, sobre todo por las connotaciones que presentan desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico.

OSTEOPONTINA, LA NUEVA PCR DE LOS PACIENTES CON ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES TRATADOS CON TOCILIZUMAB

Prieto-González S, Terrades-García N, Corbera-Bellalta M, et al. RMD Open. 2017;3(2):e000570.

La osteopontina (OPN) es una glicoproteína involucrada en la diferenciación Th1 y Th17, altamente expresada

en sitios de inflamación y daño tisular, reflejando la activación de diferentes vías de la respuesta inmune e inflamatoria que participan en la patogénesis de la arteritis de células gigantes (ACG). Se ha observado un aumento en los niveles circulantes de OPN en algunas enfermedades como el Behçet y las vasculitis asociadas a ANCA.

En este estudio se investiga el valor de la OPN sérica como biomarcador de actividad y riesgo de recidiva en pacientes con ACG. Además, se explora la expresión de OPN en muestras de biopsia de arteria temporal en el contexto del bloqueo del receptor de IL-6 con tocilizumab (TCZ) y se comparan sus concentraciones y las de la proteína C reactiva (PCR) en pacientes en remisión que reciben TCZ con/sin corticoides o sólo corticoides.

Se incluyeron 76 pacientes con biopsia con ACG seguidos durante 2 años. El grupo control lo formaron 25 pacientes sanos, controlados por edad y sexo. Se midió en todos la OPN sérica mediante inmunoensayo. En 36 pacientes, se hizo una segunda determinación después de 1 año de tratamiento con corticoides en fase de remisión. Se midió también OPN y PCR en 32 pacientes en remisión tratados con corticoides o TCZ. Finalmente en cultivos de arteria temporal expuestas y no expuestas a TCZ, se midió la expresión de RNAm de la OPN y la producción de proteínas mediante una reacción de transcripción inversa e inmunoensayo respectivamente. Se definió recidiva como reaparición de las manifestaciones de la ACG acompañadas de la elevación de los reactantes de fase aguda.

Los niveles de OPN fueron significativamente más elevados en pacientes con ACG activa que en controles. En los 36 pacientes que se tomó una segunda muestra en el momento de la remisión se observó un descenso significativo en las concentraciones de OPN. Usando una curva ROC, un punto de corte de OPN de 59,79 ng/dl tuvo la mayor sensibilidad y especificidad para distinguir entre pacientes con ACG activa y controles. No se observaron diferencias significativas

en las concentraciones de OPN entre pacientes con ACG en remisión y controles sanos. En el momento del diagnóstico hubo una correlación significativa entre la OPN y los niveles de IL-6, y con los reactantes de fase aguda dependientes de IL-6. Los niveles de OPN basales fueron significativamente mayores en los pacientes que recidivaron durante el seguimiento. La expresión y secreción de OPN en cultivos de arterias temporales de pacientes con ACG no se vieron influenciadas por la administración de TCZ.

Los autores concluyen que la OPN sérica estaba significativamente más elevada en pacientes con ACG activa que en controles y que volvía a la normalidad cuando se alcanzaba la remisión completa con corticoides. Además, los pacientes con niveles de OPN séricos más elevados al diagnóstico tenían mayor riesgo de recidiva y una mayor dosis acumulada de corticoides. Mientras que en los pacientes tratados con TCZ la PCR estaba abolida, la OPN fue similar en los tratados sólo con corticoides o con TCZ.

Comentarios

Si tomamos todos estos datos de forma conjunta, y de disponer de su determinación, OPN podría ser un marcador útil para valorar a pacientes con ACG que vayan a ser tratados con TCZ.

AZATIOPRINA EN LAS VASCULITIS NECROTIZANTES SISTÉMICAS NO GRAVES: SI HAY QUE PONER SE PONE, PERO PONER POR PONER ES TONTERÍA

Puéchal X, Pagnoux C, Baron Gm Quémeneur T, et al. Arthritis Rheumatol. 2017;69(11):2175-86.

En la mayoría de los pacientes con vasculitis necrotizantes sistémicas no graves (VNSNG) la remisión se alcanza sólo con corticoides (CT), si

bien más del 30% se produce una recidiva en los dos primeros años. El objetivo principal es valorar si el añadir azatioprina (AZA) a los CT se asocia con una mayor remisión y una menor frecuencia de recidivas mayores o menores a los 24 meses.

Se consideró VNSNG cuando los pacientes no tenían ningún factor de mal pronóstico del Five-Factors Score de 1996 y que son: Cr 1,58 mg/dl, proteinuria >1 g/día, afectación gastrointestinal grave, miocardiopatía y/o afectación del sistema nervioso central y no hemoptisis causada por hemorragia alveolar o distress respiratorio.

De acuerdo con las recomendaciones EULAR se definió remisión como la ausencia de actividad (BVAS=0), recidiva como la recurrencia o nuevo inicio de actividad atribuible a la vasculitis, recidiva mayor/menor como la recurrencia o nuevo inicio de actividad que potencialmente comprometa la vida o un órgano (no pudiendo ser controlada

solo con CT, necesitando otros tratamientos)/sin comprometer la vida o un órgano, respectivamente.

Estudio doble ciego realizado en 95 pacientes (51 con granulomatosis con poliangiítis (GPEA), 25 con poliangiítis microscópica y 10 con panarteritis nodosa clásica, aleatorizados a recibir AZA (n=46) a dosis de 2 mg/kg/día con una dosis máxima de 200 mg/día o placebo (n=49) junto con CT en dosis decrecientes. El BVAS medio de los pacientes tratados con AZA fue de 13,6 y en los tratados con placebo de 13,2.

A los 24 meses, el 47,8% de los pacientes que recibieron AZA frente al 49% de los placebo tuvieron fallo en la inducción de la remisión o recidivas (p=NS). Los objetivos secundarios fueron similares entre AZA y placebo e incluyeron: remisión inicial (95,7% vs 87,8%), recidivas (44,2% vs 40,5%) y uso de CT. No se observaron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que presentaron ≥ 1 efectos adver-

sos. Para los pacientes con GPEA, el objetivo primario (48% en AZA y 66,2% en placebo) y el porcentaje de pacientes que experimentaron exacerbación de asma/rinosinusitis (24% en AZA y 19,2% en placebo) fueron comparables entre los dos brazos.

Los autores concluyen que añadir AZA a los CT en pacientes con VNSNG no tiene ningún efecto beneficioso porque no disminuye los fallos de tratamiento, las recidivas frente a administrar sólo CT, el uso ni la dosis de éstos y en el subgrupo de pacientes con GPEA tampoco mejora el control del asma/rinosinusitis.

Comentarios

Este trabajo demuestra, a pesar del bajo número de pacientes, que la administración de AZA en estos pacientes no aporta beneficios. En aquellos pacientes con recidivas de VNSNG, sin respuesta a monoterapia con corticoides, habrá que plantear el tratamiento con otros inmunosupresores.

SÍNDROME DE SJÖGREN



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

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

RIESGO INCREMENTADO DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO: ESTUDIO DE COHORTES

Xue-Fen Wu, Jing-Yang Huang, Jeng-Yuan Chiou, et al. SCI REP 2018;8:2209

Las principales causas de muerte en los pacientes con Síndrome de Sjögren primario (SSp) son las enfermedades cardiovasculares, las neoplasias de órgano sólido y linfoides y las infecciones. La cardiopatía isquémica (CI), secundaria a aterosclerosis, es la principal causa de mortalidad mundial. Aparte de los factores de riesgo tradicionales de aterosclerosis, se ha demostra-

do también el importante papel que juega la inflamación en este proceso. En los últimos años se ha puesto de manifiesto el mayor riesgo de aterosclerosis coronaria en enfermedades sistémicas, siendo un factor de riesgo independiente por la presencia de inflamación crónica. En estudios previos se ha visto en el SSp un incremento de los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV). Pero los

hallazgos son inconsistentes respecto a la aterosclerosis subclínica y disfunción endotelial, medidas por diferentes métodos, en el SSp. Así Rachapalli y cols. demostraron una reducción del índice tobillo-brazo en pacientes con SSp pero solo en aquellos con más de 10 años de evolución de la enfermedad. En este estudio se hace un análisis de cohortes retrospectivo, de 12 años de duración, para investigar la relación entre SSp y enfermedad cardiovascular, eligiendo como objetivo la CI.

Se estudiaron 4175 pacientes con SSp y 16700 controles ajustados por sexo y edad. Se vio que los pacientes con SSp tuvieron más comorbilidades, tales como DM, HTA, hiperlipidemia, EPOC e ictus. 365 pacientes con SSp tenían cardiopatía isquémica comparados con 1090 controles. Tras los 12 años de seguimiento, la incidencia acumulada fue mayor en el grupo de SSp. En ambos grupos, el riesgo se incrementaba con la edad, el sexo masculino y los pacientes que tenían DM, HTA, hiperlipemia y EPOC. En cuanto a la medicación, aquellos que utilizaban AINEs y aspirina tuvieron un riesgo incrementado, no demostrándose en cambio para los corticoides. Al analizar solamente los pacientes con SSp, el riesgo de CI se incrementaba con la edad, siendo mayor en las mujeres. No hubo mayor riesgo en aquellos pacientes con comorbilidades. Tanto la ingesta de AINEs como de corticoides, supuso un mayor riesgo. Por tanto el estudio demuestra un incremento de CI en pacientes con SSp comparados con el grupo control, incluso después de excluir pacientes con comorbilidades y uso de fármacos. Son varios los factores que podrían estar implicados. Así, los anticuerpos antiRo y antiLa se han asociado con un mayor índice de grosor íntima-media y un menor índice tobillo-brazo. De igual modo, la presencia de leucopenia también se asoció con un riesgo mayor de desarrollar angina, al igual que la ingesta de corticoides y AINEs.

Comentarios

Teniendo en cuenta que las enfermedades cardiovasculares se han convertido en la principal causa de

muerte en estos pacientes, es un estudio interesante y bien diseñado, que demuestra un incremento del riesgo de CI en pacientes con SSp, así como una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares tradicionales. Al excluir aquellos pacientes con FRCV, se mantuvo el riesgo incrementado de CI, confirmando por tanto que el SSp es por sí mismo un factor de riesgo independiente para la CI. Estos hallazgos nos obligan a evaluar el riesgo cardiovascular en estos pacientes para poder actuar de una forma precoz, de tal modo que podamos evitar en lo posible la aparición de futuras complicaciones y eventos cardiovasculares.

BRONQUIOLITIS CONSTRICTIVA. UNA MANIFESTACIÓN POCO CONOCIDA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Wight EC, Baquit M and Ryu JH. Constrictive Bronchiolitis in patients with primary Sjögren syndrome. *Journal of Clinical Rheumatology* 2018

Entre las manifestaciones extraglandulares del SS, las pulmonares tienen una prevalencia del 9 al 20%, siendo la afectación de la pequeña vía aérea o bronquiolitis de 2 tipos: folicular y constrictiva.

En este artículo se revisa la bronquiolitis constrictiva, una manifestación poco conocida del síndrome Sjögren (SS) primario pero que puede ser su primera manifestación.

Los autores de este trabajo, especialistas en medicina interna y en neumología de la clínica Mayo, analizan una serie de 11 casos de bronquiolitis constrictiva en SS primario y destacan sus características epidemiológicas, clínicas, radiológicas y pronóstico.

El 91% de los pacientes evaluados fueron mujeres, con una mediana de edad de 53 años y una evolución media de 4.4 años desde el diagnóstico del SS y el inicio de los

síntomas respiratorios. Sin embargo, en un 36% de los pacientes el cuadro respiratorio precedió al diagnóstico del SS.

El 82% de los pacientes revisados tenían ANAs positivos y antiRo/SS-A y 64% de ellos antiLa/SS-B. En ninguno de los pacientes se encontró actividad a otro nivel, incluidas afectación renal y hepática, no presentaron neutropenia ni déficit del complemento. La puntuación mediana en el ClinESSDAI (Clinical European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Diseases Activity Index) fue 18 puntos (rango 12-22).

El 91% de los pacientes de esta serie presentaron disnea, en algunos casos acompañada de tos seca, y sólo 1 paciente no presentó síntomas respiratorios.

Los hallazgos de la TAC de alta resolución (TACAR) apoyaron el diagnóstico de bronquiolitis constrictiva en todos los casos, 2 pacientes requirieron biopsia pulmonar que confirmó el diagnóstico en ambos casos.

Las pruebas de función respiratoria mostraron obstrucción al flujo aéreo con o sin alteración en DLCO en 7 pacientes (63%), disminución aislada de DLCO en 2 (18%), 1 paciente tenía alteración mixta y otro no tenía alteraciones relevantes.

La evolución clínica fue progresiva y con pobre respuesta al tratamiento con corticoides, asociado a inmunosupresores en 7 de los 11 pacientes.

Comentarios

La bronquiolitis constrictiva (BC) es un cuadro habitualmente grave caracterizado por la inflamación de la pequeña vía aérea y progresiva obstrucción al flujo aéreo, con un espectro patológico que va desde la inflamación hasta la fibrosis peribronquial y cicatrización con obstrucción de la luz bronquiolar.

Clínicamente cursa con disnea, tos y sibilancias. Son varias las entidades asociadas a este cuadro, destacando entre las EAS la artritis reumatoide, LES, esclerosis sistémica y SS.

El diagnóstico del cuadro puede ser complicado, siendo la radiografía de tórax poco significativa, de hecho no mostró alteraciones relevantes en el 67% de los pacientes analizados en este artículo, y sólo se apreció algún área de hiperinsuflación en el 33% restante.

La TACAR es la prueba de imagen de elección. En ella se puede apreciar un patrón de atenuación en mosaico, causado por la heterogeneidad en la afectación de las vías aéreas y que consiste en áreas de densidad y vascularización reducidas. Las áreas hipodensas son el reflejo del cierre de las vías aéreas

(que produce atrapamiento aéreo) y la hipoxemia local (que produce vasoconstricción pulmonar). Las áreas de pulmón normal sufren redistribución vascular y producen una imagen de hiperdensidad. Todos los pacientes de la serie analizada mostraron patrón de atenuación en mosaico y 4 de ellos (36%) tenían bronquiectasias.

Las pruebas de función respiratoria son poco clarificadoras en el diagnóstico pues pueden ser normales en estadios precoces.

La biopsia, que fue necesaria en dos pacientes, se caracteriza por un infiltrado linfocitario peribronquial,

similar a los descritos en glándulas exocrinas y otras localizaciones extraglandulares en pacientes con SS.

En cuanto al tratamiento, la respuesta a los broncodilatadores es escasa y, como se ha descrito en este artículo, irregular a los corticoides sistémicos e inmunosupresores.

Comentarios

La bronquiolitis constrictiva debe ser sospechada en pacientes con SS que presentan disnea progresiva, y confirmada con estudio con TACAR, si bien su tratamiento óptimo está aún por definir.

NEFROLOGÍA



Adoración Martín Gómez

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

¿PODRÍAMOS TRATAR EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO SIN UTILIZAR PREDNISONA DURANTE PERIODOS PROLONGADOS? ¿PODRÍAMOS RETIRAR LOS INMUNOSUPRESORES EN ALGÚN MOMENTO?

Lightstone L, Doria A, Wilson H, et al. *Autoimmun Rev* 2018;17:4.

Moroni G, Gatto M, Raffiotta F, et al. *Autoimmun Rev* 2018;17:11.

Desde la década de los 50 del siglo pasado fue evidente que la introducción de los glucocorticoides (GCs) en el tratamiento de la nefritis lúpica (LN), complicación frecuente y grave en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), y en el LES en

general, supuso una espectacular mejoría en su morbi-mortalidad. La inmediata introducción de los inmunosupresores (IS) y la más reciente de los fármacos biológicos, puede haber mejorado aún más la situación, pero se siguen refiriendo complicaciones y efectos adversos (EAs) en las publicaciones. Los GCs actúan sobre la inflamación con rapidez y eficacia, pero tienen numerosos EAs que se traducen en daño acumulado en los pacientes. El objetivo actual es el ajuste en el tiempo de las dosis de GCs e IS, minimizando al máximo el tiempo de tratamiento y la dosis total que finalmente recibe el paciente. La concentración en el tiempo, evitando largos periodos de tratamiento, con reducción de la dosis total de GCs, y la combinación con IS y fármacos biológicos, son las alternativas que se manejan, pero no existe acuerdo

entre los autores o las recomendaciones de las guías de práctica clínica sobre la mejor forma de actuación. El problema sigue siendo que la reducción o retirada de dosis de GCs e IS puede suponer un peor control de la actividad y/o mayor número de brotes posteriores. Actualmente, suele actuarse mediante la reducción y retirada de los GCs tras la inducción de la remisión, y el mantenimiento posterior de los IS durante un periodo de al menos tres años en el caso de la NL, aunque la práctica clínica es muy variada. En cualquier caso, tampoco está claro el momento más idóneo para la reducción y suspensión de los IS una vez conseguida la remisión, con la idea de minimizar la toxicidad de estos fármacos. En estos casos, la "medicina personalizada" puede ser la mejor opción, lo que significa un seguimiento estrecho del paciente,

en relación con sus características individuales, para poder identificar de forma continua la situación de mantenimiento de la remisión que nos permita tomar la decisión sobre la retirada del tratamiento con GC y/o IS.

Comentarios

Varios expertos, reunidos en Bolonia, Italia, en marzo de 2017, para plantear controversias en reumatología y autoinmunidad (Controversies on Rheumatology and Autoimmunity [CORA]), debatieron sobre la necesidad de mantener el tratamiento crónico con GCs y la posibilidad de retirar los IS en pacientes con nefritis lúpica (NL) o LES extrarrenal (OCEBM nivel 5). Por su parte, Liz Lightstone concluyó que SI es posible manejar a los pacientes con NL sin GCs de forma prolongada, especialmente con la disponibilidad de IS (micofenolato, anti-calciuérnicos)

y/o fármacos biológicos (rituximab, belimumab) y sobre la información que se ha obtenido en el manejo del trasplante renal. Dosis menores de GCs consiguen iguales resultados y producen menos efectos adversos, sobre todo infecciones graves y por herpes zóster. Por el contrario, Joanne M Bargman opina que los GCs pueden funcionar en estos casos de forma inmediata, como “agua arrojada sobre un incendio” y que en la actualidad no disponemos de información suficiente como para prescindir de ellos durante periodos más o menos prolongados y, desde luego, para que nos permita tratar a los pacientes con NL sin GCs durante todo el tiempo de los periodos de inducción y mantenimiento. En relación con la utilización de los IS, Gabriella Moroni plantea que, sobre la base de su propia experiencia y dada la posibilidad de complicacio-

nes importantes, sería necesario un “descanso”, lo más prolongado posible, en el tratamiento con GCs e IS en pacientes con LES o NL. La cuestión de cuando y como no está resuelta todavía, pero considera necesario que el paciente se encuentre en remisión completa o prolongada y se haga mediante una reducción progresiva y lenta del tratamiento. Por último, Dimitros T Boumpas, plantea que la alta frecuencia de recidiva de la NL, nefrítica o proteinúrica, y del LES en general, en pacientes que suspenden el tratamiento y el deterioro renal y extrarrenal que conlleva, obligan a mantener de manera indefinida la terapia con GCs y/o IS con el objetivo de prevenir nuevos brotes de actividad. Suspender el tratamiento de mantenimiento, que solo se puede conseguir en 5-10% de pacientes, no debería ser la prioridad con el conocimiento actual que disponemos.

HIPERTENSIÓN PULMONAR



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

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

¿ES NECESARIO EL RASTREO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN EL PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE?

Montani D, Henry J, O'Connell C et al.. Respiration. 2018 Feb 28. doi: 10.1159/000485631.

La asociación entre hipertensión arterial pulmonar (HAP) y enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) es un hecho plenamente establecido. Sin embargo, la frecuencia de esta asociación es muy diferente para las distintas EAS: máxima para la esclerodermia (ES), seguida por lupus eritemato-

so sistémico (LES) y enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC). Esta significativa asociación justifica el rastreo de HAP (mediante ecocardiografía fundamentalmente) en dichos pacientes en situación asintomática (anual, incluso, en pacientes con ES, y en determinadas condiciones, como serían

gestación, síndrome antifosfolípido y otras, que ya hemos comentado con anterioridad en “Cuadernos”, en pacientes con LES) para establecer un tratamiento precoz. Pero ¿hay justificación para este rastreo en pacientes con artritis reumatoide (AR)?

Los investigadores del Registro Francés de Hipertensión Pulmonar (RFHP) han orientado su estudio a la respuesta de este interrogante. Identificaron los pacientes de dicho registro, con sospecha de AR asociada a hipertensión pulmonar (HP), en el periodo comprendido entre mayo de 2004 y diciembre de 2012, evaluando en ellos la prevalencia, fenotipo, clínica, datos funcionales y hemodinámicos, así como el curso evolutivo.

Confirmaron la presencia de AR en 20 (70% de ellos mujeres, y con una edad media de 52 años) con HP precapilar: 10 con HAP; 6 con HP grave asociada a enfermedad pulmonar intersticial (EPI); y 4 con HP tromboembólica crónica (HP-TEC). La prevalencia de AR fue de 0,35%, en el Registro Francés de HP, y de 0,58% en el de HAP idiopática, semejante a la observada en población general. El fenotipo de AR se caracterizó por la presencia de anticuerpos específicos y erosiones articulares en el 75% de los pacientes. La evolución de la HP no fue diferente de la observada en otros pacientes del registro y el tratamiento de la AR no tuvo ninguna influencia sobre los parámetros cardiopulmonares.

Comentarios

Igual que ocurre en otros pacientes con HP asociada a EAS (ES, LES), en el grupo de AR pueden identificarse todas las variantes de HP. Las características de la HAP asociada a AR son, al menos en el Registro Francés, superponibles a las de los pacientes con HAPI. A conclusiones semejantes llegaron Sadeghi et al (*Survival in rheumatoid arthritis-associated pulmonary arterial hypertension compared with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Respi-*

rology 2015; 20:481-7). Aunque los pacientes con AR-HAP de su serie eran de edad un poco más avanzada, con una mejor situación de base en cuanto a clase funcional, prueba de 6 minutos y nivel de péptido natriurético, la supervivencia no difería significativamente de la observada en pacientes con HAPI.

Por otra parte, aunque la frecuencia de AR en la población general es muy superior a la de LES o de ES, la frecuencia de AR dentro del conjunto de pacientes con EAS-HAP es realmente muy baja (inferior al 2% en nuestra propia experiencia). Dada, por tanto, su baja prevalencia en el conjunto de pacientes con HAP (similar a la observada en la población general, según se desprende del trabajo que comentamos), no es probable, al contrario de lo que ocurre con las otras dos EAS citadas, que exista una asociación específica entre AR e HP por lo que no es razonable el rastreo sistemático de HP en pacientes con AR asintomáticos desde el punto de vista cardio-respiratorio. Otra cosa es la necesidad de indagar dicha complicación en el caso de que se detecten síntomas y/o signos incipientes orientadores de HP; ni más ni menos que en la población general.

EL DILEMA DE LA INTERPRETACIÓN DE LA PRESIÓN DE ENCLAVAMIENTO CAPILAR PULMONAR EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA E HIPERTENSIÓN PULMONAR

Lammi MR, Saketkoo LA, Gordon JK, Steen VD. *Pulmonary Circulation* 2018; 8: 1-7.

En el número anterior de “Cuadernos” (página 43) ya dedicamos un comentario a la considerable variabilidad de los tipos de hipertensión pulmonar (HP) asociada a esclerodermia (ES). Recordemos:

vasculopatía de las pequeñas arterias pulmonares (Grupo 1; hipertensión arterial pulmonar [HAP]); fibrosis miocárdica responsable de disfunción sistólica o diastólica (Grupo 2); enfermedad pulmonar intersticial (EPI; grupo 3); o enfermedad pulmonar venooclusiva (EPVO, grupo 1^o). Un elemento esencial para la clasificación hemodinámica de la HP (definida por una presión arterial pulmonar media [PAPm] ≥ 25 mm Hg), en estos pacientes, es la determinación de la presión de enclavamiento capilar pulmonar (PECP) en el curso del cateterismo cardíaco derecho (CCD). Se admite un punto de corte de 15 mm Hg para separar los pacientes del grupo 2 (PECP > 15 mm Hg) de los pacientes de los grupos 1 (PECP ≤ 15 , sin EPI significativa) y 3 (PECP ≤ 15 , con EPI significativa, caracterizada por una capacidad vital forzada [CVF] < 65 % del valor teórico y/o signos de EPI moderada/grave en TC de alta resolución).

Una identificación exacta del tipo de HP en un paciente concreto con ES es fundamental para establecer un tratamiento correcto. Sin embargo, en un considerable número de pacientes se ha podido comprobar un cambio significativo en la PECP entre dos valoraciones, separadas en el tiempo, mediante CCD.

El grupo de expertos dirigido por Virginia Steen, analizan la frecuencia y posibles explicaciones de este hecho a partir de una serie de 120 pacientes con ES-HP procedentes del registro PHAROS (Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma) en los que se contaba con más de un CCD (con un tiempo medio, entre CCD-1 y CCD-2, de 1,4 años). Consideraron que los pacientes presentaron un “cambio de clase de PECP” si tenían una PECP ≤ 15 mm Hg en el CCD-1 y una PECP > 15 mm Hg en el CCD-2 o, bien, una PECP > 15 mm Hg en el CCD-1 y una PECP ≤ 15 mm Hg en el CCD-2.

La PECP se incrementó significativamente (11 ± 5 vs 13 ± 6 mmHg; $p = 0,01$) entre el CCD-1 y el CCD-2,

especialmente en pacientes sometidos a tratamiento para la HP. El 30% de los pacientes experimentó un cambio de clase de PECP entre el CCD-1 y el CCD-2. Aquellos clasificados inicialmente como del grupo 2 fueron los que con mayor probabilidad cambiaron de clase (55 %), independientemente de si estaban o no tratados, mientras que dicho cambio se produjo sólo en el 23 % de los pacientes clasificados inicialmente en los grupos 1 y 3. El cambio de clase (en uno u otro sentido) fue más frecuente en aquellos pacientes con valores de PECP muy separados del punto de corte de 15 mm Hg en el CCD-1 que en aquellos que estuvieron más cerca de dicho punto inicialmente.

Las posibles interpretaciones que los autores dan acerca de estos cambios pueden ser varias: en primer lugar, un posible error en la medida de la PECP sin un verdadero cambio en la presión telediastólica de ventrículo izquierdo (PTDVI); otra posibilidad es un cambio real en la presión de llenado de ventrículo izquierdo (VI) a lo largo del tiempo debido al desarrollo progresivo de una insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP), hecho frecuente en pacientes con ES; otra sería el fenómeno de regresión a la media (los pacientes con valores extremos en la primera medida suelen acercarse al punto medio en medidas subsiguientes); una más, una situación de ICFEP inicial "silente" que podría haberse puesto de manifiesto mediante ecocardiografía con sobrecarga de volumen o, de modo semejante, enmascarada por un tratamiento diurético intensivo previo al CCD capaz de reducir el valor de la PECP. Por último, en la evolución de la HP, mejoría o empeoramiento en el tiempo de la función del ventrículo derecho (VD) puede alterar la presión de llenado de VI por interdependencia VD-VI.

Comentarios

El trabajo de estos autores, mediante el que comprueban que un

importante número de pacientes con ES-HP cambia de clase respecto a la PECP, pone de manifiesto las dificultades de subclasificación del tipo de HP en concreto. Sería necesario emplear en ellos técnicas más precisas de determinación de la PTDVD que la convencional de PECP. Un problema sobreañadido es la elección de tratamiento en estos enfermos, realmente fuera de los esquemas habitualmente aceptados, especialmente en situaciones mixtas (que ya hemos comentado en ocasiones anteriores), de la previamente denominada "hipertensión pulmonar desproporcionada" (combinada pre y poscapilar, en la actual terminología).

Este trabajo es de libre acceso en: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2045893218757404>

MÁS ACERCA DE LA IMPORTANCIA DE RASTREO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON LUPUS

Huang D, Cheng YY, Chan PH et al. *ERJ Open Res* 2018; 4:00135-2017 <https://doi.org/10.1183/23120541.00135-2017>.

Ya hemos mencionado, en repetidas ocasiones (incluso en otro "Comentario" en esta misma sección) que, mientras que los procedimientos de rastreo de hipertensión arterial pulmonar (HAP) en asintomáticos es aceptado prácticamente de forma unánime en pacientes con esclerodermia (ES) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) no estaría justificada dicha actitud de forma estricta. Claro que este planteamiento se basa en la experiencia europea, donde la asociación entre ES e HP predomina dentro del grupo de HP asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS). En Asia, concretamente en

China, las cosas son de otra manera. Hao et al, en 2014, en 129 pacientes con EAS-HAP en población china, observaron que la mayoría correspondió a LES (49%) mientras que la ES se comprobó sólo en un 6 % (*Eur Respir J* 2014; 44: 963-72).

En este trabajo, de investigadores (y sobre población) chinos, se plante el estudio de prevalencia de hipertensión pulmonar (HP), utilizando las guías actuales, en pacientes con LES así como la identificación de predictores independientes para desarrollar un modelo predictivo de detección de HP en estos pacientes (con un tamaño muestral aproximado de 895 participantes procedentes de unos 10 centros especializados). Los pacientes serán sometidos a una valoración anual con una sistemática semejante a la que se empleó en el estudio DETECT (orientado al diagnóstico precoz de HAP en pacientes con ES), que consta de 1) datos demográficos habituales para pacientes con LES y factores condicionantes de riesgo vascular. 2) ECG standard. 3) capilaroscopia del lecho ungueal. 4) Concentración plasmática de péptido natriurético y otros biomarcadores. 5) Prueba de los 6 minutos. 6) Ecocardiografía, para discernir qué individuos deben ser sometidos a cateterismo cardíaco derecho según los datos observados en cada valoración. Aquellos con baja probabilidad ecocardiográfica de HP continuarán valorándose al año.

Conclusiones...ninguna de momento. El trabajo está aún en la pista de despegue. Pero los autores confían en obtener importante información, trasladable a la práctica clínica, sobre prevalencia de los distintos subtipos de HP en los pacientes con LES y establecer predictores fiables que permitan un tratamiento precoz y efectivo en estos pacientes. Esperemos que así sea. Estaremos al tanto.

Este trabajo es de libre acceso en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5839606/pdf/00135-2017.pdf>

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



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

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

MIOPATÍA NECROSANTE INMUNOMEDIADA. UNA BUENA REVISIÓN

Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. *Curr Rheumatol Rep.* 2018; 20:21. doi: 10.1007/s11926-018-0732-6).

Se trata de una interesantísima y muy completa revisión llevada a cabo por investigadores del Departamento de Neurología del Johns Hopkins University School of Medicine, de Baltimore y del National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases de Bethesda acerca de esta variante de miopatías inflamatorias primarias.

Las miopatías necrosantes inmunomediadas (MNIM) representan un tipo de miopatía (MP) autoinmune caracterizado por debilidad muscular proximal, necrosis de miofibras, con mínimo infiltrado de células inflamatorias, y con muy infrecuente participación extramuscular. Se ha establecido la existencia de tres variantes (según el patrón de autoanticuerpos presentes) que han sido reconocidas dentro de los nuevos criterios del European Neuromuscular Centre: la MP asociada a anticuerpos anti-partícula reconocedora de señal (anti-SRP) y la MP asociada a anticuerpos anti-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMGCR) y

una tercera forma negativa para autoanticuerpos (NAA).

La elevación de creatin-kinasa, junto con debilidad muscular, afirman los autores, es suficiente para el diagnóstico del subtipo de MP en aquellos pacientes positivos para los citados autoanticuerpos. Para los pacientes que son AAN, es necesaria la comprobación histológica de los rasgos característicos de MP necrosante.

La MP-anti-SRP se caracteriza por una afectación muscular más grave, mayor participación extramuscular y mejor respuesta al tratamiento inmunosupresor (TIS), incluido rituximab. En contraste, la MP-anti-HMGCR está frecuentemente asociada a exposición previa a estatinas (los autores destacan características diferenciadoras, dentro de esta variante, entre pacientes expuestos a estatinas y los que no); el tratamiento con inmunoglobulinas endovenosas puede ser muy efectivo (incluso en monoterapia) en la MP-anti-HMGCR. Ambas variantes, asociadas a AAC, tienden a ser más graves en pacientes jóvenes. Los niños afectados por estas dos formas de MNIM pueden presentar rasgos distróficos que son potencialmente reversibles con TIS. La MP-NAA no está tan bien definida aún como las otras dos variantes; se sabe que pre-

senta una fuerte asociación con riesgo de cáncer. Esta asociación es mucho más débil en pacientes con MP-anti-HMGCR y prácticamente inexistente en MP-anti-SRP.

Comentarios

Es un trabajo denso y muy didáctico. Lo consideramos de gran interés práctico. Incluye interesantes apartados relativos a la epidemiología, etiopatogenia, métodos diagnósticos y tratamiento (aunque en este aspecto hay más controversia que en las formas "clásicas" de MP) de estas variantes. La bibliografía es extensa y muy bien seleccionada e incluye una sección especial de trabajos de reciente publicación (clasificados por su importancia). Recomendamos su lectura completa.

EVOLUCIÓN DE LAS CRITERIOS Y CLASIFICACIONES DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

Leclair V, Lundberg IE. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2018; 20:18. Publicado online el 17 de marzo de 2018).

Bohan y Peter establecieron en 1975 una sencillísima y muy útil

clasificación (y unos criterios diagnósticos) para cinco variantes de miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), en 1975, (polimiositis [PM], dermatomiositis [DM], DM/PM asociada a neoplasia, DM/PM infantil y DM/PM asociada a otras conectivopatías) clasificación que aún seguimos utilizando (después de 43 años, que ya es durar). Pero el tiempo no pasa en vano. Los autores de este trabajo, pertenecientes a la Unidad de Reumatología del Karolinska University Hospital, de Estocolmo, lo dedican a discutir la evolución de los criterios diagnósticos y de clasificación de estas entidades.

Estas nuevas clasificaciones se justifican por el descubrimiento de anticuerpos específicos de miositis (AEM) y anticuerpos asociados a miositis (AAM) y por consideraciones genéticas así como por técnicas de imagen avanzadas, con los que no contaban lógicamente Bohan y Peter, lo que condujo al desarrollo de criterios clínico-serológicos-genéticos-radiológicos, que permitieron mejorar las descripciones previas basadas fundamentalmente en criterios morfológicos histopatológicos.

Los autores realizan un recorrido histórico sobre las sucesivas aportaciones a la clasificación inicial de Bohan y Peter. Un primer bloque recoge las que transcurren entre 1975 (con la primera clasificación) hasta el año 2000. Desde la incorporación a la clasificación de una nueva entidad, la miopatía por cuerpos de inclusión (IBM) por Dalakas en 1991, a las propuestas iniciales de Love, en el mismo año, de incluir diferentes subgrupos basados en la presencia de AEM, que da pie al concepto de “síndrome anti-sintetasa” (incluyendo relaciones con determinados marcadores HLA), a la inclusión de nuevos ítems a los criterios iniciales propuesta por Tanimoto en 1995, hasta, por último, la clasificación de Targoff que integra, además de los AEM, criterios de resonancia magnética (RM). Una segunda etapa se

extiende desde el año 2000 a la actualidad, iniciada con la proposición de Sontheimer, en 2002, de considerar una nueva entidad, la dermatomiositis amiopática (DMA), que se integra, en 2003, a una revisión de la clasificación de Dalakas. En 2004, el European Neuromuscular Center (ENMC) establece nuevos criterios que aglutinan la consideración de los AEM/AAM descubiertos hasta entonces, las relaciones con el sistema HLA y los datos de RM. Designan así siete subgrupos de MII: IBM, PM, DM, DMA, possible DM “sine dermatitis”, miositis no específica y miopatía necrosante inmunomediada (MNIM). De las características de la MNIM nos hemos ocupado en el comentario inmediatamente anterior y, en cuanto a la DMA, nos habíamos referido extensamente a ella en el número anterior de “Cuadernos”. Nuevas aportaciones, como las de Troyanov, de 2005 (enfaticando acerca de miositis asociada a otras conectivopatías), la Pestronk, de 20011 (con un fuerte componente histopatológico) o la integradora de Benveniste, de 2016, culminan en la publicación llevada a cabo, en 2017, por la EULAR/ACR, de los nuevos criterios diagnósticos para las MII, de aplicación bastante compleja, que se analizan minuciosamente en el trabajo que comentamos, y de los que trataremos en el próximo apartado.

Comentarios

Los autores nos proporcionan una magnífica panorámica histórica, acerca de la evolución del concepto de MII a lo largo de las últimas décadas analizando todos los avances en el conocimiento de la respuesta inmunitaria, la genética, las técnicas de imagen y la valoración clínica, que nos han llevado a un conocimiento cada vez más profundo de estas entidades. Su artículo es de libre acceso en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5857275/pdf/11926_2018_Article_726.pdf

EULAR Y ACR LANZAN UN NUEVO SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

Bottai M, Tjälrlund A, Santoni G, et al. RMD Open 2017;3:e000507. doi:10.1136/rmdopen-2017-000507.

Trabajo muy ambicioso llevado a cabo por un elevado número multidisciplinar de investigadores de muy distinto origen (americanos, asiáticos, europeos, algunos de ellos españoles) encaminado a establecer un nuevo sistema de criterios diagnósticos y una clasificación muy precisa, en subgrupos, para pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) mediante el análisis inicial de 93 variables aplicadas a 976 pacientes y 693 controles.

Opinan los autores que, actualmente, los criterios más utilizados para las MII, derivados de los de 1975 (de Bohan y) se basan en la opinión de expertos y, por lo tanto, no están basados en datos, y se usan indistintamente como método de diagnóstico y como criterios de clasificación. El trabajo que comentamos describe una nueva metodología para desarrollar criterios de clasificación basados en datos de pacientes a partir de los cuales se escogieron 93 variables potenciales a las que, tras un procedimiento de selección y exclusión, se les atribuyeron diferentes pesos y diferente puntuación. El método se basa en cálculo de probabilidad para definir un caso como afecto o no de miositis, concediendo gran flexibilidad al número de variables necesarias para probar cada caso. En segundo lugar diseñan un árbol de clasificación para incluir cada caso en un subgrupo concreto de MII. En tercer lugar, dado lo farragoso que resultaría aplicar manualmente en la práctica un sistema tan complejo, han desarrollado una aplicación, de libre acceso en la red, que proporciona una calculadora que facilita, tanto definir un caso como miositis como determinar el subgrupo concreto al que se puede adscribir, utilizando

un dispositivo electrónico (computadora o teléfono portátil): <http://www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim/>

Los autores concluyen que su estudio proporciona información

sobre una nueva metodología que consideran altamente sensible y específica, para desarrollar criterios de clasificación combinados, para adultos y niños con miositis, y para ser utilizada en estudios clínicos,

investigación y ensayos, que supera todas las herramientas similares desarrolladas con anterioridad. El trabajo es de libre acceso en: <http://rmdopen.bmj.com/content/rmdopen/3/2/e000507.full.pdf>

SARCOIDOSIS



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

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

¿QUÉ HACEMOS CON LA SARCOIDOSIS OCULAR CRÓNICA?

Matsou A, Tsaousis KT. *Clinical Ophthalmology* 2018;12:519-3.

Dos expertos oftalmólogos griegos, la doctora Artemis Matsou, de la Universidad de Tesalónica (Grecia), y el doctor Konstantinos Tsaousis, del Hospital Universitario de Leicester (U.K.), nos aportan un interesante trabajo de revisión, con una buena cantidad de referencias muy actuales, acerca de las opciones de tratamiento de los casos de sarcoidosis ocular crónica (SOC) publicada en la literatura y nos ofrecen una relación exhaustiva de las estrategias terapéuticas con que contamos, incluidos los nuevos agentes biológicos.

Los autores inician su trabajo con unos datos, escuetos pero muy bien resumidos sobre clíni-

ca, etiopatogenia, y genética de la sarcoidosis antes de “entrar en harina” en la SOC. Comunican a continuación una alta incidencia de afectación ocular en estos pacientes (entre un 25 y un 80 %) así como el amplísimo espectro de dicha afección, que la analizan clasificándola según la localización en manifestaciones intraoculares (de segmento anterior, intermedio, posterior, panuveítis); neurooftalmológicas; de superficie (conjuntiva, cornea); de anexos oculares; y de órbita (tabla 2). Es muy interesante la aportación (tabla 2) de los criterios del International Workshop on Ocular Sarcoidosis, publicados en 2009, que proporcionan siete signos clínicos, cinco datos complementarios y cuatro niveles de certeza para el diagnóstico de SO. Comentan no obstante, los autores, que a pesar de los esfuerzos realizados para definir unos criterios diagnósticos

universalmente aceptables para un correcto reconocimiento de la SO, dicho diagnóstico presenta aún grandes dificultades que convierten a esta entidad en un proceso infra o inadecuadamente diagnosticado.

La última parte de este trabajo, como hemos anunciado, realiza una revisión exhaustiva y minuciosa de todas las publicaciones aparecidas en PubMed entre septiembre de 2012 y septiembre de 2017 acerca de todos los tratamientos empleados para la SOC, enfocada sobre todo en la inflamación intraocular (uveítis): utilización tópica, periocular, intraocular y sistémica de corticosteroides, terapia inmunomoduladora sistémica (agentes alquilantes, anti-metabolitos) y agentes biológicos (anticuerpos monoclonales anti-TNF α) en pacientes adultos con afectación inflamatoria ocular no infecciosa en pacientes con

sarcoidosis. Dirigen una especial atención a nuevos agentes biológicos y métodos terapéuticos intravítreos.

Comentarios

Consideramos que se trata de un trabajo de gran interés por su minuciosidad (no reñida con su concisión) y de interesante aplicación práctica. Recomendamos una lectura cuidadosa del mismo. Su acceso es libre en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5863717/pdf/oph-12-519.pdf>

¿SARCOIDOSIS O TUBERCULOSIS?

Bhalla AS, Das A, Naranje P, Goyal A. Indian J Radiol Imaging 2017;27:369-79, and (Part 2) 380-88.

Comentamos dos artículos sucesivos publicados en el mismo número de la revista. Sus autores pertenecen a los Departamentos de Radiodiagnóstico y de Medicina Pulmonar del All India Institute of Medical Sciences, de Nueva Delhi (India) cuya finalidad es establecer criterios para el diagnóstico diferencial entre tuberculosis (TBC) y sarcoidosis (SD), dos entidades caracterizadas por la presencia de granulomas que, en ocasiones, comparten rasgos clínicos y radiológicos similares cuya interpretación puede inducir a error.

Explican los autores que las guías occidentales para el diagnóstico de SD no son directamente aplicables en zonas endémicas de TBC. Concretamente, la India es el país con mayor carga relativa a esta enfermedad: 2,8 millones (1,4-4,5 como intervalos de incertidumbre), con una tasa de 211 (109-345) por 100.000 habitantes, según comunicación de la OMS en 2016, para una población de 1.324 millones de habitantes en 2016 (<http://www.who.int/tb/country/data/profiles/es/>)

Se considera que la India, junto con China e Indonesia soportan un 45 % de la carga total de TB.

Menos datos fiables existen en cuanto a la frecuencia de SD en ese país: los autores mencionan informes parciales con cifras que oscilan entre 10 y 12 casos por 1.000 y 61,2 por 100.000 en dos publicaciones (referentes a Kolkata y Delhi respectivamente).

La dificultad en la distinción entre las dos entidades, TBC y SD puede acarrear consecuencias nefastas, sobre todo si se emplean glucocorticoides (GC) o inmunosupresores (de gran utilidad en el tratamiento de la SD) en pacientes que, en realidad, están afectados de TB privándolos además del tratamiento antibiótico específico. Para mayor confusión, no es rara la presentación de ambos procesos conjuntamente en un mismo paciente.

En la **Primera Parte** (primero de los dos artículos), los autores revisan los parámetros clínicos y de laboratorio así como las características radiológicas típicas y atípicas de la SD torácica destacando los rasgos discriminantes respecto a TB.

Cada uno de estos ítems es sometido a análisis y sintetizados en unas tablas muy útiles que establecen las diferencias más notables. Especialmente minucioso es el apartado dedicado a radiología donde, además de una buena cantidad de reproducciones radiográficas se incluyen otras tres tablas: Diferencias entre los patrones adenopáticos entre TB y SD, diferencias entre patrones parenquimatosos entre TB y SD, y diferencias en las manifestaciones parenquimatosas de la SD entre estadios activos y fibróticos. Por último hay una sección (descriptiva, iconográfica y con una nueva tabla) que analiza las características mistas de coincidencia de TB y SD en un mismo paciente.

En la **Segunda Parte** (segundo de los trabajos), de una considerable riqueza iconográfica se analizan las ventajas, desventajas y recomendaciones para la utilización, dependiendo de las características de cada caso, de diferentes técnicas de imagen en la evaluación de la SD torácica: radiología convencional, tomografía

computarizada (TC), resonancia magnética (RM), ultrasonografía endobronquial (USEB), y tomografía de emisión de positrones (PET). Igual que la primera parte, esta segunda incluye varias tablas muy didácticas. Por último, los autores proponen recomendaciones concretas acerca de las técnicas de imagen elegibles para diagnóstico de SD en zonas endémicas de TB y proponen un algoritmo diagnóstico basado en las distintas técnicas de imagen. Aportan a su trabajo una buena cantidad de soporte bibliográfico.

Comentarios

Pero... bueno. España no es la India. Cierto. Pero tengamos en cuenta cuál es la situación de nuestro país: según la OMS (cita mencionada anteriormente), la carga de TBC en España, en 2016, fue de 4.700 (4.000-5.500) con una tasa de 10 (8,7 a 12) para una población de 46 millones de habitantes. Tasa 20 veces menor que la de la India, cierto. Pero aún muy considerable. España (notificación de la SEPAR en 2018, comparando con datos del Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades de la Unión Europea [ECDC]) con un total de 4.191 nuevos casos de TBC en 2015, en el sexto país de la Unión Europea con mayor tasa de incidencia (por detrás de Rumanía, Polonia, Reino Unido, Alemania y Francia). En lo que se refiere a SD, la valoración de la incidencia en nuestro país también es fluctuante, pero se considera que oscila entre 1 y 4 nuevos casos por 100.000 habitantes y año. Es decir, cifras inferiores a las que manejan los autores pero dignas de tener en consideración para ambos procesos. De manera que el contenido de estos dos trabajos que comentamos merece una atenta lectura por su probable utilidad aplicada a nuestro entorno.

Estos dos artículos son de libre acceso en: <http://www.ijri.org/article.asp?issn=0971-3026;year=2017;volume=27;issue=4;spage=369;epage=379;aulast=Bhalla>

OFTALMOLOGÍA



Encarnación Jiménez Rodríguez¹
Paloma Rivera de Zea¹
Miguel Cordero Coma²

¹Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga.

²Hospital Universitario de León.

RECOMENDACIONES EN EL SCREENING DE LA RETINOPATÍA POR CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA (REVISIÓN 2016)

M.F. Marmor, U. Kellner, T.Y.Y. Lai, R.B. et al. *Ophthalmology* 2016;123:1386-

En 2016 la Academia Americana de Oftalmología actualizó el protocolo para el cribado de la retinopatía por cloroquina (CQ) e hidroxiclороquina (HCQ). Alcanzaron nuevas conclusiones respecto a:

- **Patrón de afectación retiniana:** a pesar de que el daño suele ser parafoveal en la mayoría de casos, los pacientes asiáticos a menudo presentan un patrón de afectación extramacular.
- **Dosis:** se recomienda un máximo diario de HCQ ≤ 5.0 mg/kg de peso real, que se correlaciona mejor con el riesgo que el peso ideal.
- **Riesgo de toxicidad:** depende de la dosis diaria y de la duración del tratamiento. A las dosis recomendadas, el riesgo de toxicidad es menor del 1% a los 5 años, y menor del 2% a los 10 años, pero aumenta a casi el 20% a los 20 años.
- **Otros factores de riesgo mayores:** patología renal y tratamiento con tamoxifeno.
- **Protocolo de revisiones:** examen de fondo de ojo basal y screening anual tras cinco años de tratamiento en pacientes con dosis adecuadas sin otros factores de riesgo mayores.
- **Pruebas de screening:** campimetría automatizada y tomografía óptica de coherencia de dominio espectral (SD OCT), que debe-

rían estudiar más allá del área macular central en los pacientes asiáticos. El electroretinograma multifocal (mfERG) puede aportar corroboración a la campimetría, y la autofluorescencia del fondo de ojo puede demostrar daño topográfico. El screening actual debería detectar la retinopatía antes de que sea visible en la funduscopia.

- **Toxicidad:** la retinopatía no es reversible, y no existe tratamiento actual para ella. Si se detecta antes de que se produzcan cambios en el epitelio pigmentario de la retina, es posible preservar la visión central.
- **Consejo:** es importante informar a los pacientes y a los facultativos prescriptores del riesgo de toxicidad, de la importancia de que la dosis y el seguimiento sean adecuados.

El siguiente esquema resume el protocolo actual en el seguimiento de los pacientes tratados con Hidroxiclороquina.

A pesar de que estas recomendaciones fueron actualizadas en 2016, observamos que en la práctica clínica diaria no siempre se llevan a cabo, por lo que nos ha parecido interesante resumir este protocolo.

Comentarios

Este trabajo incluye, además de un extenso número de pacientes con MJ, un importante número de controles, lo que le confiere un gran valor. Los AEM presentan una considerable sensibilidad (49%) y una especificidad absoluta (100 %) para el diagnóstico de MJ por lo que su presencia orienta fuertemente a este diagnóstico.

ADALIMUMAB MÁS METOTREXATO EN LA UVEITIS ASOCIADA A LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al. *N Engl J Med* 2017 Apr 27;376(17):1637-1646.

Esta publicación del prestigioso grupo multidisciplinar británico para la uveítis en AIJ liderado por los doctores Ramanan (reumatología pediátrica) y Dick (oftalmología), saca a la luz los resultados del ensayo clínico randomizado evaluando la seguridad y eficacia de la terapia combinada de adalimumab y metotrexate frente a metotrexate en monoterapia en el manejo de los pacientes con uveítis asociada a artritis idiopática juvenil. Se trata de un ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo (en el grupo de metotrexate en monoterapia se simulaba una inyección de adalimumab) que incluía pacientes mayores de 2 años con uveítis activas refractarias a tratamiento con metotrexate, que tuvo que detenerse antes de tiempo (antes de llegar a la población necesaria estimada) debido a la gran superioridad de resultados en el grupo de terapia combinada (16 fallos de tratamiento en un total de 60 pacientes), con respecto a aquellos que recibían monoterapia (18 fallos de tratamiento en un total de 30 pacientes). Hay que recalcar que el número de efectos adversos en el grupo de terapia combinada fue claramente superior.

Comentarios

Pese a que los resultados del estudio están en consonancia con

mi experiencia clínica, me llama la atención que el grupo de pacientes que recibían tratamiento con metotrexate en monoterapia estaba compuesto por pacientes que ya habían demostrado fallo al metotrexate. Es decir, se parte de un

error de concepto: Si ya has fallado, lo presumible es que vuelvas a fallar, y esto condiciona la comparación. Supongo que los protocolos existentes en Gran Bretaña obligaban a este planteamiento, pero los clínicos debemos interpretar estos

resultados con precaución. En todo caso, resulta interesante poder disponer de un estudio de este calibre para comprobar la eficacia de la terapia combinada (ADA + MTX) en un tipo de uveítis especialmente difícil de manejar.

INMUNOLOGÍA



Francisco Javier Muñoz Vico

Servicio de Inmunología. Hospital Torrecárdenas. Almería

ANTICUERPOS ANTI-CXCR3 Y ANTI-CXCR4 EN LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A ESCLEROSIS SISTÉMICA

Weigold et al. *Arthritis Research & Therapy* (2018) 20:52. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1545-8>

La enfermedad pulmonar intersticial relacionada con la esclerosis sistémica (EPI-ES) es una de las causas más frecuentes de mortalidad en la ES debido a la activación y acumulación de células inmunes en los sitios de inflamación. Los receptores de quimiocinas CXCR3 y CXCR4 median la migración de células a los sitios de inflamación y están relacionados con la patogenia de determinadas enfermedades (concretamente CXCR4 está asociada a las complicaciones pulmonares en enfermedades autoinmunes), especialmente de la fibrosis, característica funda-

mental de la esclerosis sistémica (ES). Los autores se plantean en este estudio si autoanticuerpos IgG frente a estos dos receptores están presentes en pacientes con ES y se pueden utilizar como biomarcadores de daño orgánico.

Se midieron los niveles de anticuerpos anti-CXCR3 y anti-CXCR4 en 449 sueros de 327 pacientes con distintos tipos de ES y en 234 sueros de donantes sanos (DS) mediante ELISA. En la cohorte ES se compararon las concentraciones de los anticuerpos con los datos clínicos, tanto en un contexto transversal como longitudinal. Asimismo se analizó la expresión de CXCR3 y CXCR4 en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) de 17 pacientes con ES y DS mediante citometría de flujo, midiendo el porcentaje de células positivas y la intensidad de la expresión.

Las concentraciones de anti-CXCR3 y anti-CXCR4 resultaron ser estrechamente correlativas entre sí tanto en enfermos como en DS ($r = 0.85$). La concentración de ambos anticuerpos es mayor en

pacientes con ES cutánea difusa. Los pacientes con EPI-ES mostraron mayores concentraciones de anticuerpos que los enfermos sin EPI-ES. Además una mayor concentración de los mismos se asoció a una mayor afectación de la función pulmonar (para la capacidad vital forzada -CVF-, el coeficiente de correlación $r = -0.50$ y $r = -0.43$ respectivamente para anti-CXCR3 y anti-CXCR4), aunque un deterioro progresivo de la función pulmonar se acompaña de menor concentración de ambos autoanticuerpos comparando con los individuos con enfermedad estable. La concentración de anti-CXCR4 discrimina mejor entre pacientes con y sin un deterioro de la CVF. En el análisis de expresión de los receptores, los porcentajes de CMSP positivas para CXCR3 y CXCR4 y su intensidad de expresión fueron menores en pacientes con ES que en DS, guardando una correlación inversa con los valores de CVF en los enfermos, en paralelo a la gravedad de la fibrosis cutánea y pulmonar.

Comentarios

En este trabajo se describe la presencia de nuevos autoanticuerpos frente a CXCR3/4 que, junto con sus receptores correspondientes, están relacionados con la gravedad de la ES-EPI. Asimismo la concentración de anticuerpos pueden discriminar entre pacientes con función pulmonar estable y los que sufren deterioro progresivo, por lo que estos marcadores podrían utilizarse para estratificación de riesgo.

Se ha observado en otros estudios que estos anticuerpos ejercen una actividad funcional en sus receptores. Teniendo en cuenta que CXCR3 y 4 están relacionados con la fisiopatología de la fibrosis, estos anticuerpos podrían arrojar luz sobre los mecanismos de progresión de la ES y de la EPI, colaborando de esta manera a una mejor estratificación de los enfermos para un tratamiento más individualizado. La actividad funcional de los autoanticuerpos y su papel patogénico también son motivos del artículo que acompaña a éste en la sección de Inmunología de este número.

AUTOANTICUERPOS FRENTE A PROTEÍNAS DE LAS RUTAS TLR Y SMAD DEFINEN NUEVOS SUBGRUPOS EN LES

Lewis MJ et al, *Journal of Autoimmunity* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.02.009>

Después del desarrollo de ensayos para antígenos nucleares extraíbles (ENAs) no ha habido avances significativos en pruebas diagnósticas para el lupus eritematoso sistémico (LES) durante muchos años. Se han descrito recientemente numerosos autoanticuerpos (autoAc) asociados a LES pero no han mejorado sig-

nificativamente las capacidades diagnósticas de las pruebas convencionales: ANA (anticuerpos antinucleares), dsDNA y ENA. Se han utilizado micromatrices de proteínas (MMP) para detectar nuevos autoAc en LES pero hasta el momento no han tenido mucho éxito debido a una deficiente conformación proteica causada por plegamiento defectuoso o ausencia de modificaciones posttraduccionales.

Usando una nueva tecnología de MMP los autores se han propuesto descubrir autoAc no identificados previamente que pudieran servir de biomarcadores de LES, para mejorar el rendimiento diagnóstico y pronóstico en relación a los ensayos existentes, y para determinar si existen subgrupos de enfermos de LES con diferentes repertorios de autoAc.

Se empleó un sistema de expresión proteica con baculovirus y células de insecto para crear una MMP que incorpora 1543 proteínas humanas completas expresadas con una etiqueta de plegamiento de la proteína transportadora de carboxilbiotina (BCCP), que enriquece en proteínas correctamente plegadas. De esta manera se conservan los epítopos en su conformación nativa, lo cual es crítico para la unión de alta afinidad con los anticuerpos. Sobre esta MMP se ensayaron sueros pertenecientes a una cohorte de descubrimiento de 186 individuos con LES y 188 controles emparejados por edad/etnia, procedentes de Reino Unido y EEUU. Posteriormente estos autoAc fueron validados en una segunda cohorte compuesta de 92 enfermos reumáticos (cohorte confusora), 91 enfermos de LES y 92 controles.

Con esta metodología se han confirmado en ambas cohortes 68 autoantígenos nuevos, además de 11 autoantígenos previamente identificados. Usando clustering jerárquico y análisis de componentes principales se observaron 4 subgrupos de individuos con LES, cada uno de los cuales se asocia a un cluster de

autoantígenos relacionados funcionalmente entre sí (clusters 1a, 1b, 2 y 3). Dos de ellos incluyen componentes de redes definidas de proteínas que interactúan: por un lado SMAD2, SMAD5 y proteínas relacionadas con señalización por TGF β , Wnt y BMP que se asocian a artritis, y por otro MyD88 y proteínas de señalización por TLR, apoptosis, regulación NF- κ B y desarrollo linfocitario. Estos clusters están asociados a diferentes patrones de afectación orgánica (articular, pulmonar, renal, neurológica); por otra parte, los LES ANA(-) se agrupan casi exclusivamente en los clusters 1b y 3. Finalmente, un panel de 26 autoAc que incluye autoantígenos de los 4 clusters, muestra una mayor precisión diagnóstica que los ensayos convencionales de ANA y anti-DNA (sensibilidad del panel 59,3% vs 37% en ANA, a una especificidad del 90%) y es capaz de delinear diferentes patrones de afectación orgánica.

Comentarios

Estos datos sugieren que los clusters de autoAc identificados en los enfermos de LES pueden tener una utilidad pronóstica para predecir afectación orgánica en pacientes con LES y para estratificar los pacientes de LES para terapias específicas. La correlación entre patrón clínico, cluster de autoAc y función de los autoantígenos apunta a la existencia de mecanismos patogénicos diferentes dentro del LES, que probablemente requerirían distintas estrategias de tratamiento.

Por otra parte el mayor rendimiento del panel de 26 autoAc respecto a los ANA indica que será necesario el desarrollo en la clínica de biomarcadores complejos que incluyan múltiples autoAc y análisis bioinformático para mejorar la sensibilidad de los tests existentes. En este sentido, los clusters de autoanticuerpos 1b y 3s podrían constituir una herramienta diagnóstica para los LES con ANA/dsDNA (-).

PEDIATRÍA



Marisol Camacho Lovillo
María José Lirola Cruz

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

CARACTERÍSTICAS, TRATAMIENTO Y RESULTADO DEL SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO DE INICIO EN LA INFANCIA

Borgia RE, Gerstein M, Levy DM, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Jan 17.

Se trata de un estudio diseñado para conocer las características del síndrome de activación macrofágica (SAM) en el LES de inicio pediátrico (LESp) y compararlo con los pacientes con LESp que no han presentado SAM.

Se incluyeron los pacientes diagnosticados de LESp (según criterios ACR y/o SLICC) en el Hospital SickKids de Toronto en un periodo de 10 años (2002-2012) y aquellos diagnosticados de SAM según el criterio del reumatólogo pediátrico que los atendió en su presentación.

Se diagnosticaron 403 LESp, de los cuales 38 (9%) presentaron SAM. En el 68% el SAM se diagnosticó de forma concomitante al LESp y solo el 11% se diagnosticó tras 180 días o más después del inicio del LESp. En 6 de ellos se hizo estudio genético de Linfocitosis Hemofagocítica (HLH) primaria sin encontrar ninguna mutación claramente patogénica. En el 16% se documentó una infección concomitante. Todos los pacientes con SAM fueron tratados con corticoides, se siguieron

una media de 3.5 años y el 21% precisaron ingreso en UCI.

Los pacientes con SAM tuvieron una mayor proporción de linfopenia, trombopenia y anticuerpos anti DNA positivos que los LESp sin SAM. No hubo otras diferencias significativas entre los 2 grupos, ni clínicas ni analíticas ni en daño. La mortalidad fue mayor en el grupo de SAM (5%) que en el de LESp sin SAM (0.3%).

En adultos la prevalencia de SAM en LES recogida es menor a la de esta serie. Las recurrencias no se han registrado en el LESp, mientras que ocurren en el 25% de los casos de adultos. La mortalidad registrada en adultos también es mayor a la de este estudio.

Comentarios

La historia natural y prevalencia del SAM en el LESp es desconocida, no existiendo unos criterios diagnósticos validados. Esta serie presenta un elevado número de pacientes, si bien corresponden a un solo centro y los casos no están diagnosticados por criterios objetivos sino a criterio del médico y posteriormente revisado por el investigador.

El SAM supone una complicación muy grave de la mayoría de enfermedades autoinmunes, especialmente de la Artritis idiopática Juvenil de inicio sistémico, representando una causa importante de mortalidad en el LESp.

La fiebre persistente, leucopenia, aumento de ferritina y de enzimas hepáticas debe hacernos sospechar un SAM siendo de vital importancia iniciar un tratamiento agre-

sivo precoz. A sí mismo, el LES se debe considerar entre los diagnósticos diferenciales de los pacientes que presentan un SAM.

SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA EN LA ENFERMEDAD DE STILL: ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADULTOS

Ruscitti P, Rago C, Breda L, et al. *Clin Rheumatol* (2017) 36:2839–2845

El síndrome de activación macrofágica (SAM) es una forma reactiva de linfocitosis hemofagocítica que complica la enfermedad de Still de pacientes pediátricos y adultos.

En este trabajo, los autores realizan un análisis retrospectivo del cuadro clínico y la evolución de los pacientes que acudieron a su servicio entre enero de 2001 y diciembre de 2016 con enfermedad de Still y desarrollaron un SAM (Hospital Universitario de L'Aquila, Italia). Analizan posibles predictores de desarrollo del SAM.

Los pacientes pediátricos cumplían con los criterios diagnósticos de ILAR y los pacientes adultos cumplían con los criterios de diagnóstico propuestos por Yamaguchi. La aparición de un SAM se definió de acuerdo con los criterios de diagnóstico propuestos por la Sociedad del Histiocito en 2004. Cada paciente fue evaluado para la puntuación

sistémica propuesta por Pouchot para la Enfermedad de Still de inicio en edad adulta, de tal forma que se asigna 1 punto a cada una de las 12 manifestaciones (puntuación máxima 12 puntos).

Se estableció un diseño observacional para proporcionar un perfil de modelo de riesgo para pacientes con SAM. La edad se analizó como categoría, con el fin de minimizar el posible efecto de confusión de esta variable. Analizaron conjuntamente a aquellos pacientes que debutaron con un SAM y aquellos pacientes que desarrollaron un SAM a lo largo de la enfermedad. Definieron los puntos de corte basándose en la literatura disponible: puntuación sistémica ≥ 7 , la ferritina sérica > 684 ng / ml y la PCR > 20 mg / L.

Evalúan 50 pacientes afectados por la enfermedad de Still, 21 niños y 29 adultos. La mayoría de los pa-

cientes adultos eran varones, presentaban comorbilidades, mayor frecuencia de afectación hepática, esplenomegalia, adenopatías y dolor de garganta. En los pacientes pediátricos se observaron niveles más elevados de ferritina y de PCR. Diez pacientes desarrollaron un SAM (5 adultos y 5 niños). Se hizo un seguimiento de supervivencia (mínimo 0.5 años, máximo 15 años), produciéndose 6 fallecimientos (5 adultos y 1 niño), 5 de ellos por un SAM incontrolable con fallo multiorgánico. En los análisis univariados, observaron que la puntuación sistémica ≥ 7 (OR = 1.849, IC 95% = 1.191-2.871, $p = 0.006$), PCR > 20 mg / L (OR = 1.001, IC 95% = 0.996-1.004, $p = 0.048$) y los valores séricos de ferritina > 684 ng / ml (OR = 2.572, IC 95% 1.223-5.406, $p = 0.013$) se asociaron significativamente con el SAM. El análisis multivariado pos-

terior confirmó que la puntuación sistémica alta y los niveles elevados de ferritina sérica se asociaron de forma independiente con una mayor probabilidad de aparición del SAM.

Comentarios

Dado que los niveles elevados de ferritina sérica se asociaron negativamente con la supervivencia de los pacientes con SAM, se sugiere un posible papel de la ferritina como biomarcador pronóstico. Además, se ha postulado el posible papel patogénico de los altos niveles de ferritina. La enfermedad de Still y el SAM pueden incluirse dentro del "síndrome hiperferritinémico", en el cual los altos niveles de ferritina pueden considerarse no solo una consecuencia del proceso inflamatorio, sino que probablemente están involucrados en mecanismos patogénicos.

DERMATOLOGÍA



Ricardo Ruiz Villaverde ¹

Daniel Sánchez Cano ²

¹ FEA Dermatología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

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

INMUNOGLOBULINAS EN DERMATOLOGÍA

Navarro-Triviño FJ, Pérez-López I, Ruiz-Villaverde R. *Actas Dermosifiliogr.* 2018 Feb 8. pii: S0001-7310(17)30661-0. doi: 10.1016/j.ad.2017.11.009.

El uso de las inmunoglobulinas en el tratamiento de diversas enfermedades dermatológicas es relativamente reciente, debido sobre

todo a la ausencia de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, y también por considerarse un tratamiento de alto impacto económico. En el año 2008 se publicó la primera guía clínica en el uso de las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) y, desde ese momento, se han ido sumando numerosas publicaciones sobre su uso. Las normas de producción (OMS

1982) se han actualizado por *The Committee for Proprietary Medicinal Products of the EMEA (CPMP/BPWG/859/)*, con la finalidad de mantener un elevado nivel de calidad y la máxima seguridad en el proceso de manufacturación. Las autoridades nacionales son las responsables de la regulación del proceso de manufacturación, así como del testado virológico. Las

preparaciones comerciales de IGIV contienen cantidades fisiológicas de todas las inmunoglobulinas, salvo IgA, dado que esta inmunoglobulina es la responsable de las reacciones anafilácticas. Se intenta que las preparaciones contengan la menor cantidad posible de esta inmunoglobulina.

Comentarios

La lista de enfermedades dermatológicas donde se ha descrito el uso de IGIV como una opción terapéutica es extensa e incluye dermatomiositis, enfermedades ampollas, enfermedad de Kawasaki, NET, escleromixedema, pioderma gangrenoso y vasculopatía livedoide principalmente. En todas ellas su indicación es off label. En esta revisión se recoge también una reseña sobre el uso de inmunoglobulinas subcutáneas en el tratamiento en inmunodeficiencias, miopatías y otras enfermedades inmunomediadas. El uso de esta vía de administración ha supuesto una nueva frontera en el uso de las inmunoglobulinas. Como ventajas destacan que no precisan premedicación, suponen unos niveles séricos de IgG obtenidos más fisiológicos, y mejora en la calidad de vida de los pacientes, ya que no precisan el ingreso hospitalario o acudir a un hospital de día. Desde un punto de vista global, esta forma de administrar inmunoglobulinas presenta menor coste sanitario que las IGIV. Se administra mediante bombas de infusión a una velocidad entre 15-25ml/h, repartiendo la dosis total entre distintos puntos de inyección. Está contraindicada su administración vía endovascular. El uso de las IGIV en dermatología se ha posicionado como una alternativa terapéutica en múltiples enfermedades. A pesar de la escasez de ensayos clínicos controlados, en las publicaciones al respecto se muestran buenos resultados, con la ventaja de considerarse un tratamiento seguro. Es necesario conocer las peculiaridades en cuanto a su administración, así como los efectos secundarios que

asocian, para utilizarlo de manera adecuada y evitar la aparición de efectos adversos no deseados.

INMUNOSUPRESORES EN LA PRÁCTICA DERMATOLÓGICA

Leis-Dosil VM, Prats-Caelles I. *Actas Dermosifiliogr.* 2018; 109:24-34.

El abordaje más habitual de los pacientes con dermatosis autoinmunes o inflamatorias se basa en el uso de fármacos inmunosupresores (IS), buscando un equilibrio tal que se disminuya la respuesta inflamatoria patológica con el menor grado de inmunodepresión.

Cada fármaco se caracteriza por un tiempo de inicio de acción, una toxicidad aguda y acumulativa y una posología que debemos conocer. En ocasiones se precisa de una respuesta intensa y rápida, y otras en cambio, un tratamiento para conseguir un mantenimiento a mayor largo plazo. Se revisan los diferentes fármacos IS usados en dermatología incluyendo: Meotrexate, ciclosporina, azatioprina, mofetil micofenolato y micofenolato de sodio así como ciclofosfamida. Es preciso ajustar la dosis a las condiciones de cada individuo y programar actuaciones que minimicen los riesgos inherentes al tratamiento.

De manera análoga a lo que sucede con los fármacos biológicos, es recomendable conocer la cobertura vacunal del paciente. Si la situación clínica lo permite, lo ideal es poder administrar las vacunas necesarias y las dosis de recuerdo al menos 2 semanas antes de empezar el tratamiento IS. Si no es posible, se esperará hasta 3 meses después de finalizado el tratamiento, ya que las vacunas de virus vivos atenuados conllevan un riesgo de infección, y es posible que no se consiga inmunización frente a las inactivadas.

Comentarios

La elección de un fármaco IS en dermatología es fundamental a la hora de abordar aquellos procesos en los que son necesarios. Se escogerá el

teniendo en cuenta distintos condicionantes que incluyen: la presencia de antecedentes personales o datos en las pruebas complementarias que puedan contraindicar algún fármaco, que la enfermedad esté o no recogida en la ficha técnica, que necesitemos una respuesta rápida e intensa o que se busque un fármaco de mantenimiento, que permita un tratamiento prolongado.

AJUSTE DE DOSIS AL ALZA DE OMALIZUMAB EN URTICARIA CRÓNICA ESPONTÁNEA REFRACTARIA

Curto-Barredo L, Spertino J, Figueras-Nart I, et al. *Br J Dermatol.* 2018 Jan 24. doi:10.1111/bjd.16379.

Omalizumab es un fármaco altamente eficaz en el control de la urticaria espontánea crónica (UCE), mejorando la calidad de vida de los pacientes. Los ensayos clínicos de fase III ASTERIA I / II y GLACIAL han mostrado que el 58.8 y el 52.4% de pacientes logran un UAS 7 <6 con 3 dosis. Sin embargo, algunos pacientes no logran una actividad bien controlada de la enfermedad con la dosis autorizada de omalizumab (300 mg/4 semanas). La experiencia de este grupo catalán muestra como un 21% de pacientes necesitó la sobredosificación para alcanzar UAS7≤6 y el 7% no logró control de la enfermedad a pesar de aumentar la dosis. Los predictores de respuesta parcial a 300 mg y necesidad de sobredosificación incluyeron el tratamiento previo con CyA, obesidad y edad > 57 años.

Comentarios

Interesante apunte en el manejo de la UCE con Omalizumab que indica que el uso anterior de CyA podría alterar la capacidad de respuesta a omalizumab mediante la modificación del estado inmune de los pacientes. La decisión de aumentar la dosis en pacientes que muestren una respuesta parcial a omalizumab debe ser considerada después de la tercera dosis.

DIGESTIVO



María del Pilar Martínez Tirado¹
Adelina García Robles²

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

²Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Jaén.

EFECTO DE “TIGHT CONTROL” EN EL MANEJO TERAPÉUTICO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN (ESTUDIO CALM)

Colombel JF, Pannacione R, Bossuyt P, et al. Lancet 2018 Dec 23; 390(10114):2779-2789. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32641-7. Epub 2017 Oct 31

Los biomarcadores de inflamación intestinal Calprotectina Fecal (CP) y Proteína C Reactiva (PCR) son utilizados para monitorizar a pacientes con Enfermedad de Crohn (EC). En este artículo se compara los resultados clínicos y endoscópicos en pacientes con EC moderada-grave tratados según un algoritmo *tight control* (control ajustado), que utiliza biomarcadores además de síntomas para ir escalando en el tratamiento de la EC, frente al manejo terapéutico estándar de estos pacientes, basado exclusivamente en los síntomas de la enfermedad.

El estudio CALM, ensayo clínico fase 3, controlado, realizado en 22 países y 74 centros hospitalarios, compara la estrategia *treat to target* (manejo terapéutico de pacientes a través del control estricto y ajustado de biomarcadores inflamatorios sumado a la monitorización de los síntomas) frente al manejo clínico estándar. Se randomizaron 244 pacientes con Enfermedad de Crohn moderada-grave (media de edad: 31.6 +/- 11.7 años; 57.8% mujeres) a una de las

2 estrategias de tratamiento tras 8 semanas de terapia de inducción con Prednisona, o antes si la enfermedad estaba activa. Fueron estratificados según estatus de fumador, peso (<70 o >70 Kg) y duración de la enfermedad (<2 años o >2 años) Ninguno había sido tratado previamente con inmunomoduladores o biológicos.

En ambos grupos, según referían incremento de sintomatología, se iba estableciendo tratamiento escalonado que consistía: 1º) ningún tratamiento, 2º) terapia de inducción con Adalimumab, 3º) Adalimumab cada 2 semanas, 4º) Adalimumab semanal, 5º) Azathioprina diaria junto a Adalimumab semanal. En el grupo *treat to target* también se iba escalando en el tratamiento cuando los niveles de PCR superaban 5 mg/L o la CP era mayor de 250 µg/g.

El 45.9% de los pacientes del grupo *treat to target* alcanzaron la curación mucosa después de 48 semanas, frente al 30.3% de los pacientes con los que se había seguido manejo estándar según sintomatología (p= 0.01). El 36.9% de esos pacientes obtuvo remisión de la enfermedad, definida como un Crohn's Disease Activity Index (CDAI) <150, no necesidad de esteroides durante 8 semanas, no fístulas o úlceras profundas y un Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) <4 (36.9% vs 23%, p=0.014) También se obtuvo significación estadística en cuanto a remisión biológica, entendida

como una CP <250 µg/g, PCR <5 mg/L y CDEIS <4 (29.5% vs 15.6%, p=0.006).

También fueron comparados en ambos grupos la aparición de efectos adversos: 86% en el grupo *treat to target* y 82% en el grupo tratado según manejo clínico estándar.

En el análisis secundario se observó que los pacientes del grupo *treat to target* padecieron menos efectos adversos mayores, incluyendo hospitalizaciones (13.2% vs 28%, p= 0.021).

Comentarios

El estudio CALM es el primero en mostrar mejores resultados clínicos y endoscópicos en pacientes con EC precoz llevando a cabo la escalada en el tratamiento con anti-TNF basándose tanto en los síntomas como en los biomarcadores (*treat to target*).

En este estudio se ha implementado el algoritmo *tight control* que podría modificar los protocolos de seguimiento en la práctica clínica, pues utilizaríamos datos objetivos a la hora de tomar decisiones en el manejo terapéutico de nuestros pacientes.

Son necesarios más estudios que determinen si esta estrategia de tratamiento puede tener efectos a largo plazo en cuanto a la reducción de complicaciones derivadas de la EC así como la reducción de tasa de ingresos hospitalarios y de intervenciones quirúrgicas relacionadas con la EC.

ENFERMEDAD DE BEHÇET



Ana Celia Barnosi Marín

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Torrecárdenas. Almería.

EXITOSA OPTIMIZACIÓN DE LA TERAPIA CON ADALIMUMAB EN LA UVEÍTIS REFRACTARIA DEBIDA A LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

José Luis Martín-Varillas et.al Ophthalmology 2018;1-8

A través de un estudio multicéntrico, estos autores evalúan la eficacia, la seguridad y la relación costo-efectividad de la optimización del tratamiento con adalimumab (ADA), en una serie de 74 pacientes con uveítis activa no infecciosa, por enfermedad de Behçet (BD) refractaria a tratamiento inmunosupresor convencional. Inicialmente se les administró su tratamiento inmunosupresor habitual, corticoides, y Adalimumab de 40 mg por vía subcutánea cada 2 semanas durante 3-6 meses hasta alcanzar la remisión; tras lo cual, consensuado con los pacientes, se hicieron dos grupos de tratamiento de mantenimiento: un grupo con ADA de 40 mg cada 2 semanas; y el otro, denominado de optimización, con ADA 40 mg cada 3 semanas, luego ADA 40 cada 4 semanas, después con ADA cada 6 semanas y finalmente con ADA cada 8 semanas. Este proceso duró al menos 12 meses con una media de seguimiento de 34.7 ± 13.3 y 26 ± 21.3 meses en los grupos optimizados y no optimizados respectivamente.

Comparan los resultados en agudeza visual, inflamación intraocular (células en la cámara anterior, vitri-

tis y vasculitis retiniana), el grosor macular por CTO, el efecto ahorrador de corticoides y el coste final por paciente y año, administrando la misma dosis de ADA durante la inducción y el mantenimiento vs la dosis estándar durante la inducción y el mantenimiento con prolongación del intervalo de dosificación de forma progresiva (pacientes optimizados vs no optimizados).

Se consiguió una remisión en 65 de 74 pacientes (86,6%) después de una media de 6 meses de tratamiento con ADA (rango 3-6 meses). La optimización se realizó en 23 pacientes (35,4%) y se mantuvo a las mismas dosis que al inicio en 42 pacientes.

La mayoría de los resultados oculares fueron similares entre ambos grupos comparativos después de un seguimiento medio de 34.7 ± 13.3 y 26 ± 21.3 meses en los grupos optimizados y no optimizados, respectivamente, partiendo de pacientes con características basales similares. Sin embargo, solo se observaron efectos adversos relevantes en el grupo no optimizado (linfoma, neumonía, reacción local grave en el sitio de la inyección y bacteriemia por *Escherichia coli*, 1 cada uno). Además, los costes medios del tratamiento con ADA fueron más bajos en el grupo optimizado que en el grupo no optimizado (6101,25 euros / paciente / año frente a 12 339,48 euros; $P < 0,01$).

Estos autores concluyen que el tratamiento optimizado con Adalimumab en pacientes con uveítis re-

fractaria por enfermedad de Behçet es efectiva, segura y coste eficaz.

Comentarios

Desde que en el 2001 Sfiakis publicase 5 casos de panuveítis por Behçet tratados con éxito con Infliximab hasta ahora, han pasado 17 años. En el 2007 se publican 3 casos de panuveítis tratados con Adalimumab, con los mismos buenos resultados. Evidentemente durante estos 17 años han salido múltiples publicaciones, entre ellas en el 2016 un ensayo clínico publicado en el NEJM: Adalimumab en pacientes con Uveítis activa no Infecciosa. El valor de este trabajo radica en que es un estudio basado en la práctica clínica de un amplio grupo de oftalmólogos, reumatólogos e internistas con una amplia experiencia con anti-TNF en general y en particular con Adalimumab en las enfermedades inflamatorias y en concreto en las uveítis donde muestran su eficacia y eficiencia en las uveítis por Behçet, y además nos ofrecen un protocolo coste-eficaz de desescalada, despejando incertidumbres en cuanto a los resultados y de que manera hacerlo.

El camino dependiendo de quien lo recorra, puede ser largo; tal vez se podría plantear en los casos de uveítis con criterios de gravedad empezar desde el principio con una inducción con anti-TNF, en este caso Adalimumab, y dejar para el mantenimiento los IS convencionales y no al revés, como es el caso de otras vasculitis.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS



Juan González Moreno
Inés Losada López

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

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CONTINUO CON BLOQUEO DE LA IL-1 EN EL DÉFICIT DE MEVALONATO KINASA: ESTUDIO MULTICÉNTRICO RETROSPECTIVO DE 13 PACIENTES ADULTOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Deshayes S, Gerogin-Lavialle S, Hot A, et al. J Rheumatol 2018-03-18

El déficit de mevalonato kinasa (MKD) es una enfermedad autoinflamatoria, rara, monogénica, autosómica recesiva, caracterizada por la aparición precoz de ataques febriles acompañados de una variedad de síntomas. Se estima que hay más de 300 pacientes con esta enfermedad en todo el mundo. Los fármacos antiinflamatorios o inmunosupresores clásicos han demostrado eficacia limitada. La fisiopatología sigue sin conocerse por completo, pero se sabe que la IL-1 juega un papel importante. En la actualidad hay dos fármacos anti-IL1 comercializados: anakinra y canakinumab. La literatura disponible respecto a su uso en MKD es limitada, por lo que se plantea este estudio en el que se describe la evolución, eficacia y tolerancia

de estos fármacos en paciente adultos franceses con MKD.

En total se incluyeron 13 pacientes con MKD mayores de 16 años. En todos los pacientes el fármaco anti IL-1 se introdujo o se continuó hasta la edad adulta.

Anakinra se utilizó en 10 pacientes, 3 de ellos alcanzaron la remisión completa, 5 remisión parcial y en 2 no se obtuvo beneficio. Pérdida de eficacia se observó en 2 pacientes (tras 3 y 5 meses respectivamente). En 6 pacientes se observaron efectos adversos: reacción en el sitio de inyección, infecciones y /o ganancia ponderal. Uno de los pacientes con infecciones respiratorias recurrentes tuvo que suspender el fármaco. El único paciente que mostró remisión completa con anakinra era portador de la mutación homocigota A148T y los dos pacientes que mostraron fracaso terapéutico eran portadores de la mutación del 631-633.

Canakinumab se utilizó en 7 pacientes. Remisión completa se observó en 3, con pérdida de eficacia posterior en un único paciente y remisión parcial en un 4. En un paciente con EPOC e infecciones respiratorias recurrentes, el fármaco se tuvo que suspender. A destacar que en 2 pacientes de los que se utilizó el fármaco, se consiguió la

remisión parcial sostenida después de haber fracasado más de 10 fármacos, incluido anakinra.

En los 4 pacientes que se trataron de forma secuencial con anakinra y posteriormente con canakinumab, este último mostró mayor, pero generalmente parcial eficacia.

Las dosis de anakinra utilizadas fueron de 100mg/día en todos los pacientes al inicio y luego en algunos fue aumentándose el intervalo terapéutico. La dosis de canakinumab fue variable, utilizándose desde 150mg/6-8 semanas hasta 300mg/4 semanas.

Este estudio muestra la eficacia del tratamiento con anti IL-1 en pacientes con MKD, pero generalmente sólo parcial o con rápida pérdida de la misma y con una respuesta a canakinumab mayor que a anakinra. La posible correlación entre genotipo y fenotipo podría ayudar a realizar un tratamiento personalizado.

Comentarios

La fortaleza del estudio es el número de pacientes que incluye, que para tratarse de una enfermedad rara, la descripción de 13 pacientes es un número nada despreciable. Las limitaciones son las diferentes pautas de tratamiento

utilizadas, lo que hace difícil la comparación entre sí, así como la ausencia de un grupo control, lo que podría minimizar el sesgo de la evolución natural de la enfermedad, que con los años va perdiendo gravedad.

En todo caso, creo que el estudio multicéntrico, que está en marcha en la actualidad podrá dilucidar más aspectos sobre la eficacia de los anti-IL1 en MKD.

TADEKINIG ALFA (IL-18BP) EN ENFERMEDAD DE STILL: ENSAYO CLÍNICO FASE 2 ABIERTO Y MULTICÉNTRICO

Gabay C, Fautrel B, Rech J et al. *Ann Rheum Dis* 2018.

La enfermedad de Still (ES) es una enfermedad inflamatoria no monogénica, de etiología desconocida, y englobada en el grupo de las enfermedades autoinflamatorias. Su tratamiento generalmente empírico mediante AINE, corticoides o inmunosupresores clásicos como el metotrexate. Recientemente está creciendo el volumen de evidencia de la eficacia de fármacos anti-IL1, con un único ensayo clínico con anakinra y varios estudios retrospectivos.

La IL-18 se ha considerado un factor proinflamatorio esencial en la patogénesis de la ES. De hecho, los niveles plasmáticos de IL-18 libre se han visto relacionados con la actividad clínica de la enfermedad. La actividad de esta IL está regulada por una proteína (IL-18BP) que la inhibe con alta afinidad. El objetivo del estudio

es comprobar la seguridad y la eficacia de tadekinig alfa, IL-18BP recombinante humana, en el tratamiento de la ES.

Para ello se lleva a cabo un ensayo clínico de fase 2 en 20 centros europeos entre marzo 2015 y julio 2016. Los pacientes incluidos debían ser mayores de edad y cumplir criterios de Yamaguchi para ES. Asimismo debían mostrar refractariedad a dosis de más de 5 mg/día de prednisona durante al menos un mes y/o al menos tres meses de metotrexate a dosis mayores de 10mg/semana.

Los pacientes se dividieron en dos grupos: los que recibían de inicio 80 mg de tadekinig alfa subcutáneo tres veces a la semana y los que recibían 160 mg (dos inyecciones subcutáneas tres veces a la semana). A las tres semanas de tratamiento se hacía una primera evaluación a raíz de la cual, y a criterio del médico evaluador, se podía aumentar la dosis de 80 a 160 mg y de 160 a 320 mg. El objetivo primario fue la seguridad (eventos adversos) y los secundarios varios "items" de eficacia clínica y de laboratorio.

Se incluyeron 23 pacientes, 10 en el grupo 1 (80 mg) y 13 en el grupo 2 (160 mg). Entre sus características principales resaltan que la mayoría presentaba síntomas articulares, que 17/23 presentaban una forma crónica de la enfermedad, que la dosis mediana previa de corticoides era de 30 mg/día y que 13 y 9 pacientes habían recibido metotrexate o algún biológico previo respectivamente. Por último, los pacientes en el grupo 2 eran más jóvenes y con menor duración de la enfermedad y menor dosis media de corticoides.

El análisis de seguridad arrojó efectos adversos principalmente

leves y en forma de infecciones de vía respiratoria alta y artralgiás, así como reacciones locales en el lugar de inyección. Observaron 3 efectos adversos graves de los cuales solo se relacionó uno con el fármaco, un caso de neuropatía óptica. Cuatro pacientes abandonaron el estudio por efectos adversos.

En cuanto al análisis de eficacia, se vio que 5/10 pacientes en el grupo 1 y 6/12 en el grupo 2 cumplían criterios de respuesta en la semana 3. En la semana 12 7/12 del grupo 2 respondieron mientras que los pacientes del grupo 1 fueron divididos entre 4 que mantuvieron la dosis de 80 mg (respondiendo 2) mientras que ninguno de los 6 pacientes a los que subieron la dosis a 160 mg respondieron. Las dosis de prednisona se pudieron reducir significativamente, especialmente en los respondedores.

Como conclusiones los autores reflejan que el tadekinig alfa es un fármaco seguro que alcanza de forma rápida una respuesta clínica en el 50% de pacientes con ES refractarios al tratamiento de primera línea, independientemente de la dosis del fármaco utilizada.

Comentarios

La principal fortaleza de este trabajo es que se trata del primer estudio en determinar si la inhibición de la IL-18 es útil para el tratamiento de la ES. Los autores demuestran, en un grupo pequeño de pacientes con ES refractaria (que incluso han estado en tratamiento con otros biológicos), que el tadekinig alfa es seguro y que tiene una eficacia discreta, si bien añaden una nueva diana terapéutica en pacientes con ES refractarios a los tratamientos habituales.

Próximos eventos:

Curso de residentes en Enfermedades Autoinflamatorias.
Málaga, noviembre de 2018.



Seminario Enfermedades Autoinmunes y
Enfermedad Tromboembólica.
Jaén, 2019 (fecha por confirmar).

Máster en Enfermedades Autoinmunes

Ahora con modalidad **integramente online**.
Fechas de preinscripción del 10 de junio al 20 de septiembre.
Orden de preinscripción vinculante

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



Con la colaboración de:

abbvie



NOVARTIS



AMGEN

