

AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Autoinmunes



REVISIONES

Un vistazo a la Enfermedad Relacionada con IgG4.

Epidemiología del Lupus Eritematoso Sistémico.

Presentación

Vigesimosexto número de la revista "Cuadernos de Autoinmunidad".

Literatura Comentada

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

- 3 Presentación**
Norberto Ortego Centeno
- REVISIÓN**
- 4 Un vistazo a la Enfermedad Relacionada con IgG4**
Inés Losada López
Juan González Moreno
- 11 Epidemiología del Lupus Eritematoso Sistémico**
Enrique de Ramón Garrido
- LITERATURA COMENTADA**
- 21 Artritis Reumatoide**
Manuel Tenorio Martín
- 23 Lupus Eritematoso Sistémico**
María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido
- 25 Síndrome Antifosfolípido**
José Luis Rodríguez García
- 27 Esclerodermia**
Norberto Ortego Centeno
Raquel Ríos Fernández
- 30 Vasculitis**
José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera
- 33 Síndrome de Sjögren**
José Antonio Vargas Hitos
Mónica Zamora Pasadas
Nuria Navarrete Navarrete
José Mario Sabio Sánchez
- 35 Nefrología**
Ana Ávila Bernabeu
Adoración Martín Gómez
- 38 Oftalmología**
Encarnación Jiménez Rodríguez
Paloma Rivera de Zea
- 39 Miopatías Inflamatorias**
Francisco Javier García Hernández
Julio Sánchez Román
- 42 Dermatología**
Ricardo Ruiz Villaverde
Daniel Sánchez Cano
- 44 Hipertensión Pulmonar**
Francisco Javier García Herández
Julio Sánchez Román
- 46 Inmunología**
Francisco Javier Muñoz Vico
- 48 Genética**
Javier Martín Ibañez
Ana María Márquez Ortiz
- 49 Sarcoidosis**
Francisco Javier García Hernández
Julio Sánchez Román
- 51 Enfermedades Autoinflamatorias**
Inés Losada López
Juan González Moreno
- 53 Enfermedades Autoinmunes en el Embarazo**
Milagros Cruz Martínez
- 54 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.

Coordinador: Norberto Ortego Centeno

Colaboradores: Ana Ávila Bernabeu, María del Mar Ayala Gutiérrez, Ana Celia Barnosi Marín, José Luis Callejas Rubio, Enrique de Ramón Garrido, Francisco Javier García Hernández, Adelina García Robles, Rocío González León, Encarnación Jiménez Rodríguez, 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, Ricardo Ruiz Villaverde, José Mario Sabio Sánchez, Daniel Sánchez Cano, Julio Sánchez Román, Manuel Tenorio Martín, José Antonio Vargas Hitos y Mónica Zamora Pasadas.



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

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

CUADERNOS DE **AUTOINMUNIDAD**

VIGESIMOQUINTO NÚMERO

Queridos amigos,

Os presentamos el número 27 de Cuadernos. Cuenta con dos artículos de fondo excelentes: uno dedicado a la enfermedad por IgG4, escrito por Juan González e Inés Losada, de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Hospital de Son Llàtzer de Palma, habituales colaboradores de la revista, y otro sobre epidemiología del Lupus, de Enrique de Ramón. Además contamos con los comentarios de la literatura reciente a cargo de los colaboradores habituales a los que se suma la Dra. Milagros Cruz, ginecóloga del Hospital Universitario San Cecilio, con gran experiencia en el campo del embarazo en mujeres con enfermedades autoinmunes.

Como siempre esperamos que sea de vuestro agrado

Un fuerte abrazo



Norberto Ortego Centeno
Coordinador de "Cuadernos de Autoinmunidad"



Inés Losada López
Juan González Moreno

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

UN VISTAZO A LA ENFERMEDAD RELACIONADA CON *IGG4*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es una entidad clínico-patológica con un amplio espectro de manifestaciones clínicas¹. A principios de este siglo se empezó a relacionar el subtipo 4 de la inmunoglobulina G (IgG4) con algunas formas de pancreatitis autoinmune². Fue en 2003 cuando un grupo japonés propuso una nueva entidad, que describió como una enfermedad autoinmune sistémica asociada a la IgG4, al describir 8 pacientes con pancreatitis autoinmune (PAI) con el mismo patrón histopatológico en otros órganos como vías biliares, mucosa gástrica, glándulas salivales o ganglios linfáticos³. Desde este momento el interés por la ER-IgG4 ha aumentado exponencialmente, reflejado en numerosas publicaciones y registros nacionales que ahondan en el conocimiento del espectro clínico, la fisiopatología y el tratamiento. El objetivo de esta revisión es realizar una puesta al día de esta entidad, con un enfoque clínico.

ETIOPATOGENIA

Si bien la ER-IgG4 es considerada una enfermedad inmunomediada, la etiopatogenia exacta no es bien conocida. En primer lugar, el papel de la IgG4, que da el nombre a la entidad, es controvertido. El subtipo 4 de la IgG es el menos frecuente de los subtipos de la IgG, comprendiendo entre el 1-4%. Tiene un papel menos conocido, con menor capacidad de activar la vía clásica del complemento, y por tanto de generar una respuesta inflamatoria efectiva comparado con el resto de los subtipos de IgG⁴. Si bien se ha relacionado a la IgG4 con actividad antiinflamatoria su potencial para generar una respuesta inflamatoria no está descartado¹.

Lo que sí que parece más claro es que el mecanismo inmunológico implicado en la patogénesis de la

ER-IgG4 parece estar mediado por una respuesta de linfocitos Th2, ya que se ha observado un aumento de las citocinas liberadas por estas células en los tejidos afectados, incluyendo las interleucinas 4, 5, 10 y 13⁵, así como la presencia de eosinofilia y niveles séricos elevados de IgE, presentes hasta en el 40% de los pacientes con ER-IgG4.

Además, otra de las características inmunológicas encontradas en la ER-IgG4 es la activación de linfocitos T reguladores⁵ lo que contrasta con otras enfermedades autoinmunes en las que la actividad de estas células está disminuida⁶. Estas células se han relacionado con una mayor expresión de factor de crecimiento transformador beta, que podría tener un papel central en la generación de fibrosis en la ER-IgG4⁷. Es precisamente esta fibrosis la principal encargada del daño tisular en la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ER-IgG4 es una enfermedad multisistémica y se ha descrito afectación de casi cualquier órgano (tabla 1)⁸. Habitualmente la presentación de la ER-IgG4 es en forma de lesiones infiltrativas pseudotumorales, de curso insidioso y sin síntomas constitucionales¹. Los síntomas van a depender del órgano afecto, y la afectación multiorgánica es frecuente (entre un 41% y un 88% de las veces según series)⁹.

Globalmente, la afectación más frecuente es la pancreatitis autoinmune, probablemente por ser la primera forma descrita². En las series de casos no seleccionados, está descrita en un 41% de los pacientes⁸. Asimismo, la afectación de glándulas salivales y lacrimales es muy frecuente y típica, variando entre un 27-29% para la afectación de parótidas y glándulas lacrimales y hasta un 52% la afectación submandibu-

lar (tumor de Küttner)⁸. Otras localizaciones frecuentemente afectadas son: ganglios linfáticos (26%), vía y vesícula biliares (7-19%), tiroides (19%), mucosa otorrinolaringológica (18%), riñón (13%), espacio retroperitoneal (13%), pulmón (12%) y aorta (9%)⁸. Además, cabe remarcar que hasta un 40% de los pacientes puede presentar algún tipo de enfermedad alérgica como asma, sinusitis o eosinofilia periférica⁸.

En 2015 se publicaron los primeros datos del registro español de ER-IgG4 que observó que en nuestro medio 47,3% de los pacientes tienen enfermedad

multiorgánica, siendo las localizaciones más frecuentes: retroperitoneo (27%), orbitas oculares (22%), glándulas salivales (16%), páncreas (16%), parótidas (15%) y glándulas lacrimales (15%)¹⁰.

La evolución es variable. Un pequeño porcentaje de pacientes va a presentar mejoría espontánea¹¹, mientras que la mayoría va a precisar tratamiento inmunosupresor. Dado que se trata de una enfermedad que tiende a formar fibrosis, cuanto más avanzada esté, mayor es el grado de irreversibilidad y de daño orgánico.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la ER-IgG4

Órgano/ tejido afecto	Nomenclatura	Clínica
Páncreas	Pancreatitis autoinmune tipo I o pancreatitis relacionada con IgG4	Ictericia, dolor abdominal, prurito, esteatorrea, debut diabético
Glándulas salivales	Parotiditis y sialoadenitis relacionadas con IgG4	Inflamación glandular, síndrome seco.
Ojo	Enfermedad ocular, dacrioadenitis, inflamación orbitaria (o seudotumor inflamatorio orbitario), miositis orbitaria e inflamación panorbitaria relacionadas con IgG4	Inflamación glandular, síndrome seco, exoftalmos, fenómenos compresivos, alteración visual.
Ganglios linfáticos	Linfadenopatía relacionada con IgG4	Adenopatías localizadas o generalizadas.
Vía y vesícula biliar	Colangitis esclerosante y colecistitis relacionadas con IgG4	Ictericia obstructiva, pérdida de peso y dolor abdominal.
Tiroides	Tiroiditis relacionada con IgG4	Hipotiroidismo, compresión.
Riñones	Enfermedad renal, nefritis tubulointersticial, glomerulonefritis membranosa y pielitis relacionadas con IgG4	Proteinuria, hematuria, síndrome nefrítico, síndrome nefrótico, daño renal, pseudotumor renal.
Retroperitoneo	Fibrosis retroperitoneal relacionada con IgG4	Dolor lumbar, edema de miembros inferiores, ureterohidronefrosis.
Pulmón	Enfermedad pulmonar relacionada con IgG4	Nódulos, infiltrados en vidrio deslustrado, lesiones alveolointersticiales, engrosamiento broncovascular, asma.
Aorta	Aortitis/periaortitis relacionada con IgG4	Diseción aórtica, muerte súbita.
Hígado	Hepatopatía relacionada con IgG4	Pseudotumor hepático, ictericia.
Pleura	Pleuritis relacionada con IgG4	Derrame o engrosamiento pleural.
Próstata	Prostatitis relacionada con IgG4	Prostatismo
Mama	Mastitis relacionada con IgG4	Tumoración mamaria, dolor.
Piel	Enfermedad cutánea relacionada con IgG4	Placas eritematosas, nódulos subcutáneos.
Mediastino	Mediastinitis relacionada con IgG4	Masa mediastínica, compresión.
Meninges	Paquimeningitis relacionada con IgG4	Cefalea, parálisis nervios craneales, alteraciones visuales, debilidad motora, pérdida de audición, mareos, déficit cognitivo.
Hipófisis	Hipofisitis relacionada con IgG4	Hipopituitarismo
Pericardio	Pericarditis relacionada con IgG4	Dolor torácico, disnea.
Sistema nervioso periférico	Neuropatía relacionada con IgG4	Polineuropatía sensitivo-motora.

DIAGNÓSTICO

El pilar principal en el que se apoya el diagnóstico de la ER-IgG4 son los hallazgos histopatológicos. De hecho, precisamente la histología es lo que ha permitido reconocer la ER-IgG4 como una entidad multiorgánica. Por otro lado, algunos hallazgos de laboratorio, las técnicas de imagen, la respuesta al tratamiento médico y un exhaustivo diagnóstico diferencial nos pueden ayudar al diagnóstico. En la actualidad existen, además, algunos criterios diagnósticos que se han utilizado en varios estudios observacionales^{12, 13} pero que, en todo caso, no han sido validados.

Histopatología

Las características histopatológicas principales de la ER-IgG4 son: un denso infiltrado linfoplasmocítico, fibrosis con patrón estoriforme y flebitis obliterativa¹². Además, en ocasiones, se pueden acompañar de un discreto o moderado infiltrado eosinofílico y de flebitis no obliterativa¹². El infiltrado inflamatorio está compuesto predominantemente por linfocitos T, aunque también hay presencia de linfocitos B, ocasionalmente organizados en centros germinales¹². La presencia de células plasmáticas es característica y en ocasiones puede predominar¹². El análisis histológico se debe acompañar de una confirmación inmunohistoquímica. Dado que en otros procesos podemos encontrar células positivas a la inmunotinción con IgG4 (tabla 2), es importante realizar un análisis cuantitativo de este tipo de células¹². El número de células positivas a IgG4 encontradas en los tejidos con ER-IgG4 oscila entre > 10 y > 200 células por campo y depende del tejido analizado¹². Ya que la distribución de estas células puede ser difusa o agrupadas en puntos de mayor concentración, a la hora del recuento celular conviene buscar estos

puntos de mayor infiltrado linfoplasmocítico para no infraestimar el recuento de células IgG4. Otra de las herramientas que se han propuesto para el diagnóstico de la enfermedad es la ratio de células plasmáticas positivas a IgG4/células plasmáticas positivas a IgG. Una ratio > 40% sería sugestiva de ER-IgG4¹⁴. Durante el simposio internacional sobre la ER-IgG4 organizado en Boston en 2011 se llevó a cabo un consenso sobre la histopatología de la enfermedad en donde se propuso la terminología histopatológica para la ER-IgG4¹², que se resume en la tabla 3.

Por otro lado, existen dos hallazgos que son extraordinarios y prácticamente descartan la ER-IgG4: la presencia de granulomas y la presencia de infiltrado neurofílico¹².

Tabla 2. Enfermedades que pueden presentar células plasmáticas positivas a IgG4

Enfermedades inflamatorias	Colangitis esclerosante primaria
	Vasculitis ANCA
	Artritis reumatoide
	Enfermedad inflamatoria intestinal
Linfomas	Gastritis autoinmune
	Principalmente de células B de bajo grado
Otras neoplasias	Pancreatobiliares
	Cavidad oral
	Aparato genitourinario
	Colon

Tabla 3. Criterios histopatológicos para la ER-IgG4 (International Consensus Criteria)

Alta sospecha de ER-IgG4 (debe cumplir los 3 criterios)	1) 2 o más criterios histopatológicos mayores ^a	Denso infiltrado linfoplasmocítico Fibrosis con patrón estoriforme Flebitis obliterativa
	2) Cuantificación de células IgG4: 10-200 células por campo según tejido ^b	
	3) Ratio células IgG4/IgG > 40% ^c	
Probable ER-IgG4^d (cualquiera de las tres situaciones)	a) Un criterio histopatológico mayor e inmunohistoquímica compatible	
Insuficiente evidencia de ER-IgG4	b) Aquellas biopsias realizadas mediante aguja fina	
	c) Enfermedad meníngea y cutánea (pocos datos publicados)	
	Casos no incluidos en los grupos anteriores	

- a. Salvo en glándula lacrimal donde un solo hallazgo es necesario, ya que suele haber ausencia de fibrosis y flebitis obliterativa.
 b. > 10 en meninges, páncreas (biopsia), conductos biliares (biopsia), hígado (biopsia) y riñón (biopsia); > 20 en pulmón (biopsia); > 30 en riñón (pieza quirúrgica) y retroperitoneo; > 50 en pulmón (pieza quirúrgica), pleura, páncreas (pieza quirúrgica), conductos biliares (pieza quirúrgica), hígado (pieza quirúrgica), aorta; > 100 en glándulas salivales y lacrimales y ganglios linfáticos; > 200 en piel.
 c. Salvo en aorta donde se considera una ratio > 50%.
 d. Apoyarían el diagnóstico datos como niveles séricos de IgG4 > 135 mg/dl o afectación de otro órgano (por técnica radiológica o por exploración física).

Laboratorio

Los hallazgos de laboratorio en la ER-IgG4 son inespecíficos. Pueden observarse elevaciones de reactantes de fase aguda en un porcentaje variable de pacientes (20-30%)⁸. Asimismo se puede observar eosinofilia periférica leve. Más característicamente suele existir hiper-gammaglobulinemia y elevación de IgE⁸. Generalmente no hay presencia de autoanticuerpos. Otros hallazgos de laboratorio van a depender de la afectación orgánica concreta. Cabe mencionar la posible utilidad de medir el nivel de plasmablastos circulantes¹⁵, tanto para el diagnóstico como para la monitorización de la actividad de la enfermedad, si bien su uso no está generalizado ni su determinación disponible en la mayoría de hospitales.

Concentraciones séricas de IgG4

Uno de los temas más discutidos es el del papel de los niveles séricos de IgG4 en el diagnóstico y monitorización de la ER-IgG4. Su elevación en plasma en pacientes con ER-IgG4 varía ampliamente dependiendo de la serie consultada (desde un 40% a un 70%)¹⁶⁻¹⁸.

Cabe destacar que en otras enfermedades se han encontrado valores de IgG4 en plasma por encima del límite alto de la normalidad (por ejemplo en otras patologías autoinmunes como artritis reumatoide, nefropatías, carcinomas o neoplasias hematológicas entre otras)¹⁹. Además, es importante conocer que en nuestro medio, un 1,2% de los adultos sin ER-IgG4 puede tener elevados los niveles de IgG4 (y hasta 4,1% si se mide el cociente IgG4/IgG total) y que su elevación está asociada a sexo masculino e inversamente relacionada con la edad²⁰.

El papel de la cuantificación de niveles de IgG4 se ha estudiado sobre todo en la PAI, en donde su función se ha centrado, principalmente, en diferenciarla del cáncer de páncreas, donde su sensibilidad y especificidad es del 76-95% y 90-97% respectivamente^{2, 17}.

Cada vez más autores investigan su papel en otras manifestaciones diferentes de la PAI. Se ha descrito que los niveles de IgG4 plasmático tienen una sensibilidad (90%) y un valor predictivo negativo (96%) alto para el diagnóstico de ER-IgG4. Sin embargo, la especificidad (60%) y el valor predictivo positivo (34%) parece insuficiente²¹. Doblar el punto de corte de las concentraciones séricas de IgG4 o utilizar el cociente IgG4/IgG podría mejorar las características globales del test.

La evidencia actual no permite sacar conclusiones sobre el papel definitivo de las concentraciones séricas de IgG4 para el diagnóstico si bien su uso en un contexto clínico apropiado, y especialmente si doblan el valor máximo normal en suero, puede ser de utilidad. Otra de las posibles funciones de la medición de las concentraciones de IgG4 en suero es la de monitorizar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. En este aspecto algunos trabajos han encontrado resultados discordantes. Por ejemplo, Khosroshahi et

al.²² encontraron que las concentraciones de IgG4 en plasma descendían tras el tratamiento con rituximab (RTX) en 10 enfermos con ER-IgG4, y que las 2 recaídas que se registraron durante el seguimiento coincidieron con aumentos séricos de IgG4, mostrando su papel en la etiopatogenia y en el pronóstico. Sin embargo, en un estudio multicéntrico japonés²³, el tratamiento con glucocorticoides únicamente normalizó las concentraciones en suero de IgG4 en 67 pacientes (36,8%) y también observaron recaídas clínicas en hasta el 10% de los pacientes con niveles de IgG4 persistentemente normales. No existe por lo tanto, y hasta la fecha, evidencia suficiente para justificar el uso de las concentraciones de IgG4 en la monitorización de la enfermedad.

Imagen

Las imágenes radiológicas en la ER-IgG4 son inespecíficas y varían según el órgano afecto. Habitualmente la enfermedad se caracteriza por presentarse en forma de masas tumefactas que muchas veces se pueden confundir con procesos neoplásicos. Otras manifestaciones se pueden observar en pulmón, riñón o vasos sanguíneos. En el pulmón las imágenes radiológicas pueden variar desde lesiones nodulares sólidas a patrones broncovasculares o alveolintersticiales (con presencia de imágenes en panal de abeja y/o vidrio deslustrado)²⁴. En los riñones se pueden encontrar lesiones nodulares hipodensas de predominio cortical o una afectación parcheada difusa²⁵. Por último, la afectación vascular en la ER-IgG4 ocurre principalmente en la aorta (tanto en su porción torácica como abdominal) y sus ramas principales, en donde la imagen característica es el engrosamiento homogéneo de la pared vascular²⁶.

Las pruebas de imagen principalmente son útiles para orientar las posibles localizaciones de la biopsia, así como para completar el diagnóstico diferencial o monitorizar la evolución. En este aspecto la PET/TC con FDG se ha posicionado como una prueba de imagen ideal para la evaluación de la ER-IgG4 ya que permite valorar la extensión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento inmunosupresor^{27, 28}. Si bien la PET/TC parece útil para el diagnóstico diferencial con algunos tumores (principalmente en la diferenciación de PAI con cáncer de páncreas), se debe interpretar con precaución en la afectación de ganglios linfáticos, pues esta técnica no se ha mostrado útil en la diferenciación de ER-IgG4 y linfomas²⁷.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la ER-IgG4 es amplio y va a depender del órgano afecto (tabla 4)²⁹. Sin lugar a duda, dada la naturaleza infiltrativa de la enfermedad y la edad habitual de debut, principalmente se deben descartar procesos neoplásicos. Por ello, muchas veces es fundamental el diagnóstico histológico. Además, es importante tener presente que varias enfermedades pueden

presentar niveles séricos elevados de IgG4 (ej. colangiocarcinoma, colangitis esclerosante, cáncer de páncreas, asma, dermatitis alérgica, enfermedad de Castleman, artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes) o presencia de células plasmáticas positivas a IgG4 en las piezas de biopsia (tabla 2). Una característica importante de la enfermedad es la respuesta al tratamiento médico inmunosupresor, principalmente corticoides³⁰.

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de la ER-IgG4

Neoplasias	Linfomas (incluyendo linfomas MALT)
	Neoplasias sólidas (dependiendo del órgano afecto)
Infecciones	Virus (VIH, CMV, EBV, VHC, VHB...)
	Bacterias (Treponema pallidum, Coxiella...)
	Micobacterias (Tuberculosis, otras micobacterias)
Enfermedades autoinmunes/ inflamatorias	Otras (parásitos, hongos)
	Sarcoidosis
	Vasculitis de vaso grande
	Vasculitis ANCA
	Enfermedad de Behçet
	Lupus eritematoso sistémico
	Síndrome de Sjögren
	Hepatitis autoinmune
Cirrosis biliar primaria	

Tabla 5. Criterios CDC

Criterios	1) Tumefacción difusa o focal o masas en uno o varios órganos	
	2) Niveles de IgG4 en suero >135 mg/dL	
	3) Evaluación histológica con: fibrosis e infiltración por linfocitos y células plasmáticas, infiltración por más de 10 células plasmáticas positivas a IgG4 por campo con un ratio de células IgG4+/IgG > 40%	
Diagnósticos	Definitivo ^a	1 + 2 + 3
	Probable	1 + 3
	Posible	1 + 2

a. Como excepción se consideran diagnósticos definitivos aquellos que cumplan los criterios diagnósticos órgano-específicos de ER-IgG4 (pancreatitis autoinmune³⁴, enfermedad de Mikulicz³⁵, enfermedad renal relacionada con IgG4³⁶)

Criterios diagnósticos

A día de hoy no existe uniformidad ni consenso en los criterios para el diagnóstico de la ER-IgG4.

Si bien en 2011 se consensuaron los criterios histopatológicos de la enfermedad (International Consensus Criteria; tabla 3) durante el primer Simposio Internacional en ER-IgG4¹², existe una tendencia a buscar criterios diagnósticos que permitan prescindir de la necesidad de realizar a todos los pacientes un estudio histológico, especialmente en aquellos con afectación orgánica de difícil acceso a la biopsia (como la aorta). Por ejemplo, un consenso japonés propone unos criterios diagnósticos (Comprehensive Diagnostic Criteria; CDC) en los que a las características histopatológicas mayores de la enfermedad se unen 2 criterios no histológicos: la presencia de tumefacción difusa o focal en uno o varios órganos y niveles séricos elevados (> 135 mg/dl) de IgG4 (tabla 5)¹³. Los criterios CDC han sido validados en una cohorte japonesa objetivando una sensibilidad de 97.9% y una especificidad del 80%³¹.

Con el fin de homogeneizar a los pacientes que se van a incluir en ensayos clínicos, algunos autores han propuesto una serie de criterios que incluyen un criterio radiológico (imagen radiológica típica de ER-IgG4) y matizan que las concentraciones de IgG4 en suero han de ser 1,5 veces mayores que el límite alto de la normalidad³².

A falta de criterios globalmente aceptados, el consenso general es que la confirmación histológica es fundamental para el diagnóstico³³.

TRATAMIENTO

El primer punto a tratar a la hora de decidir si iniciar tratamiento o no en la ER-IgG4 es el escenario clínico. Existen pacientes con afectación orgánica leve y asintomática, con un curso que puede ser benigno y autolimitado, en cuyo caso no se indicaría el inicio de tratamiento. Por otro lado existen manifestaciones asintomáticas, como puede ser alguna forma de aortitis o incluso de inflamación glandular, que se deben tratar, por el posible efecto deletéreo a largo plazo de la fibrosis típica de la enfermedad en fases avanzadas, que conlleva a su vez a una peor respuesta terapéutica. Los casos sintomáticos o con afectación orgánica grave son el motivo principal de inicio precoz de tratamiento.

Uno de los principales problemas a la hora de evaluar la eficacia a los distintos tratamientos en la ER-IgG4 es la definición de respuesta clínica. Desde la descripción de la enfermedad, se han utilizado diferentes criterios, desde criterios subjetivos, como la desaparición de síntomas o signos de la enfermedad, o radiológicos, hasta criterios de respuesta para linfoma modificados. En 2012 se propone una escala de actividad, IgG4 responder index (IgG4-RI), que incluye parámetros de actividad

clínicos, de daño orgánico, las concentraciones séricas de IgG4 y el uso de corticoides³⁷. Sin embargo, esta escala no está validada y ha sido utilizada en algún estudio aislado.

La evidencia sobre el tratamiento de la ER-IgG4 es escasa, y la mayoría proviene de estudios observacionales. Además, el mayor volumen de evidencia se extrapola de los resultados obtenidos en el tratamiento de la PAI.

Los glucocorticoides suponen el pilar básico del tratamiento de la ER-IgG4³⁸. Además de en la PAI, de donde deriva su indicación, los glucocorticoides en el resto de manifestaciones muestran tasas de eficacia de hasta el 97%³⁹. Sin embargo, existen, como en otras muchas enfermedades autoinmunes, dudas sobre la pauta de inducción, descenso de dosis y duración óptimas del tratamiento.

El régimen de glucocorticoides más extensamente utilizado es el sugerido en el consenso japonés sobre tratamiento de la PAI, en las que las dosis de inicio equivalen a 0,6mg/kg/día de prednisona o equivalente, con un descenso de dosis progresivo⁴⁰. Asimismo, se han sugerido dosis mayores (0.8-1 mg/kg/día) para tratar las manifestaciones más graves⁴¹. No obstante, y como se ha comentado anteriormente, estas recomendaciones se basan más en la experiencia de expertos que en ensayos clínicos controlados y aleatorizados.

Si bien la respuesta inicial al tratamiento esteroideo suele ser favorable, la recurrencia es frecuente. Las tasas de recurrencia clínica publicadas oscilan entre el 26% y el 92%, aumentando el riesgo con el tiempo, especialmente si se suspenden los glucocorticoides^{42, 43}. Por ello, diferentes estudios remarcan la necesidad de mantener dosis medias y altas de corticoides durante un largo periodo de tiempo, cuyos efectos deletéreos están bien descritos. Estos hechos conllevan muchas veces a la necesidad de iniciar un tratamiento “ahorrador de corticoides”.

La evidencia publicada sobre el uso de inmunosupresores como “ahorradores de corticoides” es también escasa, la mayoría recogida en casos clínicos o series de casos, y casi siempre en terapia combinada con corticoides, lo que dificulta aún más el análisis de su eficacia. El fármaco más utilizado, probablemente derivado de la experiencia en su uso en PAI o en hepatitis autoinmune, es la azatioprina^{39, 44}. Sin embargo no existen estudios que avalen su superioridad con respecto a micofenolato de mofetilo, metotrexate, ciclosporina o tacrolimus. La ciclofosfamida suele reservarse para casos con afectación orgánica grave.

Cada vez existe más evidencia de la utilidad de la depleción de células B en la ER-IgG4. Específicamente existe un incremento en el uso de rituximab en casos graves o, principalmente, como tratamiento de rescate en casos refractarios. En este sentido se publicó en 2015 un pequeño ensayo clínico abierto en el que se incluyeron 30 pacientes con ER-IgG4 para recibir rituximab en dos dosis de 1g con una tasa de respuesta del 97%. Además, la mayoría de estos pacientes no precisaron glucocorticoides. Su tasa de recurrencia fue del 23,3%

con un seguimiento de 12 meses⁴⁵. Recientemente se ha publicado la experiencia en el uso de rituximab, con diferentes esquemas de tratamiento, en una cohorte francesa de 33 pacientes, con una tasa de respuesta clínica del 93,5% y de retirada de corticoides de 51,5%. En este trabajo, en el cual la media de seguimiento fue de dos años, la tasa de recurrencia fue del 41,9%. En este sentido asociaron la posibilidad de recurrencia con una mayor actividad basal de la enfermedad (definida como un IgG4-Rl > 9) y la ausencia de tratamiento de mantenimiento⁴⁶.

Recientemente se ha publicado la experiencia con el uso de abatacept en un paciente con ER-IgG4, remarcando el posible papel de las células T como diana terapéutica⁴⁷.

A la espera de resultados de ensayos clínicos en curso y de acumular mayor nivel de evidencia, el tratamiento de la ER-IgG4 se basará principalmente en el uso de glucocorticoides asociado a un inmunosupresor clásico según gravedad (ciclofosfamida en casos más graves, y azatioprina, metotrexate o micofenolato en el resto), con rituximab como tratamiento de rescate en casos refractarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012;366:539–51.
2. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001;344:732–8.
3. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*. 2003;38:982–4.
4. Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T. Immunoglobulin G4: An odd antibody. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:469–77.
5. Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology*. 2007;45:1538–46.
6. Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, Yagi H, Hori S, Fehervari Z, et al. Foxp3+ CD25+ CD4+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunol Rev*. 2006;212:8–27.
7. Dellefsen S, Sipos B, Zhao J, Drewes AM, Klöppel G. Autoimmune pancreatitis: Expression and cellular source of profibrotic cytokines and their receptors. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:986–95.
8. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bosch X, Stone JH. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13:1203–10. 10.1016/j.autrev.2014.08.013.
9. Martínez-Valle F, Fernández-Codina A, Pinal-Fernández I, Orozco-Gálvez O, Vilardell-Tarrés M. IgG4-related disease: Evidence from six recent cohorts. *Autoimmun Rev*. 2017 Feb;16(2):168-172.
10. Fernández-Codina A, Martínez-Valle F, Pinilla B, López C, de Torres I, Solans-Laqué R, et al. IgG4-related disease: Results from a multicenter Spanish registry. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1275.9.
11. Kubota K, Iida H, Fujisawa T, Yoneda M, Inamori M, Abe Y, et

- al. Clinical factors predictive of spontaneous remission or relapse in cases of autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2007;66:1142–51.
12. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012;25:1181–92.
 13. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol.* 2012;22:21–30.
 14. Cheuk W, Chan JK. IgG4-related sclerosing disease: A critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. *Adv Anat Pathol.* 2010;17:303–32.
 15. Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, Sekigami Y, Carruthers M, Wallace ZS, et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:679–87.
 16. Sah RP, Chari ST. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23:108–13.
 17. Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1646–53.
 18. Wallace ZS. IgG4-related disease: Clinical and laboratory features in 125 patients. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2015;67:2466–75.
 19. Su Y, Sun W, Wang C, Wu X, Miao Y, Xiong H, Bai L, Dong L. Detection of serum IgG4 levels in patients with IgG4-related disease and other disorders. *PLoS One.* 2015 Apr 17;10(4):e0124233.
 20. Carballo I, Alvela L, Pérez LF, Gude F, Vidal C, Alonso M, et al. Serum Concentrations of IgG4 in the Spanish Adult Population: Relationship with Age, Gender, and Atopy. *PLoS One.* 2016 Feb 24;11(2):e0149330.
 21. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* 2014;74:14–8.
 22. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, Unizony S, Bloch DB, Stone JH. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: Lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore).* 2012;91:57–66.
 23. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2009;58:1504–7.
 24. Inoue D, Zen Y, Abo H, Gabata T, Demachi H, Kobayashi T, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology.* 2009;251:260–70.
 25. Takahashi N, Kawashima A, Fletcher JG, Chari ST. Renal involvement in patients with autoimmune pancreatitis: CT and MR imaging findings. *Radiology.* 2007;242:791–801.
 26. Inoue D, Zen Y, Abo H, Gabata T, Demachi H, Yoshikawa J, et al. Immunoglobulin G4-related periaortitis and periarteritis: CT findings in 17 patients. *Radiology.* 2011;261:625–33.
 27. Berti A1, Della-Torre E, Gallivanone F, Canevari C, Milani R, Lanzillotta M, et al. Quantitative measurement of 18F-FDG PET/CT uptake reflects the expansion of circulating plasmablasts in IgG4-related disease. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Dec 1;56(12):2084–2092.
 28. Ebbo M, Grados A, Guedj E, Gobert D, Colavolpe C, Zaidan M, et al. Usefulness of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography for staging and evaluation of treatment response in IgG4-related disease: A retrospective multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66:86–96.
 29. Perez Alamino R, Espinoza LR, Zea AH. The great mimicker: IgG4-related disease. *Clin Rheumatol.* 2013;32:1267–73.
 30. Gardner TB, Levy MJ, Takahashi N, Smyrk TC, Chari ST. Misdiagnosis of autoimmune pancreatitis: A caution to clinicians. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1620–3.
 31. Yamamoto M, Shimizu Y, Yajima H, Tabeya T, Suzuki C, Nishihiro Y, et al. Validation of the comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease in a SMART registry. *Mod Rheumatol.* 2016;26(2):310–2.
 32. Carruthers MN, Stone JH, Khosroshahi A. The latest on IgG4-RD: A rapidly emerging disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24:60–9.
 33. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol (Hoboken NJ).* 2015;67:1688–99.
 34. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol.* 2006;41(7):626–31.
 35. Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights. *J Rheum.* 2010;37:1380–5.
 36. Kawano M, Saeki T, Nakashima H, Nishi S, Yamaguchi Y, Hisano S, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2011; 15(5):615–26.
 37. Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, Khosroshahi A. Development of an IgG4-RD responder index. *Int J Rheumatol.* 2012;2012:259408.
 38. Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23:67–71.
 39. Brito-Zerón P, Kostov B, Bosch X, Acar-Denizli N, Ramos-Casals M, Stone JH. Therapeutic approach to IgG4-related disease: A systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jun;95(26):e4002.
 40. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka M. Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol.* 2010;45:471–7.
 41. Wu Q, Chang J, Chen H, Chen Y, Yang H, Fei Y, et al. Efficacy between high and medium doses of glucocorticoid therapy in remission induction of IgG4-related diseases: a preliminary randomized controlled trial. *Int J Rheum Dis.* 2017 May;20(5):639–646.
 42. Ito T, Nishimori I, Inoue N, Kawabe K, Gibo J, Arita Y, et al. Treatment for autoimmune pancreatitis: Consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol.* 2007;42(18 Suppl):50–8.
 43. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2009;58:1504–7.
 44. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czakó L, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: A multicentre, international analysis. *Gut.* 2013;62:1771–6.
 45. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA, et al. Rituximab for IgG4-related disease: A prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1171–7.
 46. Ebbo M, Grados A, Samson M, Groh M, Loundou A, Rigolet A, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One.* 2017 Sep 15;12(9):e0183844.
 47. Yamamoto M, Takahashi H, Takano K, Shimizu Y, Sakurai N, Suzuki C, et al. Efficacy of abatacept for IgG4-related disease over 8 months. *Ann Rheum Dis.* 2016 Aug;75(8):1576–8.



Enrique de Ramón Garrido

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

EPIDEMIOLOGÍA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica de causa desconocida, para la que no se dispone de tratamiento curativo en la actualidad^{1,2}. Afecta especialmente a mujeres en los años fértiles de la vida. El diagnóstico del LES puede demorarse durante años, lo que puede relacionarse con su desarrollo insidioso, aunque en ocasiones (15%) tiene un curso agudo-subagudo de semanas de duración³. Un porcentaje mayoritario de pacientes tienen un curso crónico activo (40-58%) o recurrente remitente (26-35%) y solo una minoría (16-25%-34%) sigue un curso quiescente que no requiere tratamiento antiinflamatorio^{4,6}. Uno de los resultados de la enfermedad a considerar en el LES es el daño orgánico irreversible de los distintos órganos y sistemas corporales, hecho que se produce en la mayoría de los pacientes, que se acumula con el paso del tiempo, y que puede derivar de la actividad de la enfermedad o del tratamiento utilizado^{7,8}. El daño acumulado es el principal factor predictor de mortalidad en el LES y es más frecuente en varones, de mayor edad, de origen afro-caribeño o indo-asiático, con enfermedad más activa y prolongada, afectación renal o neuropsiquiátrica y que han recibido tratamiento con glucocorticoides, ciclofosfamida o azatioprina; en aquellos que recibieron HCQ podría haber un efecto protector^{8,9}. La mejora de la supervivencia en el LES enfoca la atención de los pacientes hacia otras variables resultado de la enfermedad que pueden ser de interés¹⁰. La calidad de vida relacionada con la salud, en sus aspectos físico y mental, está disminuida en pacientes con LES, tanto medida con escalas genéricas como específicas de la enfermedad. La situación en el LES es comparable

a lo que se observa en otras enfermedades crónicas (EC), tales como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la artritis reumatoide, la hipertensión arterial sistémica, la insuficiencia cardiaca congestiva, la diabetes mellitus o el infarto de miocardio¹¹⁻¹³. Los pacientes con LES pueden ser atendidos por médicos especialistas en su enfermedad, pero hasta el 45% de ellos son seguidos por médicos sin una formación específica para el LES¹⁴. Por otra parte, el LES conlleva discapacidad, tanto en las actividades obligatorias como discrecionales de la vida de los pacientes, lo que influye en su bienestar psicológico¹⁵ y supone dificultades laborales, con mayores posibilidades de desempleo¹⁶⁻¹⁹, así como otros problemas personales que solo pueden detectarse con instrumentos de medida de salud valorada desde la perspectiva del paciente, y que incluyen el dolor, la astenia, o las dificultades escolares y laborales^{20,21}. Como es natural, los costes de la enfermedad se relacionan con la atención médica, los tratamientos farmacológicos y los ingresos hospitalarios, siendo mayores en las situaciones de actividad más grave²²⁻²⁴. Este coste económico de la enfermedad es considerable, tanto en USA como en Europa y Asia²¹⁻²⁷, siendo los brotes de actividad, y la afectación renal y de otros órganos y sistemas, los principales factores determinantes de los costes directos de la enfermedad^{22,23,26,27}.

Como se ha comentado, el LES debe ser incluido entre las EC, procesos que se caracterizan por tener una etiología incierta, múltiples factores de riesgo, largos periodos de latencia, curso prolongado, no ser contagiosas, producir invalidez o incapacidad y ser incurables²⁸. En su conjunto, las enfermedades articulares y músculoesqueléticas fueron la principal causa de incapacidad en USA alrededor de los 65 años de edad²⁹;

esta situación parece ser similar en España³⁰. En consecuencia, en el caso del LES, como en otras enfermedades, los Servicios de Salud Pública deben proveer medios para prevenir las enfermedades, y si se han presentado, garantizar los cuidados necesarios a los pacientes, lo que requiere, en un primer paso, el conocimiento adecuado de su incidencia y prevalencia, sus efectos sobre la actividad de los sujetos, sus costos y la eficacia de las medidas de prevención y control²⁸.

INTERÉS DE LA EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Como término médico de encabezamiento en el tesaurus de Pubmed, la epidemiología se refiere a las causas, frecuencia y características evolutivas de los brotes de enfermedades que afectan a las poblaciones humanas; incluye las interrelaciones del huésped, los agentes y el entorno, relacionados con la distribución y control de las enfermedades. Como subencabezamiento, la epidemiología se refiere a la distribución de las enfermedades, factores que las producen y sus atributos en poblaciones bien definidas; incluye la incidencia, frecuencia, prevalencia, brotes endémicos y epidémicos, así como las estimaciones de morbilidad en áreas geográficas y poblaciones especificadas. Los estudios epidemiológicos son estudios observacionales y descriptivos que aportan conocimiento sobre la carga de enfermedad en la población general y tienen como uno de sus objetivos describir la frecuencia de las enfermedades. Estos estudios permiten hacer comparaciones entre poblaciones, o entre distintos momentos en una misma población, y generar así hipótesis sobre las causas de la enfermedad y de las diferencias en la frecuencia de los procesos que estudia. Los estudios epidemiológicos son de un gran interés no solo para profesionales sanitarios, sino también para los gestores y financiadores de la sanidad. Estos estudios ayudan a los financiadores de la sanidad, ya sea administraciones públicas o empresas de seguros, para medir la importancia sociosanitaria de las enfermedades y contribuir a una correcta planificación sanitaria y estimar los gastos que suponen las intervenciones terapéuticas y su inclusión en el mercado. En el caso de las enfermedades autoinmunes, la geoepidemiología permite comparar los datos epidemiológicos de los procesos a través de las distintas regiones geográficas y poblaciones, para identificar los factores causales, genéticos, medioambientales y socioeconómicos, implicados en su desarrollo, así como la importancia que puede tener cada uno de ellos, ubicando en su lugar fisiopatológico las piezas del mosaico que es la autoinmunidad³¹⁻³³.

IMPORTANCIA DE LA METODOLOGÍA DE LOS ESTUDIOS PARA HACER ESTIMACIONES O COMPARACIONES Y ESTABLECER FACTORES DETERMINANTES DE LA ENFERMEDAD

Al igual que en otras enfermedades autoinmunes³⁴, las cifras de incidencia y prevalencia del LES que se han observado en los diferentes estudios, varían en un margen ciertamente amplio³¹. Los factores que determinan estas diferencias incluyen aspectos relativos a las características sociodemográficas de la muestra estudiada, como el momento histórico, región geográfica, raza, etnia, características genéticas y ascendencia, con sus múltiples posibilidades clasificatorias³⁵, edad, sexo, situación socioeconómica y asistencial, etc., así como otros factores relacionados con la metodología empleada en los estudios, tales como la aproximación poblacional ó utilización de cohortes más restringidas en el estudio, las fuentes de obtención de los casos, criterios diagnósticos utilizados, tipo de encuesta y forma de obtención de los datos, situación de acceso y estructura de los censos poblacionales, metodología estadística, notificación de los resultados como tasas crudas, estratificadas o ajustadas, etc.^{31,32,36} (Tabla 1).

FRECUENCIA DEL LES EN EL MUNDO

Hasta el momento, los estudios epidemiológicos que han evaluado la frecuencia del LES se han desarrollado en múltiples regiones y países. En la tabla 2 y las figuras 1, 2 y 3, se resumen las localizaciones geográficas de todos aquellos lugares en los que se han llevado a cabo estudios de incidencia y prevalencia de LES en el mundo^{35,41-44}. En general, en todos ellos se han utilizado, para la definición de los casos, los criterios de clasificación revisados, establecidos en 1982, por la ACR³⁸, y actualizados posteriormente por el Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the ACR a solicitud del Dr. Eng Tan, que recomendó modificar el anterior criterio número 10, inmunológico, lo que fue aprobado por el Council on Research and the Board of Directors y publicado en 1997³⁹. Aunque los criterios de clasificación SLICC pudieran tener mejores resultados en la práctica clínica⁴⁰, solo muy recientemente se han utilizado para llevar a cabo estudios de prevalencia en el LES⁴¹.

Tabla 1. Factores determinantes de las diferentes frecuencias del LES obtenidas en las distintas publicaciones

Aspectos heredados, demográficos, sociales, económicos, culturales y temporales*
Edad.
Sexo.
Etnia**/Raza.
Ascendencia**
Región geográfica.
Infecciones locales.
Tóxicos ambientales.
Situación socioeconómica.
Situación cultural.
Entorno psicosocial.
Tipo de asistencia sanitaria.
Periodo histórico con los cambios correspondientes.
Aspectos metodológicos
Tipo estudio epidemiológico: Series de casos, corte transversal, cohortes de seguimiento, investigación comunitaria.
Ambito de los estudios: número de centros y regiones.
Dirección de los estudios: retrospectivos, corte transversal, prospectivos.
Criterios de clasificación del LES aceptados.
Fuente de obtención de casos: registros hospitalarios, otros registros de salud, iniciativas de sociedades u organizaciones científicas o de pacientes, registros administrativos comunitarios-poblacionales, oficiales o privados, tipo de muestreo.
Instrumentalización de obtención de los datos: profesionales sanitarios, pacientes, acceso en la red, instrumentos de cribaje.
Estimaciones puntuales, de periodo, crudas, estratificadas (específicas), factores de estandarización o ajuste, población de referencia, utilización de métodos de captura-recaptura.

*Actualmente la Etnia se considera un constructo multidimensional que incluye la raza, características genéticas, ascendencia, aspectos geográficos, culturales y sociales, compartidos por una población. No solo determinan la frecuencia de presentación del LES, sino también sus características clínicas y pronósticas³⁷.

Por otra parte, hace más de una década se publicó la primera revisión sistemática sobre la frecuencia del LES en el mundo⁴² y muy recientemente se han publicado dos revisiones sistemáticas que nos han aproximado al conocimiento de la situación tal como la conocemos en la actualidad⁴³⁻⁴⁵. Además, en dos recientes revisiones en profundidad se añaden algunas otras publicaciones sobre la frecuencia del LES en otros lugares^{35,46}.

Existe un amplia variabilidad en la incidencia y prevalencia del LES en todo el mundo^{35,41,43-45} (figuras 1, 2 y 3). Como se ha indicado, las diferentes características de los pacientes, tales como edad, sexo, situación social, áreas geográficas, etnia y raza, exposiciones medioambientales o periodos históricos justifican tan amplia variedad de las cifras registradas en la literatura. La incidencia de LES en las distintas áreas geográficas mundiales han oscilado entre los 0.3 y 23.7/100.000 personas-año, como datos crudos. Por su parte, la prevalencia de LES en las distintas áreas geográficas del mundo ha oscilado entre 6.5 y 241.0/100.000 habitantes, también como datos crudos^{35,41,43-45}. Las mayores cifras de incidencia y prevalencia se han registrado en América del norte y las menores en África y Australia⁴⁴.

Lo que se observa en los distintos estudios epidemiológicos es que la enfermedad es más frecuente en sujetos de raza negra y otras razas distintas a la blanca. Esto se ha visto en USA y el Reino Unido, que muestran incidencias entre 5 y 9 veces y prevalencias entre 5 y 10 veces superiores de LES en afro-caribeños, así como aumentos de incidencia de 1.2 a 6 veces y de prevalencia de 2 a 2.4 veces en individuos del sur de Asia, comparados con las poblaciones de raza blanca³⁵. Cuando se analiza, no solo el área geográfica donde se desarrolla un estudio, si no también los diferentes subgrupos étnicos que se incluyen, puede observarse que los sujetos de origen afro-caribeño pueden llegar a mostrar incidencias y prevalencias muy elevadas (31.5 y 518/100.000, respectivamente), seguidos de aquellos de origen asiático y etnia india (incidencia de 9.9 y prevalencia de 193/100.000)⁴⁷. Por otra parte, aunque la información es todavía escasa, los datos más actuales indican que incluso la frecuencia de LES en África podría ser alta⁴⁸. Al valorar esta información debe recordarse que los países más próximos al ecuador reciben más radiaciones ultravioleta, lo que puede ser un factor activador del LES⁴⁹. Esta hipótesis latitudinal se ha planteado también en el caso de la esclerosis múltiple^{50,51}. Además, los individuos de razas negra, y del este y sur de Asia e hispanos con LES, desarrollan una enfermedad más grave con mayor número de manifestaciones y acumulan lesión por su LES con más rapidez³⁵.

En todas las naciones en las que se ha registrado, el LES predomina en el sexo femenino, con independencia de la edad o de la etnia^{35,41,43-45}. En ambos sexos, la frecuencia se relaciona con la edad, de forma que existe un pico en la incidencia del LES en sujetos adultos de mediana edad, que es más tardío en varones que en mujeres⁴⁴. Aunque el LES se considera una enfermedad propia de la edad reproductora femenina, lo que se ha observado en mujeres de raza negra en USA, este patrón es diferente en otras poblaciones, que pueden presentar tasas de incidencia específicas a edades superiores a los 40 años⁵². Por otra parte, parece haber una cierta tendencia al aumento de la prevalencia del LES en los últimos 20 años, lo que no está claro que suceda en el caso de la incidencia^{35,44} (figuras 4 y 5).

Figura 1. Estudios epidemiológicos sobre incidencia y prevalencia del lupus eritematoso sistémico en las diferentes poblaciones o países del mundo (tomado de Lewis MJ and Jawad AS³⁵).

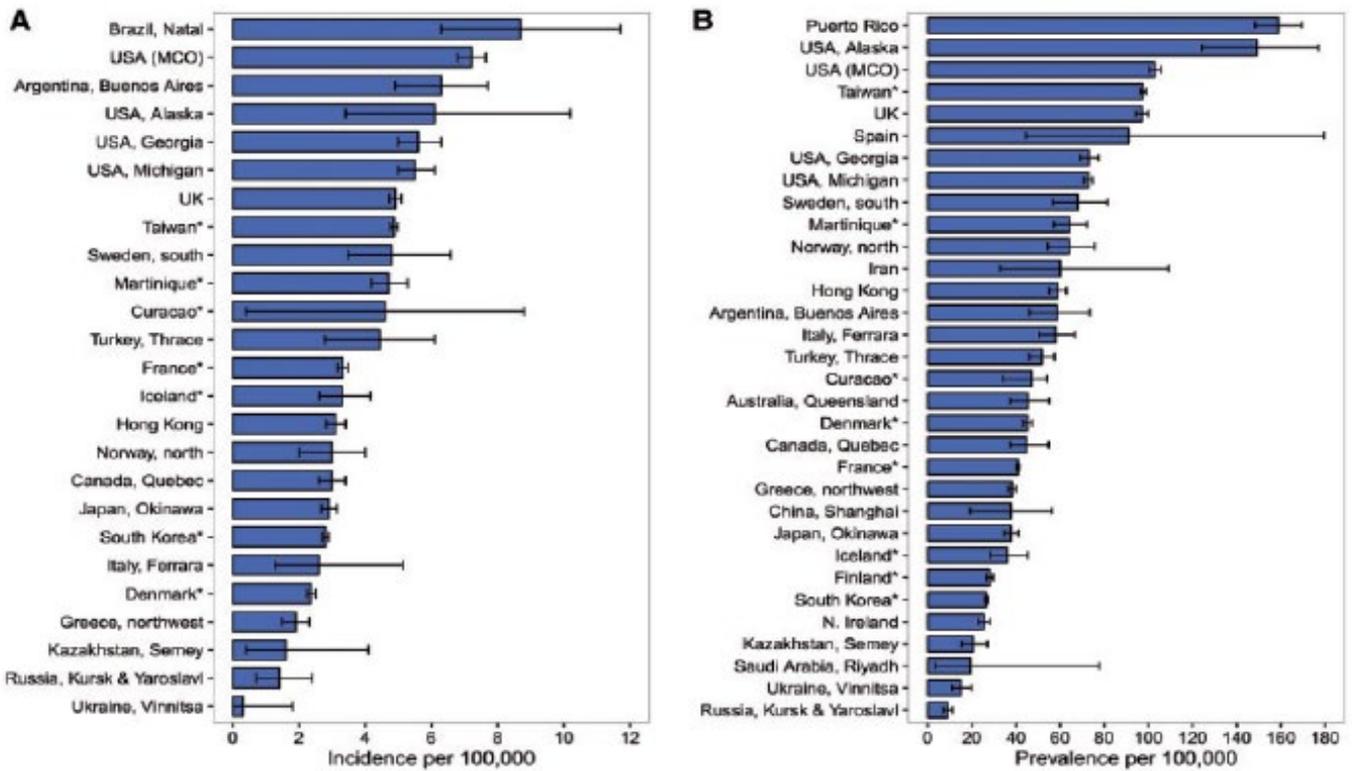


Figura 2. Estimadores de las tasas de incidencia/100.000 habitantes-año en los diferentes países del mundo (<http://www.viamadridtv.es/wp-content/uploads/2017/12/mapa-mundi.gif>)^{35, 41-45}.

*Se incluyen tanto tasas crudas como las estandarizadas.



Figura 3. Estimadores de las tasas de prevalencia/100.000 habitantes en los diferentes países del mundo (<http://www.viamadridtv.es/wp-content/uploads/2017/12/mapa-mundi.gif>)^{35, 41-45}.

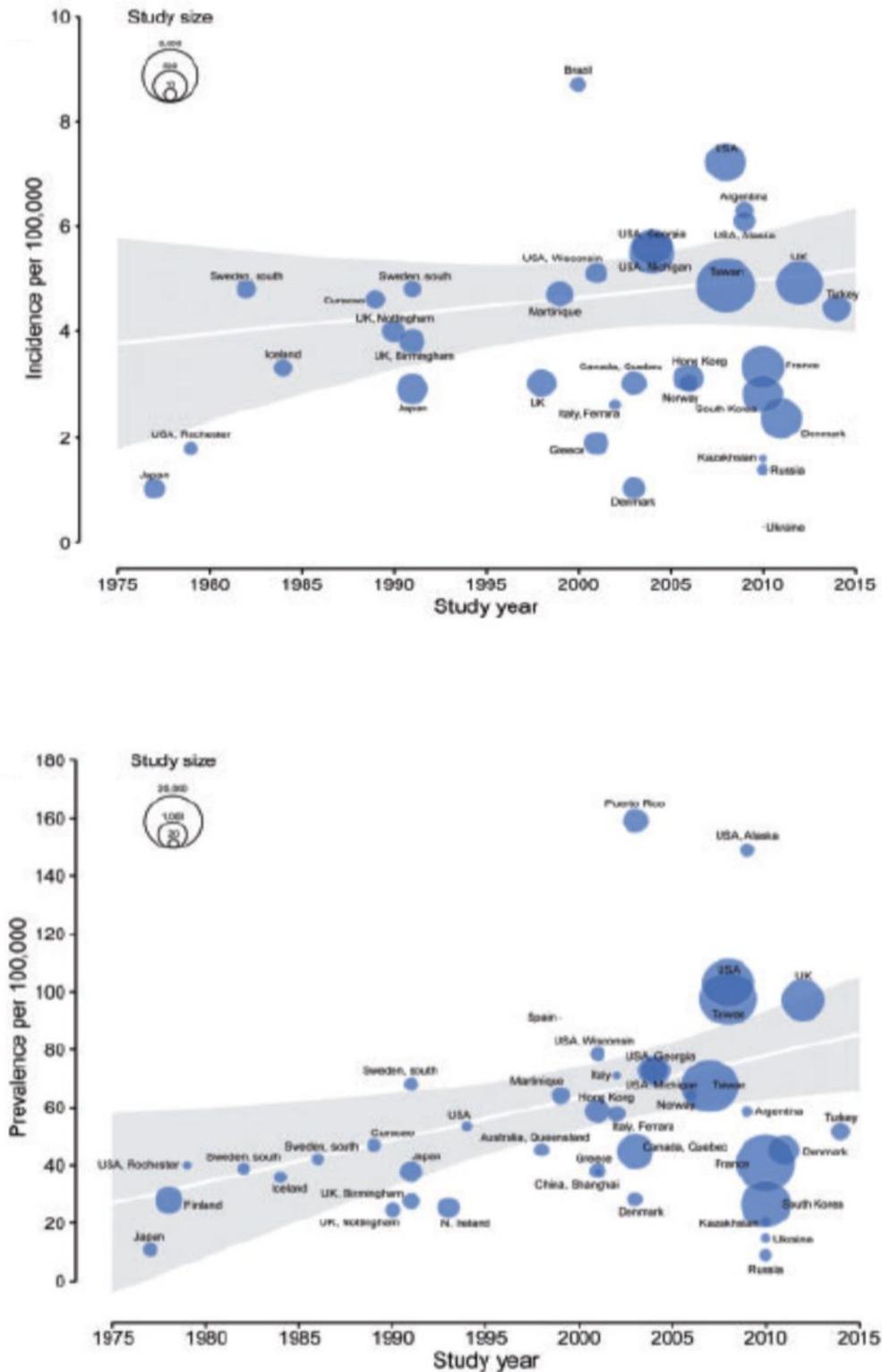
*Se incluyen tanto las tasas crudas como las estandarizadas.



Tabla 2. Localizaciones geográficas mundiales en las que se ha descrito la frecuencia de Lupus Eritematoso Sistémico^{30, 35, 41-44, 61}

Continente	Región/País			
Europa	Alemania Creta Dinamarca España	Estonia Finlandia Francia Grecia	Irlanda Islandia Italia Noruega Reino Unido	Rusia Suecia Turquía Ucrania
América	Argentina Barbados Brasil Canadá	Cuba Curaçao Martinica Mexico	Perú Puerto Rico USA Venezuela	
Asia	Arabia Saudí China continental	Corea del Sur Emiratos Arabes India	Irán Japón Kazajisan	Pakistán Taiwan
Asia-Pacífico	Australia	Malaysia	Nueva Zelanda	
Africa	Zimbabwe			

Figura 4 y 5. Gráficos de burbujas donde se representan las cifras de incidencia de lupus eritematoso sistémico en las diferentes poblaciones o países del mundo en los últimos 30 años. El diámetro de los círculos representa el tamaño muestral de los estudios. En blanco se representa la recta de regresión y los límites en gris corresponden a sus intervalos de confianza al 95%, mostrando estabilidad de la frecuencia con el paso del tiempo (tomado de Lewis MJ and Jawad AS³⁵).



Este aumento en la prevalencia se puede explicar también por la mejoría en el diagnóstico, una mayor atención al problema y la mejoría en la supervivencia de los pacientes⁵³. Es decir, como ya se ha indicado, las estimaciones de las variaciones regionales pueden deberse a otros muchos factores^{41,43-45}.

En resumen, se pueden extraer cinco conclusiones de las revisiones sistemáticas recientes sobre la frecuencia del LES: existe una amplia variabilidad en las diferentes regiones geográficas, hay un predominio de la enfermedad en mujeres, con un pico de incidencia en adultos de mediana edad, algo más tardío en varones, la mayor frecuencia se presenta en la raza negra y la menor en la raza caucásica, con registros intermedios para asiáticos e hispanos, y parece haber una mayor frecuencia de esta enfermedad en los últimos 20 años⁴⁴.

Hasta el momento, en relación con la frecuencia del LES en España, solo se han publicado dos estudios en revistas indexadas⁵⁴⁻⁵⁸ y una monografía de la Sociedad Española de Reumatología, relativa a diferentes enfermedades reumatológicas, entre las que se encontraba el LES^{30,59}. Los resultados de otro estudio, de la misma iniciativa que el anterior, se han comunicado recientemente como abstract⁶⁰⁻⁶². Muy recientemente, se ha comunicado a través de twitter la próxima disponibilidad de los datos de un estudio de prevalencia de todas las enfermedades autoinmunes que se ha desarrollado, sin restricción de especialidades, en los centros de atención primaria y hospitalarios de Cataluña.

El estudio EPISER 2000 fue un estudio multicéntrico, de corte transversal, desarrollado mediante un encuesta poblacional a 2.998 sujetos mayores de 20 años de edad, seleccionados mediante muestreo bietápico, aleatorio y estratificado por edad y sexo, de los padrones de 20 municipios españoles. Se realizaron al final 2.192 entrevistas. Tenía múltiples objetivos, entre ellos estimar la prevalencia de LES en España. No obstante, el cálculo del tamaño muestral se hizo sobre la base de la prevalencia estimada para la artritis reumatoide; los autores comentan que si se hubiese calculado dicho tamaño muestral para el caso del LES, la muestra necesaria habría sido de 35.000 sujetos, por lo que el tamaño muestral del estudio fue inadecuado para estimar la prevalencia del LES en España^{30,58}. Los autores también comentan que el estudio sí que permitía valorar el cuestionario de cribaje de LES en la población española^{30,63}. Por otra parte, el reclutamiento de los sujetos se realizó mediante llamadas telefónicas y cartas informativas, con posterior contacto personal por parte de un reumatólogo que realizó una valoración clínica predeterminada^{30,58,59}. Este procedimiento fue similar en el estudio EPISER 2016, participando en este caso 4.753 sujetos de 78 municipios de 17 comunidades autónomas⁵⁹⁻⁶¹. En este segundo estudio, para el diagnóstico de LES se utilizaron los criterios ACR82³⁷, como se hizo en el primero, pero también los criterios SLICC12⁶⁴, que tienen mayor sensibilidad, aunque a costa de una menor especificidad, pero también menor índice de mala clasificación en la definición de los casos^{65,66}. Los resultados del estudio EPISER 2000 mostraron una tasa de prevalencia

cruda de LES de 91/100.000 habitantes, con un intervalo de confianza al 95% (IC95) de 30-390/100.000 habitantes. Los resultados del estudio EPISER 2016 muestran una tasa de prevalencia cruda de LES de 200/100.000 habitantes, con un IC95% de 100-400/100.000 habitantes⁶¹. Puede plantearse que, con independencia del valor de las estimaciones puntuales, los márgenes de los intervalos son demasiado amplios, por lo que puede concluirse, como indican los autores, que sería razonable utilizar otro diseño para estimar la prevalencia de enfermedades tan poco frecuentes en la población general como es el caso del LES (Tabla 3).

Los otros dos estudios sobre frecuencia del LES en España se han llevado a cabo en la zona norte del País, en Asturias^{53,54} y Lugo⁵⁵⁻⁵⁷, en la primera década de este milenio. Ambos estudios se desarrollaron en centros de referencia hospitalaria, que consideraron incluían a toda la población general de cada una de las provincias y su diseño fue retrospectivo y de corte transversal. En ambos estudios toda la población era caucásica y se aplicaron los criterios ACR82³⁷ para la clasificación de los pacientes como afectados de LES. En el estudio de Asturias, un 88% de los casos fueron mujeres y un 12%, hombres, cifras similares al 85% y 15% del estudio de Lugo. Este estudio de Asturias incluyó pacientes de todas las edades y se publicó en dos revistas diferentes, incidiendo el segundo en sus características clínicas y serológicas. Ambas publicaciones refieren tasas crudas de incidencia, 2.15/100.000 habitantes, con un IC95% de 1.76-2.54/100.000 habitantes (tasa global del periodo entre 1998 y 2001) y 1.86/100.000 habitantes, con un IC95% de 1.05-2.68/100.000 habitantes (año 2003), respectivamente, prácticamente iguales. El pico de incidencia de edad en mujeres y hombres fue diferente, en la treintena para las primeras y la cuarentena para los segundos. La tasa cruda de prevalencia fue de 34,1/100.000 habitantes, con un IC95% de 30,6-37,6/100.000 habitantes, en el año 2002 y 31.66/100.000 habitantes, con un IC95% de 28.30-35.03/100.000 habitantes, en el año 2003 (Tabla 3)^{53,54}. El estudio de Lugo, que también se publicó en tres revistas diferentes, incidiendo en las distintas características de la enfermedad en relación con el sexo y la edad de presentación, estimó una tasa global de incidencia de 3.6/100.000 habitantes, con un IC95% de 3.0-4.2/100.000 habitantes; la tasa de incidencia específica para las mujeres fue de 5.9/100.000 habitantes, con un IC95% de 4.9-7.0/100.000 habitantes y para los hombres de 1.1/100.000 habitantes, con un IC95% de 0.7-1.7/100.000 habitantes. También en este caso el pico de incidencia de edad en mujeres y hombres fue diferente, en la treintena para las primeras y la cuarentena para los segundos. La tasa global de prevalencia, ajustada por edad, en el año 2006, fue de 17.5/100.000 habitantes, con un IC95% de 12.6-24.1/100.000 habitantes; la tasa de prevalencia, ajustada por edad, específica para las mujeres fue de 29.2/100.000 habitantes, con un IC95% de 20.0-40.7/100.000 habitantes y para los hombres de 5.8/100.000 habitantes, con un IC95% de 2.0-12.0/100.000 habitantes, respectivamente (Tabla 3)⁵⁵⁻⁵⁷.

Tabla 3. Estudios de incidencia y prevalencia del Lupus Eritematoso Sistémico en España.

Referencia	Año de publicación	Periodo del estudio	Ambito geográfico (Provincia/Región)	Fuente de los casos	Tipo de estudio	Raza	Edad muestra	Número de casos	Criterios de LES	Mujer/Hombre (%)	Incidencia /100.000 (IC 95%)	Prevalencia /100.000 (IC 95%)*	Pico de incidencia de edad al diagnóstico en años, mujeres/hombres
Episer2000 ³⁰	2001	1998/1999	España	Muestreo aleatorio poblacional multicéntrico	Corte transversal/prevalencia puntual	NE	> 20 años	2	ACR82	100/0	NE	91 (30-390)	NE
Episer2016 ⁶¹	2017	2016	España	Muestreo aleatorio poblacional multicéntrico	Corte transversal/prevalencia puntual	NE	> 20 años	NE	ACR1982 SLICC2012	NE	NE	200 (100-400)	NE
López ⁵³	2003	1998/2002	Asturias España-Norte	Centro de referencia	Corte transversal/prevalencia puntual	Caucásica	Todas las edades	367	ACR1982	88,3/11,7	2.15 (1.76-2.54)*	34,1 (30,6-37,6)* ^β	29-35/36-49
Gómez ⁵⁴	2006	2003	Asturias España-Norte	Centro de referencia	Corte transversal/prevalencia puntual	Caucásica	Todas las edades	363	ACR1982	87/13	1.86 (1.05–2.68)*	31.66 (28.30–35.03)*	36.6±15.4/47.8±16.5
Alonso ⁵⁵⁻⁵⁷	2011, 2012, 2014	1987-2006	Lugo España-Noroeste	Centro de referencia	Corte transversal/prevalencia puntual	Caucásica	≥ 15 años	150	ACR1982	84.7/15.3	Global 3.6 (3.0-4.2)* Mujeres 5.9 (4.9-7.0)** Hombres 1.1 (0.7-1.7)**	Global 17.5 (12.6-24.1)*** Mujeres 29.2 (20.0-40.7)*** Hombres 5.8 (2.0-12.0)*** ^δ	20-39/40-49 y 70-79

* Tasas crudas; ** Tasas específicas por sexo; *** Tasas ajustadas por edad de la población europea; ^α periodo 1998-2002; ^β año 2002; ^γ estos dos estudios corresponden a la misma área geográfica y fuente de los casos. ^δ año 2006

En resumen, los estudios epidemiológicos de frecuencia y características del LES desarrollados en España son escasos. Los estudios EPISER, aunque de ámbito nacional y con una buena calidad metodológica, lo que es importante, no tienen el tamaño muestral adecuado para estimar con precisión la incidencia y prevalencia del LES en nuestro País. Por otra parte, los dos estudios provinciales mencionados no representan adecuadamente a la población española en su conjunto y el tiempo transcurrido desde su realización haría necesaria su actualización. Las conclusiones finales de estos estudios no permiten concretar si nuestro País presenta una frecuencia de LES similar a las de otras regiones geográficas de similares características a la nuestras. Por último, el diseño del estudio epidemiológico desarrollado en Cataluña es prometedor, en la medida que aportará datos poblacionales de centros sanitarios comunitarios y hospitalarios, con una metodología de obtención de la información común.

BIBLIOGRAFÍA

- D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007;369:587-96.
- Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358:929-939.
- Bertoli AM, Vilá LM, Reveille JD, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA) LIII: disease expression and outcome in acute onset lupus. *Ann Rheum Dis* 2008;67:500-4.
- Barr SG, Zonana-nacach A, Magder LS, et al. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:2682-8.
- Nikpour M, Urowitz MB, Ibañez D, et al. Frequency and determinants of flare and persistently active disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;61:1152-8.
- Zen M, Bassi N, Nalotto L, et al. Disease activity patterns in a monocentric cohort of SLE patients: a seven-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:856-63.
- Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30:1955-9.
- Fessler BJ, Alarcón GS, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum* 2005;52:1473-80.
- Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:352-61.
- Strand V, Gladman D, Isenberg D, et al. Endpoints: consensus recommendations from OMERACT IV. Outcome measures in rheumatology. *Lupus* 2000;9:322-7.
- McElhone K, Abbott J, Teh LS. A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:633-43.
- Thumboo J, Strand V. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: an update. *Ann Acad Med Singapore*. 2007;36:115-22.
- Jolly M, Pickard AS, Block JA, et al. Disease-specific patient reported outcome tools for systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:56-65.
- 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.
- Katz P, Morris A, Trupin L, et al. Disability in valued life activities among individuals with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;59:465-73.
- Yelin E, Trupin L, Katz P, Criswell L, Yazdany J, Gillis J, et al. Work dynamics among persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;57:5663.
- Scofield L, Reinlib L, Alarcón GS, et al. Employment and disability issues in systemic lupus erythematosus: a review. *Arthritis Rheum* 2008;59:1475-9.
- Yelin E, Tonner C, Trupin L, et al. Longitudinal study of the impact of incident organ manifestations and increased disease activity on work loss among persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2012;64:169-75.
- Drenkard C, Bao G, Dennis G, et al. The burden of systemic lupus erythematosus on employment and work productivity: Data from a large cohort in the Southeastern United States. *Arthritis Care Res* 2013 [Epub ahead of print].
- Robinson D Jr, Aguilar D, Schoenwetter M, et al. Impact of systemic lupus erythematosus on health, family, and work: the patient perspective. *Arthritis Care Res* 2010;62:266-73.
- Meacock R, Dale N, Harrison MJ. The humanistic and economic burden of systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Pharmacoeconomics* 2013;31:49-61.
- Garris C, Jhingran P, Bass D, et al. Healthcare utilization and cost of systemic lupus erythematosus in a US managed care health plan. *J Med Econ* 2013;16:66777.
- Doria A, Amoura Z, Cervera R, et al. Annual direct medical cost of active systemic lupus erythematosus in five European countries. *Ann Rheum Dis* 2014;73:154-60.
- Cervera R, Doria A, Amoura Z, Khamashta M, Schneider M, Guillemín F, et al. Patterns of systemic lupus erythematosus expression in Europe. *Autoimmun Rev* 2014;13:6219.
- Slawsky KA, Fernandes AW, Fufeld L, et al. A structured literature review of the direct costs of adult systemic lupus erythematosus in the US. *Arthritis Care Res* 2011;63:1224-32.
- Khamashta M, Bruce I, Gordon C, et al. The cost of care of systemic lupus erythematosus (SLE) in the UK: annual direct costs for adult SLE patients with active autoantibody-positive disease. *Lupus* 2014;23:273-83.
- Chiu YM, Chuang MT, Lang HC. Medical costs incurred by organ damage caused by active disease, comorbidities and side effect of treatments in systemic lupus erythematosus patients: a Taiwan nationwide populationbased study. *Rheumatol Int* 2016;36:150714.
- Taylor WR, Marcks JS, Livengood JR, Koplan JP. Current issues and challenges in chronic disease control. In: *Chronic disease epidemiology and control*. Brownson RC, Remington PL, Davis JR, eds. Washington: American Public Health Association 1993; 1-18.
- McNeil JM. Americans with disabilities: 1997. Current population reports (March 2001). Washington (DC): US Bureau of the Census; 2001 Feb:70-73.
- Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPISER: Prevalencia de las enfermedades reumáticas en la población española. Madrid: Ed. Merck, Sharp & Dohme, España, 2001.
- Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*

- 2010;9:A277-87.
32. Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Defining and analyzing geoepidemiology and human autoimmunity. *J Autoimmun* 2010;34:J168-J177.
 33. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Kostov B, Sisó-Almirall A, Bosch X, Buss D, et al. Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2015;14:670-9.
 34. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun* 2009;33:197-207.
 35. <https://goo.gl/paCnNL> (fecha de acceso:28/01/2019).
 36. Lewis MJ, Jawad AS. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(suppl_1):i67-i77.
 37. Alarcón GS. Of ethnicity, race and lupus. *Lupus* 2001;10:594-6.
 38. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.
 39. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725-34.
 40. Inês L, Silva C, Galindo M, López-Longo FJ, Terroso G, Romão VC, et al. Classification of systemic lupus erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics versus American College of Rheumatology criteria. A comparative study of 2,055 patients from a real-life, international systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:1180-5.
 41. Izmirly PM, Wan I, Sahl S, Buyon JP, Belmont HM, Salmon JE, et al. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in New York County (Manhattan), New York: The Manhattan Lupus Surveillance Program. *Arthritis Rheumatol* 2017 Oct;69:2006-17. doi: 10.1002/art.40192. Epub 2017 Sep 10.
 42. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006;15:308-18.
 43. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:257-68.
 44. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13:799-814.
 45. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:1945-1961.
 46. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:144-150.
 47. Rees F, Doherty M, Grainge M, Davenport G, Lanyon P, Zhang W. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. *Ann Rheum Dis* 2016;75:136-141.
 48. Hodkinson B, Mapiye D, Jayne D, Kalla A, Tiffin N, Okpechi I. The African Lupus Genetics Network (ALUGEN) registry: standardized, prospective follow-up studies in African patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016;25:325-30.
 49. Grant WB. Solar UV-B radiation is linked to the geographic variation of mortality from systemic lupus erythematosus in the USA. *Lupus* 2004;13:281-2.
 50. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2008;7:268-277.
 51. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol* 2013;13:128.
 52. Uramoto KM, Michet CJ Jr., Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999;42:46-50.
 53. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, Dasgupta A, Ward MM. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis* 2017;76:2009-2016.
 54. López P, Mozo L, Gutiérrez C, Suárez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. *Lupus*. 2003;12:860-5.
 55. Gómez J, Suárez A, López P, Mozo L, Díaz JB, Gutiérrez C. Systemic lupus erythematosus in Asturias, Spain: clinical and serologic features. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85:157-68.
 56. Alonso MD, Llorca J, Martínez-Vázquez F, Miranda-Filloo JA, Díaz de Terán T, Dierssen T, et al. Systemic lupus erythematosus in northwestern Spain: a 20-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:350-8.
 57. Alonso MD, Martínez-Vázquez F, de Terán TD, Miranda-Filloo JA, Dierssen T, Blanco R, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus in Northwestern Spain: differences with early-onset systemic lupus erythematosus and literature review. *Lupus* 2012;21:1135-48.
 58. Alonso MD, Martínez-Vázquez F, Riancho-Zarrabeitia L, Díaz de Terán T, Miranda-Filloo JA, Blanco R, et al. Sex differences in patients with systemic lupus erythematosus from Northwest Spain. *Rheumatol Int* 2014;34:11-24.
 59. Carmona L, Ballina FJ, Gabriel R, Laffon A, Grupo de Estudio EPISER. Proyecto EPISER 2.000: Prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. Metodología, resultados del reclutamiento y características de la población. *Rev Esp Reumatol* 2001;28:18-25.
 60. Bustabad S, Díaz-González F. Estudio EPISER 2016. El porqué de un nuevo estudio epidemiológico. *Reumatol Clin* 2017;13:1-3.
 61. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): Aims and methodology. *Reumatol Clin* 2017 Jul 31. pii: S1699-258X(17)30168-7. doi: 10.1016/j.reuma.2017.06.009. [Epub ahead of print]
 62. D. Seoane-Mato, C. Sánchez-Piedra, F. Díaz-González, S. Bustabad, on behalf of EPISER 2016 working group. Prevalence of Rheumatic diseases in adult population in Spain. *Episer 2016 study*. *Ann Rheum Dis* 2018;77(Suppl 2):535.
 63. Liang MH, Meenan RF, Cathcart ES, Schur PH. A screening strategy for population studies in systemic lupus erythematosus. Series design. *Arthritis Rheum* 1980;23:153-7.
 64. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-86.
 65. Pons-Estel GJ, Wojdyla D, McGwin G Jr, Magder LS, Petri MA, Pons-Estel BA; Grupo Latino Americano De Estudio del Lupus (GLADEL), Alarcón GS; LUMINA cohort. The American College Of Rheumatology and the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus in two multiethnic cohorts: a commentary. *Lupus* 2014;23:3-9.
 66. Larosa M, Iaccarino L, Gatto M, Punzi L, Doria A. Advances in the diagnosis and classification of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:1309-1320.

ARTRITIS REUMATOIDE



Manuel Tenorio Martín

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

En las últimas décadas la comorbilidad ha pasado de ser un apunte erudito a un registro esencial de la historia clínica. Este giro coopernico ha hecho que las propias sociedades científicas impartan recomendaciones para su adecuada constatación y manejo. Por ello dedicamos esta actualización a la comorbilidad en la AR.

PREVALENCIA DE COMORBILIDADES EN ARTRITIS REUMATOIDE Y EVALUACIÓN DE SU MANEJO EN LA CLÍNICA DIARIA: COHORTE ESPAÑOLA DEL ESTUDIO COMORA

Balsa A et al. Reumatol Clin. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2017.06.00>.

Este artículo tiene como **objetivo** describir la prevalencia de comorbilidades en pacientes con AR en España y discutir sobre su manejo en la clínica diaria, utilizando los datos de la cohorte española del estudio internacional COMORA. Su **metodología** se basa en un subanálisis nacional del estudio COMORA en el que se analizaron las características demográficas y clínicas de 200 pacientes con AR (1987 ACR) y las prácticas rutinarias para el cribado y

la prevención de eventos cardiovasculares (CV) y otras comorbilidades.

En cuanto a **resultados** los pacientes tenían una edad media de 58 años, una duración media de la enfermedad de 10 años, un DAS28 de 3,3 y el 25% estaba en remisión (DAS28 <2,6). El 22% de los pacientes presentaba al menos una comorbilidad, principalmente depresión (27%) y obesidad (26%). El 5% tenía historia de infarto de miocardio, el 1% de ictus y el 6% de tumor sólido. Por otra parte, una puntuación de Framingham >20% (51%), tener hipercolesterolemia (46%), hipertensión (41%) y fumar (25%) fueron los factores de riesgo CV más comunes. En relación con el cáncer de próstata, colon y piel, solo el 9, 10 y el 18% de los pacientes, respectivamente, estaban óptimamente controlados. Las infecciones tampoco se manejaban de forma óptima, con solo el 7 y el 17% de los pacientes vacunados contra la influenza y neumococo, respectivamente; al igual que la osteoporosis, con el 47% suplementados con la vitamina D y el 56% con una densitometría realizada.

Discusión. Este estudio muestra que la prevalencia de comorbilidades y factores de riesgo CV en pacientes con AR es alta y la evaluación de su monitoreo es subóptima. Sin embargo, La tasa del 22% de al menos una

comorbilidad encontrada es más baja que en otros estudios. Para el buen manejo de la comorbilidad en la AR es necesario optimizar la historia clínica, el examen físico y la información electrónica.

La depresión fue la comorbilidad más frecuente: 26% de los pacientes, coherente con la alta prevalencia en la AR que puede alcanzar el 42%.

La prevalencia de obesidad en la cohorte española (26%) es comparable a otro estudio nacional, pero muy por encima de la población general española (16% en hombres y 18% en mujeres). La importancia de la obesidad reside en la creciente prevalencia global y el aumento de la incidencia de AR atribuida a ella.

La prevalencia de eventos CV del 6% en España coincide con el último informe nacional. Sin embargo, la tendencia a un mayor riesgo CV en la AR se confirma en nuestra cohorte, con más del 40% de los pacientes con hipertensión e hipercolesterolemia. El exceso de riesgo CV podría explicarse por la mayor presencia de obesidad y tabaquismo.

Los resultados de cáncer de próstata, mama, colon, cuello uterino y piel son comparables a estudios previos, pero también a otros que mostraron tasas de detección de cáncer similares en pacientes con y sin AR. La edad avanzada se asocia con una mayor comorbilidad

y, en nuestro estudio, parece ser el único factor predictivo.

El manejo de la osteoporosis sigue siendo subóptimo en España, a pesar de que la mitad de los pacientes estaba bajo prednisona y en torno a la edad menopáusica; dos factores que influyen en el riesgo de osteoporosis en la AR. El 45% de los usuarios de corticosteroides no recibieron profilaxis.

Al igual que en otros estudios, nuestros pacientes no estaban adecuadamente cubiertos para la inmunización contra la influenza y la neumococo a pesar de la susceptibilidad a las infecciones y el tratamiento con corticosteroides, FAME y fármacos biológicos.

En **conclusión**, los hallazgos de la cohorte española de COMORA confirman la alta prevalencia de comorbilidades en la AR y el control deficiente en el manejo de las mismas.

SOBREPESO, OBESIDAD Y LA PROBABILIDAD DE LOGRAR UNA REMISIÓN SOSTENIDA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA: RESULTADOS DE UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO PROSPECTIVO DE COHORTE

Schulman E et al. *Arthritis Care Research*. Agosto de 2018; 70 (8): 1185-1191.

Objetivo: La obesidad está implicada en el desarrollo, la gravedad, los resultados y la respuesta al tratamiento de la artritis reumatoide (AR). Se valoran la capacidad del sobrepeso y la obesidad para lograr una remisión sostenida (SREM).

Métodos: Los datos provienen de la Canadian Early Arthritis Cohort y se trata de un ensayo multicéntrico de observación de pacientes con AR. La remisión sostenida se definió como un puntaje de (DAS28) <2.6. Los pacientes fueron estratificados por el índice de masa corporal (IMC) como sano (18.5-24.9 kg / m²), sobrepeso (25-29.9 kg / m²) y obesos (≥30 kg / m²). Se usó la regresión de Cox para estimar el efecto de la categoría de IMC sobre la probabilidad de alcanzar una remisión sostenida durante los primeros 3 años, controlando la edad, el sexo, la raza, la educación, la duración de la AR, el estado de fumador, las comorbilidades, el DAS28 inicial, el índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de salud, nivel de proteína C reactiva y tratamiento inicial.

Resultados: De 982 pacientes, 315 (32%) tenían un IMC saludable, 343 (35%) tenían sobrepeso y 324 (33%) eran obesos; 355 (36%) lograron remisión sostenida dentro de 3 primeros años. El tratamiento inicial no difirió según la categoría de IMC. En comparación con el IMC saludable, los pacientes con sobrepeso (cociente de riesgo [HR] 0,75 [intervalo de confianza del 95% (IC del 95%: 0,58 a 0,98)]) y pacientes obesos (HR 0,53 [IC del 95%: 0,39 a 0,71]) tuvieron significativamente menos probabilidades de lograr remisión sostenida.

Conclusión: Las tasas de sobrepeso y obesidad fueron altas (69%). Los pacientes con sobrepeso eran un 25% menos y los pacientes obesos un 47% menos propensos a lograr una remisión sostenida, a pesar del tratamiento Fame inicial similar y el posterior uso de biológico. Este es el estudio más grande que demuestra el impacto negativo del exceso de peso en la actividad de la enfermedad de la AR y apoya un llamado a la acción para identificar y abordar mejor este riesgo en los pacientes con AR.

Tabla 1. Características de los pacientes

Variable	No.=200
Edad (años), media (DE)	58.5 (12.4)
Mujer, n (%)	158 (79.0)
Tabaco (fumadores actuales), n (%)	17 (8.5)
Nivel educativo (universidad o escuela secundaria) n (%)	93 (46.5)
Sobrepeso, n (%)	118 (59.0)
Estado laboral (actualmente empleado), n (%)	70 (35.0)
Duración de la enfermedad, (años), mediaméan (DE)	10.3 (8.3)
DAS28-VSG, media (DE)	3.3 (1.4)
HAQ, media (DE)	1.1 (0.7)
PCR (mg/dL), media (DE)	3.9 (13.8)
Al menos una comorbilidad, n (%)	44 (22.0)
Prednisona (Toma actualmente), n (%)	105 (52.5)
NSAIDs (Uso en los tres meses anteriores), n (%)	112 (56.0)
DMARDs (Usado alguna vez), n (%)	199 (99.5)
Número de DMARDs anteriores, media (DE)	2.8 (1.6)
DMARDs (Tomandolo actualmente), n (%)	189 (94.5)
MTX (alguna vez tratado), n (%)	193 (96.5)
MTX (actualmente tratado), n (%)	149 (74.5)
Cualquier terapia biológica (alguna vez tratado), n (%)	86 (43.0)
Cualquier terapia biológica (actualmente tratado), n (%)	73 (36.5)
Anti-TNF (alguna vez tratado), n (%)	74 (37.0)
Tocilizumab (alguna vez tratado), n (%)	15 (7.5%)

LA DEPRESIÓN COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE: UN ESTUDIO DE COHORTE BASADO EN LA POBLACIÓN

Vallerand I A: Rheumatic & musculoskeletal diseases. (RMD Open) • 2018. Volumen 4, Número 2. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>. <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000670>

Objetivos: El trastorno depresivo mayor (TDM) se asocia con un aumento de los niveles de citoquinas proinflamatorias sistémicas, incluido el factor de necrosis tumoral alfa. Dado que estas citoquinas son patógenas en enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (AR), nuestro objetivo fue explorar a nivel de la población si el TDM aumenta el riesgo de desarrollar AR.

Métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo utilizando la base de datos de la Red de Mejora de la Salud (THIN) (de 1986 a 2012). El tiempo de observación se registró tanto para el TDM como para las cohortes de referencia hasta que los pacientes desarrollaron AR o fueron desechados. Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para determinar el riesgo de desarrollar AR entre los pacientes con TDM, teniendo en cuenta la edad, el sexo, las comorbilidades médicas, el tabaquismo, el índice de masa corporal y el uso de antidepresivos.

Resultados: Se identificó una cohorte de 403 932 pacientes con TDM y una cohorte de referencia de 5 339 399 pacientes sin TDM. Los modelos de riesgos proporcionales de Cox revelaron un riesgo 31% mayor de desarrollar AR entre las personas con TDM en un modelo no ajustado (HR = 1.31, IC 95% 1.25

a 1.36, p <0.0001). Al ajustar para todas las covariables, el riesgo se mantuvo significativamente mayor entre las personas con TDM (HR = 1.38, IC del 95% 1.31 a 1.46, p <0.0001). El uso de antidepresivos demostró un efecto de confusión que protegió la asociación entre TDM y RA.

Conclusión: El TDM aumentó el riesgo de desarrollar AR en un 38% y los antidepresivos pueden disminuir este riesgo en estos pacientes. Se necesitan investigaciones futuras.

Comentarios

Hemos completado esta revisión con sendos artículos dos de las comorbilidades más prevalente de la ARs: la depresión y la obesidad. Asimismo se ha dejado constancia del insuficiente abordaje que se dedica a este asunto en la práctica clínica diaria.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido

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

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LAS MEDIDAS RESULTADO REFERIDAS POR LOS PACIENTES UTILIZADAS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Izadi Z, Gandrup J, Katzet PP, et al. Lupus Sci Med 2018;5:e000279.

Los autores llevan a cabo una revisión sistemática de la literatura (OCEBM Levels of Evidence Working Group: nivel 2a) relativa a las propiedades de medición de las escalas de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) con el fin de evaluar su capacidad de valoración de la respuesta a las intervenciones en los ensayos clínicos controlados y aleatorizados

(ECCA) que incluyeron pacientes adultos de habla inglesa con LES. Seleccionaron todos los artículos originales en lengua inglesa que localizaron en tres bases de datos (MEDLINE, EMBASE y PubMed), desde su inicio hasta el 1 de abril de 2018, referidos a la validación de escalas de CVRS en pacientes con LES (25 publicaciones) y ECCA de tratamiento con fármacos en el

LES (26 publicaciones). Revisaron las propiedades de medición de 4 escalas genéricas (SF36, PROMIS, Euro-QoL-5D y FACIT-Fatigue) y 3 escalas específicas de CVRS utilizadas en LES (LupusQoL, Lupus Patient Reported Outcomes y LIT). Todas ellas mostraron un buena “validez de convergencia” (acuerdo con instrumentos que miden similares características) y “validez discriminante” (separación entre subgrupos que se sabe son diferentes). Entre los instrumentos genéricos, la escala PROMIS mostró la mayor “validez para grupos conocidos” y “fiabilidad” (resultados similares en evaluaciones repetidas de los mismos sujetos en las mismas circunstancias), pero no se han publicado datos relativos a su capacidad para establecer la “respuesta al cambio”. A través de las mediciones, las medias de respuesta estandarizadas mostraron mala-moderada sensibilidad al cambio longitudinal. En los ECCA, se detectaron mejorías de importancia clínica en las puntuaciones del SF36 con respecto a la situación basal; no obstante, con frecuencia las diferencias entre los grupos de intervención no fueron significativas, ni alcanzaron la diferencia mínima importante. Por su capacidades de medición, SF36, PROMIS, LupusQoL y LIT, fueron las mejores escalas, pero solo SF36 se ha incorporado como medida resultado en los ensayos clínicos.

Comentarios

En pacientes con LES, como en otras patologías, la inclusión de las mediciones de los resultados de la enfermedad referidos por los pacientes (RRP) es importante a la hora de captar el espectro completo de su evolución y de la eficacia y seguridad de las intervenciones llevadas a cabo en los ECCA. Las medidas RRP, que incluyen síntomas como el dolor, la astenia, la angustia o sufrimiento emocional o la función física, entre otras, complementan las medidas clínicas (datos de la exploración física, pruebas de laboratorio y de

imagen) que informan sobre la situación de los pacientes, como funcionan y como se sienten, desde su propia perspectiva. Estas dos formas de medición no están totalmente de acuerdo, lo que indica que ambas deben ser registradas y consideradas (1999;8:660) (2004;13:924). Esta revisión sistemática destaca la importancia de incorporar diferentes tipos de escalas de medición de la CVRS, tanto genéricas como específicas, a la hora de evaluar el pronóstico de los pacientes con LES y los resultados de las diferentes intervenciones disponibles para su tratamiento.

RIESGO DE CÁNCER EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Song L1, Wang Y2, Zhang J2, et al. *Arthritis Res Ther* 2018; 20:270.

En esta revisión sistemática con meta-análisis (OCEBM Levels of Evidence Working Group: nivel 2a), se revisa la asociación entre lupus eritematoso sistémico (LES) y el riesgo de padecer 24 tipos de cáncer. Se revisaron las bases de datos PubMed, EMBASE y Web of Science hasta el 15 de mayo de 2018. Se incluyeron un total de 24 estudios que cumplían los criterios de elegibilidad. Medido como tasas de incidencia estandarizadas combinadas (TIEC), el LES se asoció a un mayor riesgo global de cáncer, en ambos sexos, así como mayor riesgo de 16 tipos de cáncer, incluyendo, linfoma no-Hodgkin, linfoma de Hodgkin, leucemia, mieloma múltiple, cáncer de cérvix, de vagina/vulva, carcinoma renal, vesical esofágico, gástrico, hepatobiliar, pulmonar, de orofaringe, de laringe, cutáneo no-melanoma y tiroideo. Por otra parte, otros tumores, como cáncer de próstata, melanoma cutáneo, fueron menos frecuentes en el LES.

Por último no se encontró asociación entre el LES y el cáncer de mama, de útero, ovárico, pancreático, colorrectal o cerebral. La heterogeneidad de los estudios fue baja o moderada, incluso ausente. Como indicador de la estabilidad de los resultados, en los análisis de sensibilidad, con la eliminación de cada estudio individual, las TIEC de los diferentes cánceres fueron similares; solo hubo cierto cambio en el análisis de la categoría de varones. Por otra parte, no había datos de la presencia de sesgos de publicación importantes, salvo en el caso del linfoma de Hodgkin y en menor medida en el del cáncer de páncreas. Por último, cuando se analizaron solo aquellas publicaciones en las que los pacientes diagnosticados de LES cumplían los criterios de clasificación adecuados, solo cuatro de los cánceres dejaron de asociarse al LES.

Comentarios

Este estudio es un buen ejemplo de la necesidad de evidencias válidas para acercarnos a la realidad. Aunque la práctica clínica pueda parecer suficiente, necesitamos información contrastada para tomar decisiones sobre la oportunidad de llevar a cabo intervenciones en el ámbito poblacional o clínico (2001;10:833). El apreciable tamaño muestral, junto con un adecuado diseño, pueden ser el mayor valor de este meta-análisis, detectando asociaciones de riesgo o protección entre LES y distintos cánceres algo diferentes a las que han observado otros estudios, incluso de carácter multicéntrico y poblacional, en función de su mayor potencia estadística (2003;12:687)(2005;52:1481) (2013;42:130). Un aspecto final, que puede ser importante y comentan los autores, es la escasa disponibilidad de información sobre factores confundentes, lo que nos les permitió llevar a cabo un análisis de subgrupos que contribuyera a aclarar sus implicaciones en los resultados.

FACTORES PRONÓSTICOS DE ASTENIA EN UNA COHORTE INTERNACIONAL DE PACIENTES LÚPICOS Y EN UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Arnaud L, Gavand PE, Voll R, et al. *Rheumatology* (Oxford). 2018 Dec 27. [Epub ahead of print]

Los autores revisan los datos de estudio FATILUP que recoge la información de una cohorte franco-alemana de 570 pacientes con LES y criterios ACR de 1997 (Lupus BioBank of the upper Rhein[LBBR]), que tenían recogida las puntuaciones de una escala de astenia, Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC) (2009;15:1509), recogida como una variable ordinal de 4 categorías y desarrollada inicialmente para la valoración de pacientes con esclerosis múltiple. Por otra parte, hacen una revisión de la literatura en PubMed y seleccionan 24 artículos que refieren factores asociados con la astenia en el LES. En el estudio FATILUP hubo 89% de mujeres con una edad media de 42 años (recorrido intercuartílico [RIQ]:34-52) y una puntuación SELENA-SLEDAI de 2 (RIQ:0-4). Presentaron astenia el 67,7% de los pacientes, que fue grave en 36,7% de ellos. En el análisis de regresión logística multivariante, los factores relacionados con la astenia fueron, depresión (OR: 4,72 [IC95%: 1,39-16,05]), ansiedad (OR: 4,49 [IC95%: 2,60-7,77]), tratamiento con glucocorticoides (OR: 1,59 [IC95%: 1,05-2,41]), puntuación SELENA-SLEDAI (OR: 1,05 [IC95%: 1,00-1,12]) y la edad al estudio (OR: 1,01 [IC95%: 1,00-1,03]). La fatiga grave se relacionó con la ansiedad, la depresión, el tratamiento con glucocorticoides y la edad en el momento del estudio.

Comentarios

La primera conclusión de este estudio es que la astenia es frecuente en los pacientes con LES de etnia europea, mayoritaria en el LBBR, presentándose en 2/3 de ellos. Por otra parte, determinados factores, tales

como la actividad de la enfermedad (especialmente artritis y aftas orales, que se pueden relacionar con la presencia de dolor), la ansiedad y la depresión, que pueden mejorarse con las intervenciones adecuadas, son responsables en distinta medida de la astenia, en sus componentes motor y cognitivo. En el análisis los autores no separaron estos componentes porque eran compartidos por la mayoría de los pacientes. La edad del paciente no es un factor corregible, pero sí un buen ajuste del tratamiento con glucocorticoides, en especial en esta cohorte de pacientes con baja actividad de la enfermedad, lo que añade un ar-

gumento más para tratar de reducir en lo posible esta medicación en el manejo del LES.

Finalmente, los autores hacen una revisión narrativa de la literatura relativa a los instrumentos de medida de astenia, genéricos y específicos y los factores asociados con la astenia en el LES, entre ellos, la actividad general y manifestaciones clínicas, síntomas de fibromialgia y dolor, depresión y ansiedad, aspectos sociodemográficos, hábitos como el tabaquismo o consumo de alcohol, comorbilidades como la obesidad, actividad física, los trastornos del sueño o la deficiencia de vitamina D.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

EL MOMENTO EN EL QUE SE DETERMINAN LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO PARECE IMPORTANTE A LA HORA DE PREDECIR LOS EVENTOS OBSTÉTRICOS EN PACIENTES CON SAF

Latino JO, Udry S, Wingeyer S, Romero DF, Micone P, Larrañaga G. *Immunol Res*. 2018;66:577-583. doi: 10.1007/s12026-018-9024-5.

Los factores de riesgo serológico (perfil de anticuerpos antifosfolípido, AAF) representan una variable determinante para predecir la evolución de la gestación en las pacientes con síndrome antifosfolípido obstétrico (SAFO).

En este estudio se analiza el valor pronóstico gestacional del estudio serológico de los AAF en el primer trimestre de la gestación frente al estudio de AAF basal (previo al embarazo). Los autores consideraron perfil serológico de alto riesgo la

triple positividad (anticardiolipina –ACL-, anticoagulante lúpico –AL- y antibeta-2 GPI –B2-GPI-) o títulos altos (> 80 U) de ACL o de B2-GPI. Se incluyeron 97 embarazos en mujeres previamente diagnosticadas de SAFO, que recibieron tratamiento con AAS más HBPM (dosis de profilaxis). Los autores observaron que un riesgo serológico basal alto se asociaba con complicaciones obstétricas o pérdidas gestacionales en un 62,1% de los casos (18/29), con un OR de 16,9 (CI = 5.5–52.1, $p < 0.001$). En pacientes que mostraron un elevado riesgo serológico durante el embarazo se observó un mayor número de complicaciones obstétricas, del 86.3% (19/22), con un OR de 88.7 (IC = 19.4–404.8, $p < 0,001$).

Comentarios

De acuerdo con estos resultados, la evaluación del riesgo serológico (AAF) realizada durante el embarazo fue más sensible para predecir el pronóstico obstétrico en las pacientes con SAFO respecto al estudio basal (previo a la gestación). Como hipótesis, estos resultados se explicarían por el papel patogénico de los AAF sobre el daño placentario. En el mismo sentido, los autores describen cómo las pacientes que pasaron de tener un perfil de alto a bajo riesgo ($n = 8$), todas ellas tuvieron embarazos a término sin complicaciones.

En opinión de los autores, la importancia predictiva del estudio serológico durante la gestión puede tener especial interés a la hora de valorar la implementación del tratamiento. Así, se ha observado en pacientes con SAF que el tratamiento previo con AAS y dosis bajas de prednisona se ha asociado a una disminución de los títulos de AAF y a un mejor pronóstico obstétrico (Song Y et al. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.198934>). Por otro lado, en pacientes lúpicas se ha descrito que la hidroxicloquina ejercería un papel similar sobre los AAF y el pronóstico del embarazo (De Carolis S et al. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.04.010>).

LA TROMBOENDARTE-RECTOMÍA PULMONAR TAMBIÉN ES ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA ASOCIADA AL SAF

Li C, Zhao J, Liu S, Song W, Zhu J, Hua L, Wang Q, Li M, Zeng X, Zhao Y. *Lupus*. 2018 Dec;27(14):2206-2214. doi: 10.1177/0961203318810427.

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC) es una complicación infrecuente y potencialmente mortal en pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF). La tromboendarterectomía pulmonar (TEP) es la opción quirúrgica óptima en esta situación, siendo el objetivo de este estudio evaluar una cohorte retrospectiva de 20 pacientes con HPTC diagnosticados entre 2012 y 2017, con una edad de 29 años (intervalo 19-51) y una duración media de la enfermedad de 18 meses (1-144). El cambio de la función cardíaca (valoración a corto plazo como efecto del tratamiento, médico o quirúrgico) y la muerte (largo plazo) fueron los objetivos del estudio. El seguimiento medio fue de 12 meses (1-40). De los 20 pacientes, 8 se sometieron a una TEP. Como resultados principales, los 8 pacientes intervenidos quirúrgicamente mejoraron su función cardíaca y la sintomatología y esta mejoría se mantuvo a lo largo de todo el seguimiento. Sin embargo, en el grupo de pacientes con tratamiento conservador, se observó un deterioro de la función cardíaca en el 50% de ellos en el seguimiento y tres (25%) fallecieron por insuficiencia cardíaca derecha (curvas de Kaplan-Meier, prueba de log rank, $p = 0.04$).

Comentarios

Los pacientes recogidos en este estudio habían recibido un tratamiento médico similar basado en antagonistas de los receptores de endotelina y/o inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, y todos recibían antivitamina K. Ninguno recibió riociguat. El interés de este estudio probablemente reside en que es una de las series

más amplias de pacientes con HPTC asociada a SAF y con un número representativo de pacientes sometidos a tromboendarterectomía. Los resultados obtenidos animan a proponer una actitud quirúrgica en esta infrecuente situación que se puede observar en los enfermos con síndrome antifosfolípido.

TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE DUAL EN PACIENTES CON TROMBOSIS ARTERIAL SECUNDARIA A SAF

Ohnishi N, Fujieda Y, Hisada R, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Nov 30. doi: 10.1093/rheumatology/key340.

Los anticoagulantes antivitamina K son el tratamiento consensuado para la prevención secundaria de los procesos trombóticos en el síndrome antifosfolípido (SAF). Basado en el hecho de que la doble antiagregación (DA) tiene indicación y es eficaz en la prevención del síndrome coronario agudo o el accidente cerebrovascular en pacientes que no presentan un SAF, los autores del estudio revisan una cohorte retrospectiva de 90 de pacientes con SAF que habían presentado episodios trombóticos arteriales entre 1990 y 2016 y habían tenido un seguimiento bajo profilaxis secundaria de al menos dos años con alguna de estas cuatro modalidades: warfarina (W, $n = 13$; valor de INR medio 2,17), antiagregantes en monoterapia (A, $n = 41$), warfarina más antiagregantes (WA, $n = 21$) o doble antiagregación (DA, considerando combinaciones de AAS, clopidogrel, ticoplidina, cilostazol, beraprost y sarpogrelate; $n = 15$). Ninguno de los pacientes recibió hidroxicloquina.

Durante el seguimiento se observó recurrencia trombótica en 40 pacientes (35 trombosis arteriales y 5 venosas) y eventos adversos graves en 20 (9 hemorragias graves y 14 exitus). El análisis de Kaplan-Meier demostró una tasa de supervivencia sin recurrencia a 10 años del 62%. La tasa de recurrencia por cada 100

pacientes-año fue la siguiente: W: 11.6, A: 5.5, WA: 3.7, DA: 1.8. De modo particular, la recurrencia del infarto cerebral fue significativamente superior en el grupo W frente a los otros tres grupos, y el tratamiento con W fue un factor de riesgo independiente de recaída de enfermedad coronaria. Globalmente, la DA demostró una reducción significativa de la recurrencia trombótica frente a W ($p < 0,001$). No se observaron diferencias significativas al estudiar los episodios adversos graves entre los cuatro grupos de tratamiento.

Comentarios

Los autores de este estudio concluyen que la doble antiagregación es más eficaz que el tratamiento con

antivitamina K en la prevención de la recaída de la enfermedad arterial en pacientes con SAF. El consenso aceptado en esta situación es la administración de antivitamina K con un objetivo de INR 3-4 o bien la anticoagulación (INR 2-3) asociada a antiagregación (Task Force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Lupus* 2011;20:206-18).

Desde el punto de vista fisiopatológico, la utilización de la doble antiagregación en la patología arterial tiene su base y finalidad en el hecho de que el trombo arterial es rico en agregados de plaquetas, mientras que el trombo venoso lo es en fibrina, lo que explicaría la indicación y eficacia de la terapia

anticoagulante en esta última situación.

Considerando que la mayoría de las recurrencias trombóticas tienen lugar en el mismo lecho vascular, arterial o venoso, y que la doble antiagregación en patología arterial y a la luz de los resultados del estudio que estamos comentando en el que la doble antiagregación se ha mostrado más eficaz que la warfarina (con un rango medio de INR de 2,17) en la profilaxis secundaria de pacientes con SAF, sin mayores efectos adversos, cabría considerar la DA como una opción terapéutica a ofrecer de modo individualizado a estos pacientes a la espera de una actualización de los consensos terapéuticos vigentes en la actualidad.

ESCLERODERMIA



Norberto Ortego Centeno
Raquel Ríos Fernández

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

A VUELTA CON LOS IMPLANTES DE SILICONA

Abdulla Watad, Vered Rosenberg, Shmuel Tiosano, et al. *International Journal of Epidemiology*, 2018, Vol. 47, No. 6

Hace años que se debate sobre el papel de la silicona y más concretamente los implantes mamarios de silicona en el desarrollo de diferentes enfermedades autoinmunes, especialmente la esclerodermia. El presente artículo es un estudio transversal realizado en Maccabi y que incluye datos de 20 años de segui-

miento de 2 millones de personas. Se identificaron 24651 receptoras de implantes. Las pacientes sometidas a trasplante se compararon con 98604 mujeres que no lo fueron. La OR de desarrollar una enfermedad autoinmune se calculó en 1,22 (1,18-1,26). La asociación más potente fue para el S de Sjögren, esclerodermia y sarcoidosis (1,58, 1,63 y 1,98 respectivamente). El tiempo al desarrollo de la enfermedad autoinmune pudo ser de hasta 15 años. Los hallazgos fueron similares en mujeres en las que el implante se realizó por motivos cosméticos o por neoplasia.

Comentarios

Este tópico no es nuevo y seguramente este tampoco sea el artículo definitivo que acabe con la controversia. Un tema de gran interés es si la explantación del trasplante resuelve el problema. En el caso de la esclerodermia hay casos comunicados tanto a favor como en contra. El desarrollo de la enfermedad se ha relacionado con la presencia de anticuerpos anti-RNA polimerasa III cuyo nivel se ha visto disminuir tras la explantación y tratamiento con rituximab.

SUGERENCIA PRÁCTICA DEL USO DE ILOPROST IV EN EL FENÓMENO DE RAYNAUD Y LAS ÚLCERA DIGITALES SECUNDARIAS EN ESCLEROSIS SISTÉMICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y CONSENSO DE EXPERTOS

Francesca Ingegnoli, Tommaso Schioppo, Yannick Allanore, et al. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2018.

Una alta proporción de pacientes con esclerodermia desarrollan úlceras durante el curso de su enfermedad. Estas úlceras pueden provocar pérdida de tejido, gangrena, e incluso amputación, empeorando notablemente la calidad de vida de estos pacientes. De acuerdo con las recomendaciones del EULAR de 2017, el fenómeno de Raynaud se debe de tratar con iloprost i.v. después del fallo de la terapia oral. También se recomienda para la curación de úlceras digitales, mientras que su papel en la prevención de las mismas tiene que ser todavía clarificado. En las mismas recomendaciones del EULAR no se especifica la dosis y frecuencia iloprost en estos pacientes con fenómeno de Raynaud o úlceras digitales. El objetivo de este estudio fue realizar una revisión sistemática sobre el uso de iloprost i.v. en pacientes con esclerodermia con fenómeno de Raynaud y úlceras digitales.

Se realizó una búsqueda de los artículos publicados entre enero de 1950 y enero de 2017 usando Medline, via Pubmed, Embase, Cochrane, Scopus y ensayos clínicos. Se eligieron los estudios de pacientes mayores de 18 años incluidos en estudios longitudinales observacionales (prospectivos y retrospectivos), ensayos clínicos y estudios caso-control, con al menos un resumen en inglés.

Un total de 577 referencias fueron seleccionadas, de las cuales al final sólo 17 cumplían los criterios para ser analizadas. Sólo se encontraron 9 ensayos clínicos, 5 con fenómeno

de Raynaud y 4 para úlceras digitales, los cuales eran pequeños y con muchas limitaciones y sesgos. En todos, iloprost fue más frecuentemente administrado a dosis entre 0,5 y 2 ng/kg/min entre 6-8 horas.

Los datos fueron insuficientes para realizar un metanálisis de acuerdo con el sistema GRADE por lo que se realizó un ejercicio en tres etapas basado en el método Delphi. El consenso de Delphi fue realizado por 10 expertos (9 reumatólogos y un dermatólogo). Concluyó que:

1. Iloprost intravenoso está indicado para la curación de las úlceras y se debe administrar de 1-3 días cada mes, con una dosis entre 0,5-2 ng/kg/min durante 6 horas a día. La dosis máxima se identificará viendo la máxima tolerancia durante el primer día de tratamiento manteniéndolo para el resto de los días.
2. Se podría usar iloprost para la prevención de las úlceras, y con este fin se debería administrar un día al mes a la dosis que tolere el paciente comenzando desde 0,5 a 2 ng/kg/min. Sin embargo, no se llegó a un consenso definitivo sobre este aspecto.
3. Para el fenómeno de Raynaud grave o refractario al tratamiento se debe administrar de 1-3 días al mes a dosis entre 0,5-2 ng/kg/min. El primer ciclo de tratamiento no debe de ser diferente al resto. Tampoco se alcanzó un consenso definitivo sobre este aspecto.

Comentarios

En nuestra práctica habitual desde hace años, venimos utilizando la administración de prostaglandinas i.v. como tratamiento del Raynaud grave, especialmente cuando se acompaña de úlceras, durante 5 días consecutivos al comienzo de los meses fríos. En los pacientes más graves repetimos la pauta otra u otras dos veces a lo largo del invierno, sin una pauta fija. La prostaglandina que utilizamos es alprostadil (Sugiran®), por su facilidad de manejo y precio. Administramos 3 ampollas juntas (60 µg) que pasamos en 2 horas si el paciente es am-

bulatorio o 40 µg cada 12 horas (80 µg/d) si se hace en régimen de hospitalización. Este año ha habido un desabastecimiento de alprostadil y hemos recurrido a iloprost. Hemos utilizado las dosis recogidas en la revisión que comentamos, teniendo que suspender la administración de la prostaglandina en prácticamente la mitad de los pacientes. Aunque lo que afirmamos es “poco científico”, creemos que alprostadil es una opción mejor tolerada y de más fácil administración que puede ser tan beneficiosa como iloprost para el tratamiento de estos pacientes.

PRIMER SÍNTOMA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN ESCLERODERMIA. OTRO ESTUDIO DEL GRUPO DE ESCLERODERMIA GEAS

Manuel Rubio-Rivas, Xavier Corbella, Melany Pestaña-Fernández, et al. *Clinical Rheumatology* (2018) 37:999-1009.

El pronóstico de las enfermedades es un tema en muchas ocasiones olvidado. Con frecuencia nos preocupa el diagnóstico y el tratamiento y a este aspecto le dedicamos menos interés. Sin embargo, es un aspecto clave. No solo para identificar aquellos pacientes que deben “vigilarse” especialmente, sino también porque a los enfermos es un tema que les preocupa especialmente. Este estudio, realizado en el seno del grupo de esclerodermia del GEAS se realizó incluyendo un total de 1625 pacientes procedentes de 28 hospitales repartidos por toda la geografía española. Se consideraron como manifestaciones clínicas: el fenómeno de Raynaud, la esclerosis cutánea, artralgia/artritis, dedos tumefactos, enfermedad pulmonar intersticial (EPI), hipertensión pulmonar (HP) e hipomotilidad digestiva. Los pacientes cuyo síntoma inicial fue uno distinto del Raynaud, se caracterizaron por presentar una forma difusa de la enfermedad, ser más jóvenes al inicio de la misma, diagnosticarse de forma más tardía,

presentar menos frecuentemente anticuerpos anticentrómero y más frecuentemente anticuerpos anti-RNA polimerasa III.

Como era de esperar, el primer síntoma fue el Raynaud en la mayoría de los pacientes (1342 -83%). Las principales manifestaciones del resto de los pacientes fueron: afectación cutánea, dedos tumefactos o artralgias/artritis, siendo pocos los que comenzaron con manifestaciones cardiopulmonares. La supervivencia a los 5 años fue mejor en los pacientes que comenzaron de la forma clásica: 97% vs. 90% a los 5 años, 93% vs. 82% a los 10 años, 83% vs. 62% a los 20 años, y 71 vs. 50% a los 30 años. En el análisis multivariante los factores que se relacionaron con la mortalidad fueron: mayor edad al inicio, sexo masculino, variante difusa de la enfermedad, EPE, HAP, crisis renal esclerodérmica, afectación cardíaca y el modo de inicio con un síntoma no Raynaud, especialmente en la forma de dedos tumefactos o afectación pulmonar. Los autores concluyen destacando la importancia del primer síntoma de la enfermedad como índice pronóstico de la misma, si bien la presencia de artralgias al inicio se mostró como protector.

PREVALENCIA Y ASOCIACIÓN CLÍNICA DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO EN LA ESCLEROSIS SISTÉMICA: DATOS DE UN ESTUDIO TRANSVERSAL FRANCÉS, REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Vincent Sobanski, Angélique Lemaire-Olivier, Jonathan Giovannelli, et al. *Frontiers in immunology*. published: 02 November 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.02457.

En las enfermedades del tejido conectivo el significado de los anticuerpos antifosfolípido en aquellos

pacientes que nunca han sufrido un evento trombótico no está claro, pero podría ser reflejo de la activación endotelial. En los enfermos con esclerodermia la prevalencia de estos anticuerpos es de 0 a 57%.

Con este estudio se pretende: i) determinar la prevalencia de los anticuerpos antifosfolípido (AF) haciendo un estudio transversal en pacientes con esclerodermia de un hospital francés; ii) ver la asociación clínica de los mismos con la vasculopatía; iii) realizar una revisión sistemática y un metanálisis con lo publicado para estimar la prevalencia de estos anticuerpos en este tipo de pacientes.

En el estudio transversal se incluyeron 249 pacientes con esclerodermia atendidos de forma consecutiva entre octubre 2014 y Enero de 2016. Todos mayores de 18 años y con diagnóstico de esclerodermia de acuerdo con los criterios de la ACR/EULAR. A todos los pacientes se le determinaron el AL, ACL IgG y anti B2 IgG; anti-topoisomerasa I, anti-RNP, anti SSA/Ro, anti RNA III. Además se recogieron variables clínicas y radiológicas como la presencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), úlceras digitales, hipertensión pulmonar o crisis renal. La revisión sistemática y metanálisis se realizó con estudios publicados entre mayo de 1975 y noviembre de 2015. Se incluyeron publicaciones en francés o inglés, con pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de esclerodermia y con al menos 30 pacientes con AL y/o ACL y/o anti B2 positivos. Las asociaciones clínicas de los anticuerpos antifosfolípido fueron estudiadas usando un modelo de regresión logística

De los 249 pacientes incluidos en el estudio transversal la mayoría fueron mujeres (82%) con esclerodermia limitada (82%). La edad media fue de $59,2 \pm 13,3$ años y la duración media de la enfermedad $10,7 \pm 8,9$ años. La prevalencia de la EPI fue 45%, de úlceras digitales 33% e hipertensión arterial pulmonar 6%. Cuarenta y cinco pacientes tenían historia de trombosis arterial o venosa, 40 pacientes de abortos. Uno o más anticuerpos antifosfolípi-

do se encontraron en 16 pacientes. La prevalencia del AL fue de 1,6%, del ACL 1,2% con un valor medio de 14 UGPL/mL. La prevalencia del anti B2 fue de 4,4%, con un valor medio de 28 UA/mL. Entre los pacientes con antifosfolípido: AL fue hallado en un 25%, ACL en 18,8%, y anti B2 en 68,8%. Hubo doble positividad en 12,5%. Los pacientes con positividad de anticuerpos antifosfolípido tenían más edad, más IMC ($29.2+8$ vs $24.8+5.4$) y eran menos fumadores (13% vs. 42%).

En el estudio univariante los anticuerpos antifosfolípido se asociaron con más riesgo de trombosis venosa y abortos. En el estudio multivariante hubo asociación de los títulos de ACL (>5 GPL/mL) con la trombosis venosa y la hipertensión pulmonar. Los títulos de anti B2 > 10 UA/mL se asociaron con un incremento del riesgo de aborto.

Pacientes en los que persistía la positividad de los anticuerpos antifosfolípido en el tiempo tenían mayor índice de masa corporal y más trombosis venosa. En el estudio univariante y multivariante la persistencia de los mismos se asociaba con trombosis venosa y abortos.

Para la revisión sistemática y metanálisis se seleccionaron 1291 trabajos (575 de PubMed y 716 de Embase). Setenta y nueve fueron revisados, de los cuales se eligieron 30. Finalmente se incluyeron 24 en el metanálisis, con un total de 3036 pacientes.

La prevalencia total de anticuerpos antifosfolípido fue de 14%. La prevalencia de AL, ACL y antiB2 fue 1%, 9% y 9%, respectivamente. La regresión logística mostró una asociación entre el sexo y la positividad de los anticuerpos antifosfolípido ($p=0,0265$). También hubo asociación entre el AL y duración de la enfermedad ($p < 0.0001$), ACL y proporción de pacientes con anticentrómero y anti B2 con el continente, la edad y el sexo.

Comentarios

Lo importante de este estudio es que encuentran una asociación significativa entre altos títulos de antiB2 y riesgo de aborto, que no

ha sido publicado previamente en pacientes con esclerodermia. Igualmente la asociación que encuentran con la trombosis venosa no es común en los estudios de pacientes con esclerodermia y la mayoría de los estudios no encuentran un riesgo aumentado de trombosis en caso de positividad de los anticuerpos. Entre los posibles mecanismos está la vasculopatía y la inflamación. Sin embar-

go la obesidad es otro factor que condiciona, y en este estudio los pacientes con antifosfolípido mostraron mayor IMC.

La asociación de títulos altos de ACL con la hipertensión pulmonar se ha descrito en la literatura; se ha encontrado aumento del factor de Von-Willebrand, lo que refleja daño endotelial, y también un incremento de la selectina E, selectina P y sVCAM-1.

Este trabajo tiene algunas limitaciones: i) se ha cuantificado sólo el subtipo IgG de ACL y anti B2, porque es el más prevalente entre los pacientes con trombosis y pérdida fetal; ii) debido a la baja prevalencia de anticuerpos antifosfolípido encontrada hay una falta de potencia; iii) la historia de trombosis y pérdida fetal se recogió retrospectivamente dando lugar a sesgos.

VASCULITIS



José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera

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

CORTICOIDES EN VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA: “CONTRIMENOS MEJOR”

Pepper RJ, McAdoo SP, Moran SM, et al. *Rheumatology* (Oxford). 2018 Sep 18

Los glucocorticoides (GC), junto con otros inmunosupresores, son la base del tratamiento para pacientes con vasculitis asociada a ANCA (VAA), pero se asocian con numerosos efectos adversos. Existe una clara relación entre el daño acumulado determinado por el Vasculitis Damage Index y el uso de GC. Su empleo en la fase de inducción y de mantenimiento de la remisión es controvertido, fundamentalmente en cuanto a la disminución del riesgo de recidivas. Las pautas de tratamientos con descenso rápido de GC, e incluso sin su uso, se han empezado a emplear con éxito en el trasplante renal y en la nefritis lúpica.

Los autores presentan los resultados de una cohorte en la que utilizan bajas dosis de GC y comparan sus resultados con los de estudios con dosis habituales. Incluyen a 49 pacientes con VAA y glomerulonefritis paucimune ANCA negativos. Para el tratamiento de inducción emplean dos dosis de rituximab de 1 g y 6 pulsos quincenales de ciclofosfamida. Dividen a los pacientes en dos grupos en los que usan bajas dosis de GC. El grupo 1 (n=23) recibió pulsos de metilprednisolona mientras que en el grupo 2 (n=26) sólo los recibió el 65%. El grupo 1 recibió prednisolona oral durante sólo 7 días (0,5 mg/kg/d) y el grupo 2 durante catorce (60 mg durante una semana y posteriormente 45 mg/d otra semana). Para el tratamiento de mantenimiento se empleó fundamentalmente azatioprina. Los pacientes fueron emparejados por edad, filtrado glomerular, estadios

de insuficiencia renal crónica y especificidad de ANCA con pacientes de tres ensayos clínicos de EUVAS (CYCAZAREM, CYCLOPS y MEPEX). Los resultados se comparan con los de estudio RITUXVAS, que usan una misma pauta de rituximab y ciclofosfamida, pero con una dosis estándar de GC. Determinan BVAS a los meses 1, 3, 6 y 12, creatinina, cociente proteína/creatinina urinaria y títulos de ANCA. El seguimiento es a 12 meses. Los efectos adversos relacionados con los GC incluyeron inicio de diabetes, ganancia de peso y complicaciones infecciosas, considerándose graves si requerían antibioterapia intravenosa y/o ingreso hospitalario.

Durante el primer año sólo dos pacientes del grupo 1 requirieron reintroducción de GC por actividad de la vasculitis. Del grupo 2, 5 pacientes recibieron GC por más de 30 días (tres por error de protocolo y dos por

mantenimiento de la actividad de la vasculitis). Todos los pacientes alcanzaron la remisión con descenso en la creatinina, proteinuria, títulos de ANCA y BVAS. Los objetivos del tratamiento fueron comparables a los de los ensayos de EUVAS, pero con una menor exposición a GC y una disminución en el riesgo de infecciones comparado con RITUXVAS. No se observó ningún caso nuevo de diabetes, comparado con el 8,2% de los ensayos EUVAS. Los autores concluyen que una pauta corta de GC es tan eficaz como las pautas clásicas para inducir la remisión en VAA y con una menor proporción de efectos adversos.

Comentarios

Aunque el tamaño muestral es bajo, este estudio abre la puerta a nuevos estudios para demostrar que los GC, "contri menos mejor", en el tratamiento de VAA.

INHIBIDORES DE LOS CHECKPOINT: NUEVOS FÁRMACOS INVOLUCRADOS EN EL DESARROLLO DE VASCULITIS... POR SI NO TENÍAMOS SUFICIENTE CON EL ALUVIÓN DE TERAPIA BIOLÓGICA

Daxini A, Cronin k, Sreih AG. *Clinical Rheumatology*.2018; 37:2579-84.

La inmunoterapia es un tratamiento innovador para varios tipos de cáncer debido a su capacidad para promover la inmunidad antitumoral. Esta terapia ha revolucionado la forma en que se trata el cáncer y ha tenido un impacto sustancial en la supervivencia libre de cáncer. Varios estudios experimentales y genéticos recientemente publicados han implicado a la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1), al ligando de la proteína de muerte celular programada (PDL-1) y al antígeno 4 asociado a linfocitos

T citotóxicos (CTLA-4) en la patogénesis de enfermedades autoinmunes sistémicas, en concreto con las vasculitis de vasos de mediano calibre y grandes vasos. En muchos casos la inmunoterapia ha tenido que ser suspendida y/o se ha tenido que añadir corticoides u otros inmunosupresores.

El objetivo de este estudio es evaluar la aparición y la naturaleza de las vasculitis asociadas con el tratamiento del cáncer utilizando inhibidores de las checkpoint (anti-PD-1, anti-PDL-1 y anti-CTLA4). Para ello, los autores realizan una revisión sistemática de la literatura médica hasta febrero de 2018 incluyendo anti-PD1 (nivolumab y pembrolizumab), anti-PDL1 (atezolizumab, avelumab y durvalumab) y anti-CTLA4 (ipilimumab). Los casos de vasculitis se clasificaron usando los criterios revisados de Chapel Hill de 2012.

Hubo 53 casos de vasculitis de los cuales 20 fueron confirmados. El tipo de cáncer predominante fue el melanoma y las vasculitis más relacionadas fueron las vasculitis de grandes vasos (arteritis de células gigantes y aortitis aislada) y vasculitis del sistema nervioso (vasculitis primaria del sistema nervioso central y vasculitis aislada del sistema nervioso periférico). La mayoría de los casos se asociaron con ipilimumab (n=8), pembrolizumab (n=6) y nivolumab (n= 5) y un caso involucró una terapia de combinación. El número de ciclos de tratamiento recibidos antes del desarrollo de las vasculitis fue muy variable, entre 1 y 15, con diferentes regímenes de dosificación. La mediana de duración, desde el inicio de la inmunoterapia hasta el inicio de los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario, fueron 3 meses. La mayoría de los síntomas de las vasculitis fueron tratados con la suspensión de la inmunoterapia y/o el uso de corticoides. Un paciente falleció debido a la progresión del cáncer. No se observaron muertes relacionadas con vasculitis.

Los autores concluyen que existe una asociación entre la aparición de vasculitis y el uso de inhibidores de

los checkpoint. La relación entre la vía PD-1 / PDL-1 y la vasculitis abre una puerta para nuevas dianas terapéuticas.

Comentarios

Nos parece muy interesante el conocimiento de esta asociación porque posiblemente en los próximos años el número de casos que se describan aumente de forma exponencial con el mayor uso de estas terapias. El problema, será conocer el aluvión impresionante de nuevos fármacos con los que tendremos que movernos.

ECMO EN LA HEMORRAGIA ALVEOLAR POR VASCULITIS ASOCIADA A ANCA. MEDIDAS DESESPERADAS EN SITUACIONES DESESPERADAS

Delvino P, Monti S, Balduzzi S, et al. *Rheumatol Int* 2018.

La hemorragia alveolar difusa (HAD) secundaria a vasculitis asociada a ANCA (VAA) es una situación clínica poco frecuente, pero en ocasiones muy grave, provocando insuficiencia respiratoria y muerte. El tratamiento se basa en el uso de inmunosupresores que, a veces, necesitan su tiempo para ser eficaces. La ECMO (oxigenación a través de membrana extracorpórea) es una técnica de soporte vital en casos de insuficiencia respiratoria aguda grave refractaria a la ventilación convencional. Existen dos tipos de ECMO, la arteriovenosa, que se utiliza fundamentalmente en casos de insuficiencia cardíaca o cardiorrespiratoria, y la veno-venosa, que se emplea en el fallo respiratorio sin compromiso cardíaco. Puede proporcionar el tiempo necesario para que el tratamiento inmunosupresor controle la enfermedad subyacente en casos de HAD por VAA refractarios al tratamiento convencional. A pesar de que el sangrado preexistente grave se ha considerado una contraindicación

cación relativa a su aplicación, la ECMO ha demostrado beneficio en casos de insuficiencia respiratoria asociada con hemorragia pulmonar de diferentes etiologías, incluso en los casos que se requiere cierto grado de anticoagulación sistémica.

Los autores presentan dos casos de pacientes con HAD por VAA tratados con ECMO veno-venosa y hacen una revisión de la literatura. Como datos más significativos referir que en ambos casos el diagnóstico de la HAD se realizó mediante fibrobroncoscopia, presentaban fallo respiratorio a pesar de ventilación mecánica y que se emplearon los tratamientos habituales en estas situaciones incluyendo pulsos de corticoides, plasmaféresis y rituximab. Además, un caso presentó una trombosis que requirió anticoagulación. La duración de la ECMO fue de 6 y 14 días, respectivamente. No hubo exacerbaciones de la HAD en ninguno de los dos casos.

Dada, afortunadamente, la baja prevalencia de esta gravísima situación clínica, la evidencia en la literatura de la eficacia de la ECMO es muy escasa y se resume en 14 casos. La HAD ocurrió al inicio de la enfermedad en todos ellos, todos fueron ANCA positivos, la mayoría PR-3. En casi todos se empleó pulsos de corticoides, rituximab y plasmaféresis como tratamiento de la vasculitis. La duración media de la ECMO fue de $10,1 \pm 4,8$ días y todos los pacientes sobrevivieron. A pesar de que la técnica precisa de anticoagulación para prevenir la aparición de tromboembolismo pulmonar en la superficie no endotelial del circuito y ser la hemorragia una de sus principales complicaciones, sólo en tres casos de los publicados se describen ese tipo de efectos: uno, con un hemotórax en el sitio de punción de un neumotórax, otro una trombopenia asintomática inducida por heparina y un hematoma abdominal tratado con inyecciones percutáneas de trombina.

Los autores concluyen que la ECMO debe ser considerada en casos de HAD por VAA graves con fracaso respiratorio a pesar de intubación mecánica.

Comentarios

Nos ha parecido muy interesante el artículo, que, aunque con un tamaño muestral muy bajo, muestra el beneficio de la ECMO en estas situaciones de extrema gravedad. Habrá a que achuchar a nuestros intensivistas para su utilización en caso necesario en estos pacientes.

VASCULITIS ASOCIADA A ANCAS DE NOVO EN EL EMBARAZO: REVISIÓN EN LA MADRE, EL EMBARAZO Y EL FETO

NL Veltri, M Hladunewich, A Bhasin, et al. *Clinical Kidney Journal*. 2018; 11 (5): 659–66.

Si bien las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) se presentan en edades posteriores a la reproducción, pueden aparecer de novo en el embarazo. Existen datos variables sobre la teratogenicidad, y escasos sobre la eficacia y seguridad asociados al tratamiento en la madre, el curso del embarazo y el feto. Los autores realizan una revisión sistemática en la literatura y una retrospectiva de ámbito local, desde 1960 a 2017. Se incluyeron mujeres con síntomas de inicio durante el embarazo o posparto. Se excluyeron casos inducidos por fármacos y aquéllos con ANCA no informados o negativos, sólo se consideraron si existía una biopsia diagnóstica.

Se incluyeron 27 mujeres con una edad en el momento del embarazo entre 18-40 años (media 28) y con una edad gestacional entre 5-39 semanas (mediana 20). Los ANCA fueron positivos en 19/27 mujeres (13/19 c-ANCA, 4/19 p-ANCA, 1/19 ambas). En 7 casos el diagnóstico se realizó mediante biopsia.

El tratamiento prenatal de inducción más común fue glucocorticoides (GC) en un 89% seguidos de ciclofosfamida (CF) en un 37% y GC+CF en un 29%. Otras pautas incluyeron GC (7/27) o azatioprina (AZA) +GC (2/27). En 4/17 casos la CF se añadió a éstos últimos en el postparto. Además, se utilizaron

AZA (4/27), inmunoglobulinas intravenosas-IgIV (4/27) y plasmaféresis-PF (5/27). Después de 2005 disminuyó el uso de CF frente al aumento de AZA, IgIV y PF, pero aumentó en el postparto. Se aplicaron entre 4-10 sesiones de PF. Ninguna mujer recibió rituximab. Respecto al tratamiento de mantenimiento, los más frecuentes fueron GC+CF (8/16), CF (3/16), GC (3/16) y GC-AZA (2/16), sin cambios en el uso de la CF tras 2005. La remisión de la enfermedad ocurrió durante el postparto (15/25), el embarazo (10/25) y prenatal (mayoría de mujeres tratadas con AZA), lo que sugiere que el embarazo potencia la actividad de la enfermedad. Tras la remisión, la mayoría continuaron con terapia de mantenimiento (16/23) presentando recaída (4/17) con la disminución de la terapia (2/4) y en los siguientes embarazos (2/4).

La mayoría de los embarazos resultaron en nacidos vivos (73%), siendo la mayoría de ellos prematuros (73% y 40% antes de la 37 y 34 semanas de gestación, respectivamente), con una única muerte intrauterina (CF en el segundo trimestre). La tasa de prematuridad fue muy superior a las mujeres que quedan embarazadas con VAA en remisión, por lo que se cree que se asocia con la gravedad de la enfermedad, la elección de la terapia de inducción (CF) y la afectación renal. Las anomalías congénitas fueron raras, con un recién nacido con un riñón pélvico solitario (6%) después del tratamiento materno con GC, CF y PF. Un 56% de las madres presentaron complicaciones graves destacando la pulmonar, seguida de la renal e isquémica. La cesárea, la preeclampsia, la rotura prematura de membranas y la muerte materna aparecieron en el 41, 29, 24 y el 7%, respectivamente. La tasa de infección fue del 21%.

Los autores concluyen que los embarazos en las VAA pueden cursar sin complicaciones, pero con graves riesgos maternos, por lo que se precisan datos adicionales sobre tratamientos en estas pacientes.

Comentarios

No está claro si los síntomas de la VAA están afectados por el embarazo y esta revisión muestra unos pobres resultados a pesar del tratamiento. Aunque muchos inmunosupresores tienen riesgos, es posible que suspender el tratamiento o no administrarlo, no sea

una alternativa mejor. Existe un cambio en los regímenes de inducción y mantenimiento hacia el uso de AZA, Iglv y PF, en relación con la búsqueda de terapias alternativas que eviten la toxicidad de la CF, como podría ser rituximab. Son necesarios más estudios y publicaciones de casos con el uso de es-

tos fármacos y aparición de efectos secundarios materno-fetales, para identificar mujeres con alto riesgo en el que la terminación del embarazo podría estar recomendada. Además, de requerir un equipo multidisciplinar para asesorar y optimizar los resultados de estas complejas pacientes.

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.

ANTICUERPOS ANTIPROTEÍNA CITRULINADA, ARTRITIS Y SÍNDROME DE SJÖGREN: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS

Molano-González N, Olivares-Martínez E, Anaya JM, Hernández-Molina G. Scand J Rheumatol. 2018 Sep 30;1-7. doi: 10.1080/03009742.2018.1469164.

Aunque los anticuerpos contra las proteínas citrulinadas (ACPC) se encuentran presentes en un 3-9.9% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSp), su trascendencia clínica y pronóstica como marcador de desarrollo de artritis reumatoide (AR) no está actualmente aclarada. El propósito de esta revisión sistemática de la literatura fue conocer la posible asociación entre la positividad de los ACPC en pacientes con SSp y la presencia de artritis, así como el papel de dichos anticuerpos

en el desarrollo posterior de AR. En dicha revisión se tomaron en consideración 10 estudios que incluyeron un total de 1322 pacientes con SSp (sin criterios, al diagnóstico, de otra enfermedad autoinmune sistémica, incluida la AR). Los resultados mostraron un riesgo 4.42 veces mayor de padecer artritis cuando los ACPC eran positivos que cuando estaban ausentes. Por otro lado, hasta un 57% de los pacientes con ACPC positivos terminaron desarrollando AR frente a la ausencia de casos de AR observados en el grupo de pacientes sin positividad a dichos anticuerpos. De esta manera, los autores concluyen que la presencia de ACPC en pacientes con SSp no sólo predispone a la aparición de artritis sino que también parece favorecer el desarrollo de AR.

Comentarios

Las manifestaciones articulares del SS están presentes en el 30-

70% de los casos y en caso de condicionar artritis (15-25% de los casos), ésta suele ser simétrica y leve, típicamente no erosiva ni deformante. Dichos fenómenos de artritis pueden preceder a los síntomas de sequedad y parecen asociarse a un perfil inmunológico característico (hipergammaglobulinemia, crioglobulinemia, positividad a factor reumatoide y anti-Ro). Tras esta revisión y metanálisis, los autores consiguen arrojar algo de luz a la controversia existente acerca de la posible asociación entre ACPC y artritis en pacientes con SSp. Si bien no es posible dilucidar si en muchos casos no se trata en realidad de pacientes con AR y SS asociado, los autores nos invitan a considerar una evolución articular más agresiva (tanto si terminan desarrollando AR como si no) en aquellos pacientes con SSp y ACPC positivos.

NUEVOS AUTOANTICUERPOS EN EL SÍNDROME SJÖGREN

Martín-Nares E, Hernández-Molina G. *Autoimmunity Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.09.003>.

Anti-Ro/ SSA y anti-La/ SSB son los dos autoanticuerpos (autoAc) clásicamente descritos en el síndrome de Sjögren (SS). Es bien conocida su asociación con disfunción glandular pero también se ha descrito su relación, en otras, con la presentación de manifestaciones extraglandulares, hipergammaglobulinemia, manifestaciones neonatales y más recientemente con el déficit de vitamina D.

Actualmente, se sabe que anti-Ro 52/ SSA y anti-Ro 60/ SSA son las especificidades con mayor valor predictivo positivo para el diagnóstico de SS primario.

La hiperactivación de las células B es la clave de la patogenia del SS y en relación con ello se han descrito numerosos autoAc en los últimos años. Algunos de ellos parecen tener mayor relevancia clínica o diagnóstica. En este artículo, los autores revisan la literatura existente y analizan su utilidad diagnóstica, su papel patogénico, sus implicaciones clínicas y su valor como predictores de síndromes de solapamiento.

Los autores concluyen que el hallazgo de estos nuevos autoAc es muy relevante, en tanto que mejoran el conocimiento de la patogenia del SS, permiten establecer fenotipos clínicos y predecir complicaciones a largo plazo, destacando entre ellas el linfoma.

En este artículo se recoge un total de 25 nuevos autoAc (recomendamos ver las tablas 1 y 2 en el artículo original). A continuación detallamos algunos de los autoAc más relevantes.

Entre los autoAc analizados, algunos de ellos han demostrado relación con determinados fenotipos clínicos. Los antiproteína salivar 1 (antiSP-1), anti-anhidrasa carbónica 6 (anti-CAG) y anti-proteína secretora parotídea (anti-PSP), apare-

cen en el SS precoz y preceden a la clínica. Además, en ratones se ha visto que preceden a la aparición de anti-Ro/ SSA y anti-La/ SSB y a la infiltración glandular linfocítica.

Los anti-NR2, dirigidos frente a proteínas expresadas en el cerebro, especialmente en el hipocampo, se han identificado en pacientes con encefalitis autoinmune y tienen un papel controvertido en el lupus neuropsiquiátrico. En pacientes con SS primario, estos anti-NR2 se han detectado en suero y en líquido cefalorraquídeo y se han relacionado con alteraciones de memoria, depresión y disminución de la materia gris hipocampal.

Los anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) son poco prevalentes en el SS primario (5%) pero su positividad se ha asociado con mayor probabilidad de triple positividad (anti-Ro 52/ SSA, anti-RO 60/ SSA y anti-La/ SSB), hipocomplementemia y afectación cutánea y pulmonar.

De especial relevancia en el SS es la presentación de afectación neurológica y adquieren interés algunos autoAc relacionados con la misma. En pacientes con SS primario y neuropatía periférica se ha descrito mayor, aunque no significativa, de la incidencia de anticálpónina 3, respecto a sujetos sanos. En ratas se ha observado la presencia de cálpónina 3 en tejido neurológico, lo que sugiere un potencial rol patogénico específico de estos autoAc.

En una pequeña muestra de pacientes con SS y neuropatía autonómica se detectó la presencia de anticuerpos anti-receptor gangliónico de acetilcolina (gAChR).

Algunos de los autoAc mejor estudiados son los antiaquoporina (AQP). Los AQP4 tienen un claro papel patogénico y utilidad diagnóstica en el espectro de enfermedades relacionado con la neuromielitis óptica. En pacientes con neuromielitis óptica o enfermedad de Devic (neuritis óptica y mielitis transversa extensa) se han encontrado hallazgos histopatológicos compatibles con SS en la biopsia salivar menor, a pesar de no estar diagnosticados de SS.

Destaca en este sentido el trabajo de Birnbaum y colaboradores, que determinaron la frecuencia de AQP4 en una cohorte de 109 pacientes con SS. Sólo los 11 diagnosticados además de alguna enfermedad del espectro de enfermedades relacionado con la neuromielitis óptica presentaban AQP4, lo que implica una especificidad del síndrome y que probablemente este tipo de afectación neurológica se deba más a un solapamiento que una manifestación atribuible al SS.

Por otro lado, los AQP2 se han relacionado con la disminución de la secreción salivar y lagrimal.

Los anti-estamina 4 también podrían tener implicación patogénica neurológica y se han relacionado con la presencia de polineuropatía y vasculitis en pacientes con SS primario.

Los anti-interferon-inducible proteína 16 son más prevalentes en los pacientes con SS y, si bien hay resultados contradictorios, parecen relacionarse con un curso más agresivo de la enfermedad, se asocian con Schirmer patológico, ANAs positivos, alteraciones histopatológicas en la biopsia salivar e hipergammaglobulinemia.

De modo similar, los anti-MDM2 se relacionan con mayor duración de la enfermedad, mayor infiltrado linfocitario salivar, anemia, trombocitopenia, antiLa/ SSB, mayores niveles de IgG y valores de escala ESSDAI.

De especial transcendencia clínica puede ser el conocimiento de tres autoAc cuyos niveles se sobreexpresan en pacientes con SS primario asociado a linfoma MALT: anti-cofilina 1, anti-alfalenolasa y anti-RG12.

En definitiva, en una enfermedad como el SS, de curso crónico e impredecible, el mejor conocimiento de su patogenia y de los factores relacionados con su expresión clínica y evolución, podría permitir un mejor manejo de los pacientes. Esto último justifica que se insista en el estudio de los autoAc relacionados y los hallazgos puedan ser trasladados a la clínica.

NEFROLOGÍA

Ana Ávila Bernabéu¹Adoración Martín Gómez²¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.²Servicio de Nefrología. Hospital de Poniente. El Ejido Almería.

¿DISPONEMOS POR FIN DE UN TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN NEFRITIS LÚPICA SUPERIOR A LOS EXISTENTES?

Robin et al. *Kidney International* (2019) 95, 219–231

Los inhibidores de calcineurina (ICN), ciclosporina y tacrolimus, se usan en el tratamiento de la nefritis lúpica (NL) asociados a otras terapias para aumentar la tasa de remisión completa. Voclosporina (VCS) es una CsA modificada más potente que no requiere medida de niveles plasmáticos. VCS ha mostrado ventajas en dosificación y tolerabilidad sobre ICN clásicos.

AURA-LV es un ensayo fase 2 aleatorizado, controlado, multicéntrico, doble ciego, en el que se analiza la eficacia y seguridad en inducción en NL de dos dosis de voclosporina (23,7 mg (grupo 1) vs 39,5 mg /2v/d (grupo 2)) vs placebo (grupo 3), asociados a MMF 2 g/d y Pdn con reducción rápida. El *end point* primario fue la tasa de remisión completa (TRC) a las 24 semanas. El objetivo secundario, la TRC a las 48 semanas. Se incluyeron 275 pacientes de 3 continentes.

TRC a las 24s fue superior en el g1 respecto al 3 (32,6 vs 19,3%, OR 2.03; 1.01–4.05; P=0.046). A 48s, TRC fue 49,4% en g1 (OR . 3.21; 1.68–6.13; P < 0.001), 39,8% en el g2 (OR 2.10; 1.09–4.02; P =0.026), y 23,9% en el g3. RC se alcanzó más rápidamente (P < 0.001) en g1 y 2. El t $\frac{1}{2}$ hasta remisión fue 19.7s para g1 y 23.4 para g2. VCS tam-

bién se asoció con menor tiempo hasta la remisión parcial (RP), y con descenso mayor de proteinuria. En los grupos de VCS se observa mayor descenso de Anti DNA ds (7% en el g3, 51% en el g1 y 38% en el g2) y mejoría en la actividad lúpica medida por SELENA-SLEDAI.

Hubo más eventos adversos (EA) serios en el grupo VCS, y mayor mortalidad en el g1 vs g 2 y 3 (11,2% vs 2,3 y 1,1). La mayoría de EA fueron antes de 24s. La incidencia de EA y EA relacionados con el tratamiento fue superior en el g2, pero los EA graves se ven en más pacientes del g1 (28.1%) que en g2 (25.0%) y 3 (15.9%). En el grupo VCS, se observó disminución en el filtrado glomerular (FG) que pese a ajuste de dosis fue causa de retiradas de protocolo (6 en VCS vs 2 en g3). Los EA más frecuentes en todos los grupos fueron infecciones seguidas por alteraciones gastrointestinales. Trece pacientes fallecieron durante el estudio (4,9%). Más en el grupo1 (11.2%) que en el 2 (2.3%) o 3 (1.1%).

Estos resultados sugieren que la adición de voclosporina a dosis bajas a MMF y CT para la inducción en NL consigue mayor TRC comparado con MMF +CT aislados, pero con mayores tasas de eventos adversos incluida muerte.

Comentarios

La combinación de ICN con otros inmunosupresores para aumentar la TRC en pacientes con NL se ha evaluado en pacientes chinos, donde el uso de TAC con MMF y CT (terapia multi-target) conseguía mayor tasa

de remisión a los 6 m que Ciclofosfamida +CT. Pero esta combinación no se había utilizado en otras etnias. Con terapias clásicas, TRC oscilaba entre 8,6% y 22%, con dosis de MMF 3g/d. La terapia multitarget obtuvo tasas superiores de remisión con menos dosis de MMF y CT.

Este es el primer estudio multiétnico con ICN, que muestra mayores TRC que el tratamiento convencional. Todos los pacientes que habían alcanzado RC con VCS mantuvieron la remisión a las 48 s, lo que sugiere que VCS puede tener ventajas terapéuticas en pacientes con NL sobre ICN convencionales.

Según este estudio a 24 y 48 semanas, 7,5 y 3,9 pacientes necesitarán ser tratados con VCS para alcanzar una remisión completa adicional. No se observó diferencia según la dosis de VCS, no está claro porqué. En el estudio multitarget, la TRC es superior, lo que puede indicar un efecto dependiente de la raza.

La respuesta renal en NL se define fundamentalmente por la resolución de la proteinuria, por lo que la tasa de respuesta depende de la gravedad del daño en la MBG y en podocitos. Es probable que los respondedores rápidos tengan menos daño estructural y reparen rápidamente la MBG, con lo que se reduce la proteinuria. Pero esta reducción no siempre correlaciona con resolución del daño histológico. Los ICN reducen también proteinuria alterando la hemodinámica renal y estabilizando el citoesqueleto del podocito. Con el tratamiento multi-target, la biopsia a los 6m de los tratados

con tacrolimus mostró mejoría histológica. Los ICN también mejoran otros indicadores de actividad. Todo ello sugiere que los ICN mejoran el daño renal inmunomediado en NL.

La mayoría de EA y EA graves fueron más frecuentes en los pacientes tratados con VCS.

La mortalidad fue similar a otros estudios en NL, pero el n° de muertes fue mayor en g1, lo que no es fácil de explicar. La mayoría de las muertes fueron precoces (9/13). Entre los 6 y 12 m sólo una (en gVCS). Más de la mitad de los fallecimientos (y EA graves) sucedieron en tres centros en el subcontinente indio, donde se aleatorizaron más pacientes al g1. Tras la finalización del estudio se observaron 3 fallecimientos adicionales en el g3 frente a ninguna en los gVCS. La mortalidad precoz indica la necesidad de seguimiento estrecho al inicio del tratamiento.

Todavía quedan cuestiones pendientes por lo que se está llevando a cabo en la actualidad un ensayo fase III que permitirá evaluar estas cuestiones.

2 PLAN TERAPÉUTICO SIN CORTICOIDES EN LA VASCULITIS ANCA

Pepper RJ, McAdoo SP, Moran SM et al (Reino Unido). *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Sep 18. doi: 10.1093/rheumatology/key288.

Durante el primer año de tratamiento de las Vasculitis, la mortalidad está más relacionada con los efectos adversos de los fármacos usados que con la propia vasculitis, sobre todo en pacientes añosos y con afectación renal. La tendencia actual es a disminuir la dosis de corticoides, sobretodo en fase de mantenimiento, avalados por muchos estudios de varias enfermedades autoinmunes, del trasplante renal, así como de estudios en Vasculitis en los que se han obtenido buenos resultados en eficacia y seguridad usando rituximab + CF o plasmaféresis y muy bajas dosis de esteroides.

Estudio prospectivo no randomizado de 49 pacientes con Vasculitis con glomerulonefritis ANCA positivo (94%) o negativa, biopsiados el 90% de la muestra: 33% clase focal, 16% crescéntica, 35% mixta y 6% esclerosante, y con creatinina media 2.2mg/dl (incluidos diálisis o hemorragia alveolar). El tratamiento de inducción fue de 2 dosis de Rituximab, 6 dosis de CFiv quincenal y sólo 1-2 semanas de corticoterapia oral con pulsoterapia iv. El mantenimiento fue libre de corticoides con azatioprina como primera línea y micofenolato, metotrexate o rituximab como alternativa. El grupo entero se comparó por parejas con la cohorte del EUVAS que recibió dosis estándar de corticoides (CYCARAZEM, CYCLOPS y MEPEX) y dosis similares a la actual (RITUSVAX). No nombra si el análisis fue por intención de tratar o por protocolo. Tiempo de seguimiento 12 meses. A los 6 y 12 meses, un 96 y 90% respectivamente se encontraban en remisión sin haber precisado corticoterapia adicional. Un 96% mantuvo mejoría de la función renal a los 12 meses con 1.4mg/dl de creatinina media. Sólo 3/49 pacientes recayeron. En cuanto a efectos secundarios, hubo 3 muertes (complicaciones de broncoscopia, muerte súbita y neumonía) y 5 infecciones graves (12%, vs 30% en la cohortes previas del EUVAS: RITUSVAX, p=0.02), 1 fractura de cadera y ningún caso de diabetes (vs un 8% en la cohorte EUVAS).

Concluyen que es un estudio preliminar en el que con dosis significativamente menores de corticoides y un régimen de inducción mixto con RTX y CF a menores dosis cada uno, se consiguen los mismos resultados en eficacia que los grandes estudios del EUVAS con significativamente menos efectos secundarios. Proponen un ECC internacional con este mismo patrón terapéutico.

Comentarios

Cada vez son más las publicaciones en enfermedades autoinmunes que relatan éxito terapéutico reduciendo dosis de corticoides e, incluso, llegando a prescindir de los mismos, dados los efectos secundarios des-

garradores a nivel infeccioso, metabólico, óseo y cardiovascular que se han ido descubriendo a lo largo de décadas de uso. Son varios los inmunosupresores que pueden actuar como ahorradores de corticoides. En este trabajo de calidad científica media, la enfermedad es la Vasculitis ANCA renal y el fármaco una multiterapia a menores dosis con Rituximab y Ciclofosfamida (+/- Plasmaféresis según indicaciones habituales renal/pulmonar). Los resultados son positivos en eficacia y con mayor seguridad, pero por lo que se anima a realizar estudios de mayor calidad para obtener mayor evidencia científica y poder extrapolar mejor los resultados.

2 ASOCIACIÓN ENTRE LA REPOSITIVIZACIÓN DE ANCA-MPO Y RECAÍDA CLÍNICA DE LA VASCULITIS. ANÁLISIS DE LOS SUBGRUPOS DE UNA COHORTE NACIONAL JAPONESA

Watanabe H, Ken-Ei Sada KE, Yoshinori Matsumoto Y et al. *Arthritis & Rheumatology* 2018, 70 (10):1626–1633.

La utilidad de la monitorización de los ANCA en las vasculitis en prever las recaídas clínicas sigue siendo controvertida, más aún en las MPO que, aunque más frecuentes, se sabe presentan brotes con menor frecuencia que las PR-3. En la clínica diaria, el hecho de repositivización o no negativización del título de estos anticuerpos, crea un estado de alerta al clínico que puede repercutir también en un estado de ansiedad al paciente.

Se unen y subanalizan retrospectivamente dos cohortes japonesas que se habían estudiado previamente de forma prospectiva para valorar la remisión de las vasculitis ANCA, seleccionando los casos de ANCA-MPO y monitorizando los mismos durante los dos primeros años y en el momento de la recaída. La varia-

ble resultado principal fue la recaída clínica y la secundaria supervivencia global y renal, definida ésta como creatinina >5.6mg/dl o necesidad de diálisis crónica (ERCA).

De 257 pacientes estudiados, 181 habían negativizado ANCA: 73/181 repositivizaron ANCA, recayendo clínicamente 19 (26%), y 108/181 no repositivizaron ANCA, recayendo clínicamente 6 (5.5%). De los que no habían negativizado los anticuerpos (76/257), recayeron clínicamente 16 (21%).

En el análisis comparativo entre los que negativizaron o no los anticuerpos en su evolución, la única diferencia entre grupos fue la afectación renal basal, con un 78% en el grupo que negativiza vs. un 91% en el que no ($p < 0.015$), aunque la diferencia entre la creatinina media entre ambos no alcanzó significación (1.1mg/dl vs 1.5mg/dl respectivamente). No hubo diferencias en recaídas ni ERCA entre ambos grupos ni tampoco en el tiempo medio de negativización de anticuerpos entre los pacientes que recayeron y los que no. En el análisis comparativo entre los que repositivizaron o no los anticuerpos en su evolución, la única diferencia entre grupos fue la dosis media de corticoterapia (12.5mg/dl vs 15mg/dl, respectivamente, $p < 0.015$). En el análisis comparativo entre los que recayeron clínicamente y los que no, la única diferencia entre grupos fue la repositivización de ANCA durante el seguimiento (76 vs 12%, $p > 0.001$, con además más prontitud en esta repositivización (238 vs 363 días, $p = 0.036$), y no la afectación renal, creatinina media o tratamiento inmunosupresor.

Concluyen que la monitorización de ANCA MPO puede ser útil para predecir una recaída clínica.

Comentarios

El trabajo expone, en primer lugar, un análisis de subgrupos con lo que ya se ha de ser cauteloso en su interpretación. Al subdividir entre tantos grupos, disminuye bastante la muestra además. Hay trabajos similares. La originalidad de un trabajo en este tema estaría en definir

el tiempo entre la repositivización serológica y la recaída clínica, además de valorar los otros factores que pueden ayudar a que esa repositivización curse con recaída clínica, ya que existe un mayor porcentaje de pacientes con repositivización de ANCA que no recayeron clínicamente (54/73) a los que sí lo hicieron (19/73). Se habría de trabajar con sensibilidad y especificidad de la prueba diagnóstica ANCA MPO para la variable recaída clínica.

UN ESTUDIO DE COHORTES PROSPECTIVO REALZA LOS HALLAZGOS EN LAS REBIOPSIAS DE PROTOCOLO DE PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA EN REMISIÓN QUE RECAEN TRAS RETIRADA DEL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

De Rosa M, Azzato F, Toblli JE et al. *Kidney International* (2018) 94, 788-794.

El tratamiento de mantenimiento en la nefritis Lúpica (NL) es todavía impreciso, y se mueve en los diferentes centros entre el rango de larga duración exponiendo al paciente a sus efectos secundarios y suspensión "temprana" exponiendo al paciente a nuevos brotes.

El estudio prospectivo multicéntrico LuFla [Lupus Flares and Histological Renal Activity at the End of the Treatment study (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02313974), Argentina y Estados Unidos] se basa en la teoría de que los pacientes que mantienen actividad histológica tienen mayor riesgo de recaer clínicamente. En el se analizan con datos completos un total de 36 pacientes con NL III+/-V y IV rebiopsiados por protocolo tras un mínimo de 36 meses de tratamiento inmunosupresor y 12m en remisión, habiéndose excluido aquellos con FGe < 60ml/min/1.73m². Tras esta rebiopsia, se inicia la retirada definitiva del tratamiento de man-

tenimiento (micofenolato y prednisona) y se observa la presencia o no de brote clínico.

A pesar de la remisión clínica, un 44.4% de los pacientes presentaban actividad histológica en la rebiopsia de protocolo. De estos, 81% proliferación endocapilar, 88% depósitos subendoteliales y un 14% inflamación intersticial. Un 56% tenía IA entre 1-2 y un 44% entre 3-5. Once pacientes recayeron (30.5%) vs 25 no. En el momento de la segunda biopsia, se analizaron diversas variables clínico-analítico-terapéuticas (duración del LES, duración del tratamiento, tiempo hasta remisión, duración de la remisión, proteinuria, filtrado glomerular, antiDNA/C3/C4...) e histológicas, y se relacionaron con la recaída posterior: se obtuvo significación estadística sólo en las histológicas (índice de actividad, proliferación endocapilar y depósitos subendoteliales, $p < 0.0001$) y en la duración del LES. La proteinuria queda al límite de la significación en este sentido (0.16 vs 0.7 g/d, $p = 0.06$), así como el descenso de C3 en los 6 meses previos a la rebiopsia ($p = 0.07$), pero en el multivariante, éste descenso de C3 sí muestra significación estadística ($p = 0.03$) y es el único dato que, aunque pobre en fuerza, muestra cierta correlación con el IA en la rebiopsia ($r = -0.23$, $p = 0.073$). Todos los pacientes que recayeron menos uno (91%) tenían actividad en la biopsia de protocolo. Todos los pacientes con IA > 2 recayeron. Mediante regresión logística, el mejor modelo es el que incluye la proliferación endocapilar y la duración del LES, obteniendo 100% de sensibilidad y 92% de especificidad para la predicción de recaída. La persistencia de proteinuria no se relacionó con la existencia de cronicidad en la biopsia (IC, glomeruloesclerosis, SL fibrosas o fibrosis tubulointersticial).

Concluyen realzando el papel de la rebiopsia renal de protocolo como un dato más para afianzar la retirada del tratamiento de mantenimiento en los pacientes con nefritis lúpica.

Comentarios

Las recaídas en Nefritis Lúpica suponen una injuria renal añadi-

da que se sigue presentando en un 40% de los casos. La duración de la terapia de mantenimiento es aún variable, entre 36 meses y 5 años. Para individualizarla, aunque disponemos de marcadores séricos y urinarios indicativos de actividad, lamentablemente, no se correlacionan de una forma perfecta con la presencia o no de estas recaídas. Es por ello que en los últimos años, las biopsias de protocolo se están desarrollando en muchos centros.

La biopsia renal es una técnica invasiva pero su seguridad depende de las condiciones del paciente y la experiencia del centro. En los estudios de biopsias y rebiopsias, parece que el factor pronóstico viene dado por variables encontradas en la segunda más que en la primera biopsia, y, dentro de aquéllas, parecen tener más valor predictivo para diferentes *outcomes* renales las realizadas tras la fase de mantenimiento que tras la de inducción. En este trabajo, aún con pocos pacien-

tes, vuelve a resaltarse el valor de la persistencia de actividad, específicamente IA, proliferación endocapilar y depósitos subendoteliales en la predicción de brote renal. Esta persistencia de actividad histológica con el paciente en remisión clínica, no parece correlacionarse claramente con los parámetros analíticos que disponemos en la clínica actual, de manera que parece puede ayudar a individualizar la decisión de retirar el tratamiento de mantenimiento en pacientes con nefritis lúpica.

OFTALMOLOGÍA



Encarnación Jiménez Rodríguez

Paloma Rivera de Zea

Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga.

MICOFENOLATO SÓDICO CON RECUBRIMIENTO ENTÉRICO EN EL TRATAMIENTO DE UVEÍTIS INTERMEDIAS NO INFECCIOSAS

CME Deuter, K Engelmann, A Heiligenhaus, et al. For the MYCUV-IIT02 Study Group. Br J Ophthalmol 2018;102:647-653.

Los autores de este trabajo tienen como objetivo evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del micofenolato sódico con recubrimiento entérico, en combinación con bajas dosis de glucocorticoides (<5mg/día), para el tratamiento de pacientes con uveítis intermedia no infecciosa, y para ello lo comparan con un grupo control de pacientes en tratamiento con bajas dosis de glucocorticoides en monoterapia. Respecto al diseño, se trata de un estudio abierto, prospectivo, contro-

lado, aleatorizado y multicéntrico. Los pacientes del grupo control que presentaron alguna recidiva dentro de los 6 meses de seguimiento, fueron cambiados al grupo de tratamiento con micofenolato y glucocorticoides. El máximo período de seguimiento del tratamiento fue de 15 meses. El objetivo principal consistió en determinar el tiempo hasta la primera recidiva en el grupo de tratamiento y en el grupo control. En total, se incluyeron 41 pacientes de ocho centros; 22 pacientes fueron incluidos en el grupo de tratamiento y 19 en el grupo control. Se produjo alguna recidiva en 9 pacientes del grupo de tratamiento y en 15 pacientes del grupo control. La mediana de tiempo hasta la primera recidiva fue de más de 15 meses en el grupo de tratamiento y 2.8 meses en el grupo control. La probabilidad de alcanzar el mes 15 de seguimiento fue del 52.9% en el grupo

de tratamiento y del 19.7% en el grupo control. En total, de los 15 pacientes del grupo control que fueron cambiados al grupo de tratamiento tras la primera recidiva, sólo cuatro presentaron una segunda. Respecto a la seguridad, sólo un paciente tuvo que suspender el tratamiento con micofenolato, y fue debido al aumento de las enzimas hepáticas

Comentarios

Este trabajo demuestra que el micofenolato de mofetilo con cubierta entérica es efectivo para mantener la remisión en pacientes con uveítis intermedias no infecciosas; en este sentido, se demostró que la probabilidad de mantener a los pacientes libres de recidivas durante un período de seguimiento de 15 meses, es mucho mayor cuando se asocia micofenolato de mofetilo con cubierta entérica a los glucocorticoides, que cuando se trata con bajas dosis de

glucocorticoides en monoterapia. Además, de los pacientes que presentaron una recidiva durante los seis primeros meses, sólo el 27% desarrolló nuevas recidivas durante el siguiente período de seguimiento, que fue al menos de 9 meses.

Por otra parte, y aunque no es su principal objetivo, el trabajo refleja que el porcentaje de pacientes que logró disminuir la dosis de prednisona a 5 mg/ día sin presentar recidivas, fue mayor en el grupo de tratamiento, y además, la dosis media de los pacientes en el momento que presentaban una recidiva, era

mayor en los del grupo control. En general, el micofenolato de mofetilo demostró ser un fármaco bastante seguro, siendo necesario suspenderlo sólo en un paciente, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas de efectos adversos entre el grupo de tratamiento y el grupo control, incluyendo las molestias gastrointestinales (efecto secundario más frecuente del ácido micofenólico). Previamente, en 2014, Rathinam et. al. compararon el micofenolato de mofetilo y el metotrexato en el tratamiento de pacientes con diferentes

formas de uveítis no infecciosas, y aunque el diseño fue diferente, los resultados son comparables. Entre los puntos débiles de este trabajo, cabe mencionar que el diseño no fue cruzado, así como el bajo número de pacientes. En conclusión, destacar que aunque serían necesarios más estudios, y con mayor número de pacientes, éste es el primer ensayo clínico controlado y prospectivo que demuestra la eficacia del micofenolato de mofetilo con cubierta entérica en el tratamiento de pacientes con uveítis intermedia no infecciosa.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



Francisco J. García Hernández^{1,2}
Julio Sánchez Román¹

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

ACTUALIZACION EN EL TRATAMIENTO DE LAS MIOSITIS IDIOPÁTICAS

Barsotti S, Lundberg IE. *Curr Treat Options in Rheum* 2018; 4:299-315. DOI 10.1007/s40674-018-0106-2).

Las autoras de este trabajo pertenecen, respectivamente, a los Departamentos de Reumatología de la Universidad de Pisa y de Estocolmo. Se trata de una extensa y detallada revisión de la literatura, enfocada a la valoración de los tratamientos actuales dirigidos a pacientes con distintos subgrupos de miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), de la que excluyen las miositis por cuerpos de inclusión dado que, en su mayoría, son refractarias a estos tratamientos, y a datos preliminares sobre nuevas terapias en desarrollo. No contamos actualmente con pautas

terapéuticas estandarizadas para el tratamiento de la IIM, particularmente debido tanto a la falta en ensayos controlados de asignación aleatoria como a la rareza de estas enfermedades. Además, la presencia de diferentes subtipos dificulta el diseño de dichos ensayos, por lo que el enfoque terapéutico está guiado principalmente por la opinión de expertos y series de casos. Por ello, las autoras también incluyen en su revisión tanto el análisis de ensayos abiertos como de series e informes de casos.

En resumen, los glucocorticoides (GCs) siguen constituyendo, a dosis adecuadas a la intensidad del proceso (por vía oral o en megadosis iv), el tratamiento de primera línea de los pacientes con MII. Existe una recomendación general para combinar los GCs (ya que en gran parte

de los pacientes no se consigue con ellos un tratamiento adecuado sin efectos adversos), con otro agente inmunosupresor (IS) desde las fases tempranas de la enfermedad. Con ello, se consigue un mejor control de la actividad inflamatoria y, a la vez, se reduce el riesgo de efectos secundarios relacionados con los GCs. Analizan sucesivamente la información existente acerca del papel de hidroxicloroquina, metotrexato, azatioprina, inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus), micofenolato de mofetilo y ciclofosfamida, y el efecto de inmunoglobulinas iv, intercambio plasmático o leucoaféresis. Además, existen evidencias, que valoran, acerca de los beneficios conseguidos sobre el rendimiento muscular al añadir, junto al tratamiento farmacológico combinado, ejercicio físico individualizado y supervisado.

Igualmente, analizan los favorables resultados obtenidos con rituximab, único biológico que hasta el momento ha sido utilizado extensivamente en MII, y con el que nosotros hemos comprobado los mismos efectos beneficiosos que comentan (García Hernández FJ et al. *Med Clin Barc* 2010; 135:256-9 y *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29:363-4). Hacen hincapié en la relación entre respuesta y variantes clínicas, así como con la positividad de determinados autoanticuerpos específicos de miositis (AAEM; en particular anti-sintetasa, anti-PRS y anti- Mi-2) tanto con rituximab como con otros IS. Por último, se refieren a otros agentes biológicos o pequeñas moléculas con los que aún hay poca experiencia o que están actualmente en fase de valoración en ensayos clínicos (abatacept, anti-TNF, tozilizumab, anakinra, alemtuzumab, sifalimumab, basiliximab, tofacitinib). Concluyen que la subagrupación de pacientes en subtipos clínicos y serológicos (positividad de AAEM), considerando además las peculiaridades clínicas particulares del paciente, puede ser una forma muy eficaz de predecir la respuesta a un tratamiento específico y permitir la confección de regímenes terapéuticos personalizados para cada paciente en particular.

Comentarios

Se trata de una revisión enfocada a la personalización del tratamiento en las distintas variantes de MII a la luz de las publicaciones existen-

tes, que resumen de forma concisa pero muy útil. Las autoras incluyen la tabla adjunta, que consideramos muy práctica, en la que resumen las distintas estrategias terapéuticas adaptadas a las características clínico-biológicas de cada paciente.

TRATAMIENTO DE LAS MIOPATÍAS. LA UNIÓN HACE LA FUERZA (O “LOS REUMATÓLOGOS SON MARCIANOS Y LOS NEURÓLOGOS VENUSINOS)

Kohsaka H, Mimori T, Kanda T et al. *Neurology and Clinical Neuroscience* 2019; 7:3-21.

Ante todo, queremos apresurarnos a aclarar, por lo que pueda pasar, que la frase planetaria que figura entrecomillada en el encabezamiento no pertenece a estos comentaristas (humildes internistas, habitantes del planeta Tierra). Son los mismos autores del trabajo que comentamos (reumatólogos, dermatólogos y neurólogos) quienes la pronuncian al principio de su artículo. Un poco más abajo, nos cuentan la antigua leyenda procedente de la India, de los ciegos que no saben lo que es un elefante y se acercan a tocarlo (uno en el colmillo, otro en la trompa, otro en la oreja, otro en la cola...). Conclusiones: el elefante es una lanza...una serpiente...un abanico...una cuerda...

¿A qué viene todo esto? Pues a que cada uno de los especialistas citados (reumatólogos, dermatólogos, neurólogos...), afirman los autores, tienen distintos puntos de vista (y conceptos muy diferentes) con respecto a los pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas (MII): polimiositis (PM) y dermatomiositis (DM). Estas entidades pueden clasificarse, entonces, según uno u otro enfoque, desde el punto de vista de los hallazgos clínicos..., o de las características anatomopatológicas del músculo..., o del patrón de autoanticuerpos. Pero el subconjunto establecido por uno de los métodos, puede no coincidir con el subconjunto clasificado según otro método. Cosa que puede determinar grandes diferencias en el abordaje del tratamiento, dependiendo de la especialidad del médico responsable del paciente.

Partiendo de ese planteamiento, el objetivo de los autores consistió en formar un equipo de investigación entre los especialistas de los tres campos citados, Reumatología, Neurología y Dermatología (ignoramos la filiación planetaria de estos últimos) y llegar a un consenso para estandarizar el tratamiento del paciente con el apoyo del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar del Japón. Se planteó una serie de cuestiones clínicas (CQ) sobre el manejo de PM y DM y se realizó una búsqueda exhaustiva en PubMed acerca de trabajos relativos a dichas CQ. Esos trabajos fueron evaluados y discuti-

Table 1. List of drugs indicated for the treatment of IIMs and their efficacy reported in literature according to clinical/serological characteristics. The black boxes indicate the possible indication of the drugs

		GCs	MTX	AZA	CYATAC	MMF	CYC	HCQ	IVIG	RTX	Physical therapy
Disease involvement	Muscular	■	■	■	■	■	■	A	■	■	■
	Skin	■	■			■	■	■	■	■	
	ILD	■	B	■	■	■	■		■	■	
	Arthritis	■	■							■	
	Dysphagia	■							■	■	
Auto-Ab positivity	Anti-synthetase				■					■	
	Mi-2									■	
	SRP									■	

A: the patients should be monitored for worsening of myalgia and skin disease

B: the patients should be monitored for possible drug-related lung toxicity

GCs glucocorticoids, MTX methotrexate, AZA azathioprine, CYA cyclosporine, TAC tacrolimus, MMF mycophenolate mofetil, CYC cyclophosphamide, HCQ hydroxychloroquine, IVIG intravenous immunoglobulins, RTX rituximab, ILD interstitial lung disease

dos para hasta alcanzar el consenso en 23 de estas CQ, lo que dio lugar a 23 recomendaciones y un árbol de decisiones. Todo ello fue aprobado por las tres Sociedades Científicas japonesas implicadas. Se estableció, así, afirman los autores, por primera vez, un consenso de tratamiento para el manejo de la MP y la DM entre diferentes especialidades.

Comentarios

Es un hecho sobradamente conocido que las enfermedades autoinmunes sistémicas (y las MII no son una excepción) poseen una complejidad que se extiende hasta el infinito (“Un paciente con lupus puede tener... de todo” afirmaba Robert Lahita). Es absolutamente necesario abordar las distintas facetas de su poliédrica variabilidad desde un punto de vista unificador multidisciplinario. Por ello, la iniciativa de colaboración consensuada de los japoneses es muy digna de tener en cuenta. Sus “23 recomendaciones” son muchas recomendaciones para desmenuzarlas aquí. Pero las consideramos sumamente interesantes para analizarlas una por una. Este trabajo se publicó simultáneamente en varias revistas japonesas (todas ellas en lengua inglesa): en *Journal of Dermatology*, en *Modern Rheumatology*, y en *Neurology and Clinical Neuroscience*. Esta última (las otras dos no) es accesible libremente en la red: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ncn3.12223>

Aconsejamos que se la descarguen y lean detenidamente sus conclusiones.

PERO... ¿ESTO ES REALMENTE UNA MIOPATÍA INFLAMATORIA IDIOPÁTICA, O...?

Szczęsny P, Świerkocka K, Olesińska M. *Reumatologia* 2018; 56: 307-15.

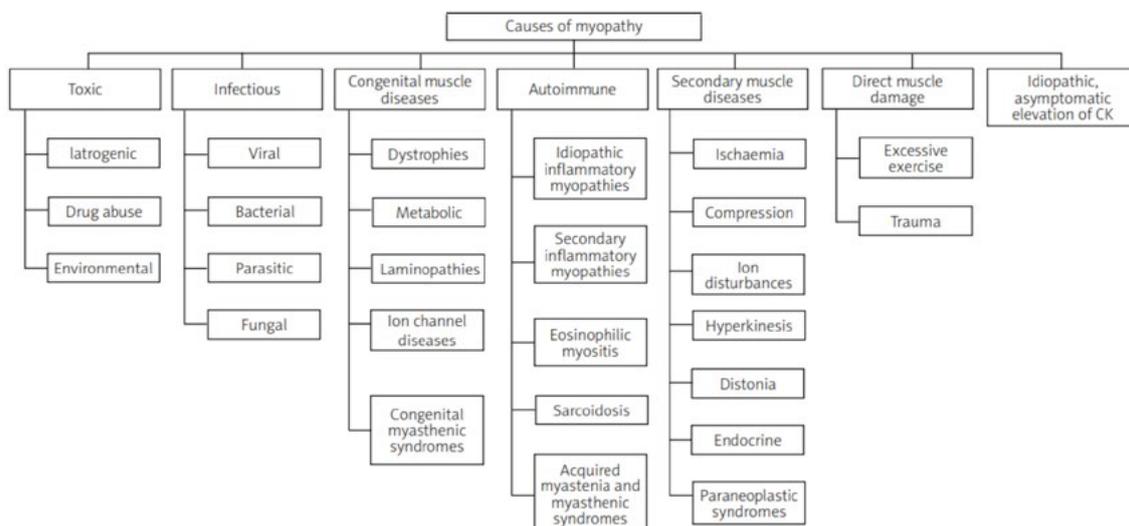
Comienzan los autores afirmando que los sistemas de criterios más utilizados para el diagnóstico de las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) sólo son aplicables después de que se hayan excluido todas las otras enfermedades musculares no autoinmunes. Hacer un buen diagnóstico diferencial, es el primer paso al acercarse a un paciente con debilidad muscular. Su artículo está diseñado para enumerar las condiciones más comunes que deben descartarse para diferenciarlas de las verdaderas MII. De hecho, muchos pacientes afectados de algunos de los “otros” procesos que enumeran han sido inicialmente diagnosticados de forma errónea de IIM.

Las MII son procesos sumamente raros (aproximadamente 5,5 a 7,7 casos por millón de habitantes en países desarrollados). Se incluyen, dentro de ellas, la polimiositis, la dermatomiositis (incluida la juvenil,

la amiopática y la sine-dermatitis), la miositis por cuerpos de inclusión y la miopatía necrotizante inmunomediada. Esta baja frecuencia contrasta con la elevada proporción de pacientes que presentan niveles elevados de CK: hasta el 8% de los que buscan atención médica, en estudios retrospectivos. Los procesos “reumatológicos” se considera que representan tan solo un 0,8 % de estos casos. Hasta en el 45 % de los pacientes enviados por esta causa a las consultas especializadas, se descarta la existencia de una MII. Las causas más frecuentes de dicha alteración son las drogas (en el 8%), infección (en 6 %) y trauma o sobreesfuerzo (5 %); en otro 6 % se trata de “CK-hemia” idiopática.

Comentarios

Los autores realizan una detallada revisión de todas estas causas, diferentes de las MII, causantes de debilidad y/o elevación de CK, y aportan unas tablas muy completas y abundante bibliografía complementaria que puede servir como fuente, cuando se necesita una mayor exploración de un tema específico. El esquema que reproducimos, que también figura en el trabajo, es muy útil. Aconsejamos tener a mano este trabajo, en la práctica clínica, para facilitarnos el diagnóstico diferencial. Es de libre acceso en la red y puede descargarse desde: <https://doi.org/10.5114/reum.2018.79502>



DERMATOLOGÍA



Ricardo Ruiz Villaverde ¹

¹ FEA Dermatología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

Daniel Sánchez Cano ²

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

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES TRATADOS CON BIOLÓGICOS SEGÚN UN REGISTRO DE DERMATÓLOGOS (BIOBADADERM) ENTRE 2008 Y 2016

Carretero Hernández G, Ferrándiz C, Rivera Díaz R, et al. *Actas Dermosifiliogr.* 2018 Sep;109(7):617-623.

El uso en práctica clínica habitual de los fármacos biológicos en el tratamiento de la psoriasis es en términos generales en segunda línea, tras el uso previo de un fármaco clásico. Sin embargo, en casos particulares –particularidades del paciente o criterio médico– se realiza la indicación en primera línea. Al no existir estudios sobre las características clínicas y de seguridad de los pacientes que reciben fármaco biológico en primera línea los autores establecen como objetivo primario determinar dichas características de acuerdo con la iniciación de la terapia biológica en primera o segunda línea. En este estudio se incluyen los pacientes del registro BIOBADADERM desde enero de 2008 hasta noviembre de 2016. A partir de esta población se han constituido 2 cohortes: a) naïve: pacientes que reciben un biológico en primera línea (etanercept, infliximab, adalimumab, ustekinumab y secukinumab; ixekizumab no se incluyó por no estar aprobado al cierre temporal), y b) clásica: pacientes con tratamiento sistémico clásico previo (acitretina, ciclosporina,

metotrexato; no se incluyó apremilast por no estar aprobado en ese momento). La fototerapia no se consideró como tratamiento sistémico. Curiosamente los pacientes de los 2 grupos son muy similares, si bien la proporción de comorbilidades y la edad de inicio son superiores en los pacientes naïve. Es bastante probable que el fármaco biológico en estas situaciones se elija para evitar efectos adversos o interacciones con dichas comorbilidades.

El hecho de no haber encontrado diferencias en términos de motivos de suspensión y seguridad entre ambos grupos refuerza la seguridad de los fármacos biológicos en este contexto.

Comentarios

El registro de BIOBADADERM recoge de manera prospectiva datos demográficos, de manejo clínico y efectos adversos de 14 centros españoles en práctica clínica habitual. En este artículo del grupo de estudio de BIOBADADERM se describen las características clínicas de los pacientes que en práctica habitual y con diagnóstico de psoriasis moderado-grave reciben biológicos en primera línea. No se dispone de datos similares previamente publicados ya que, siguiendo la ficha técnica, los fármacos biológicos se prescriben habitualmente tras los tratamientos sistémicos clásicos. Los pacientes que reciben biológicos en primera línea presentan con mayor frecuencia HTA, DM, hepatopatía crónica, hepatitis C y VIH. No se encuentran otras diferencias en las características clínicas, el manejo mé-

dico ni los efectos adversos entre los pacientes que recibe el tratamiento biológico en primera o segunda línea. Este estudio abre el debate sobre las ventajas e inconvenientes del uso del tratamiento biológico en primera línea de tratamiento sistémico, previo al tratamiento convencional y donde la limitación económica es un punto fundamental.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES CANDIDATOS A RECIBIR BIOLÓGICOS POR PATOLOGÍA DERMATOLÓGICA. DATOS DE UN CONSENSO MULTIDICIPLINAR

Rodríguez-Jiménez P, Mir-Viladrich I, Chicharro P, et al. *Actas Dermosifiliogr.* 2018 Sep; 109(7):584-601.

El riesgo de infección por *Mycobacterium tuberculosis* se haya aumentado en los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas y en tratamiento inmunosupresor, en particular con fármacos anti TNF. La detección de la infección tuberculosa latente y el tratamiento preventivo dirigido a reducir el riesgo de progresión a tuberculosis activa es obligatoria en este grupo de pacientes. Este documento de consenso multidisciplinar actualiza la opinión

de expertos y establece recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la infección tuberculosa latente en estos pacientes, según los conocimientos actuales en terapias biológicas.

Resulta de especial interés recordar las principales recomendacio-

nes con grado de evidencia asociado y que cambian radicalmente el manejo de la ITL que se realiza en la actualidad.

Comentarios

Interesante y actualizado artículo sobre las recomendaciones de un

reputado panel de expertos de las sociedades científicas participantes en este documento de consenso multidisciplinar. Su objetivo es orientar a los especialistas en Dermatología para evaluar el riesgo a desarrollar TB y prevenirla mediante el diagnóstico y tratamiento de la ITL.

Todos los pacientes candidatos a terapias biológicas deben ser estudiados para detectar el diagnóstico de ITL por constituir uno de los grupos de mayor riesgo en desarrollar enfermedad tuberculosa		AIII
El riesgo a enfermar de estos pacientes parece ser dependiente también del fármaco anti-FNT utilizado: el infliximab y adalimumab son los de mayor riesgo detectado		AIIII
Los métodos diagnósticos de la ITL se basan en:	La búsqueda activa de antecedentes de TB en la historia clínica del paciente así como de contactos de TB activa	AIII
	La radiografía de tórax que detecte posibles lesiones antiguas de TB. En caso de duda, se aconseja completar estudio con TAC torácica, dado que es superior a la radiografía de tórax en la detección de signos radiológicos precoces de TB activa o de lesiones antiguas	
	La realización simultánea de IGRA y de la PT. Cualquier positividad de una de estas pruebas se considera indicativa de ITL	
Los pacientes diagnosticados de EIMI tienen un mayor número de resultados falsos negativos con la PT y los IGRA		AIIII
No hay evidencia de que la repetición de la PT (efecto booster) mejore la sensibilidad de la prueba en las EIMI y sí que reduzca su especificidad, por lo que en la actualidad, con la utilización de los IGRA, no se recomienda su realización		CIII
La realización de los IGRA debe hacerse antes de la PT, por el efecto booster detectado sobre los IGRA		AIIII
La especificidad y sensibilidad de las 2 técnicas de IGRA para el diagnóstico de ITL es similar en los pacientes con EIMI; al ser la sensibilidad del T-SPOT.TB algo mayor en pacientes tratados con corticoides, su utilización debería ser considerada en dichos pacientes		BIII
Los resultados indeterminados siempre deben confirmarse con una segunda determinación que, en la mayoría de los casos, suele ser negativa		AIIII
La negatividad de la PT y de los IGRA no descarta la ITL.		AIIII
Se aconseja tratamiento preventivo en todos los pacientes candidatos a terapias que presenten alguna de las pruebas diagnósticas sospechosas de ITL, después de excluir TB activa		AIII
La monitorización del tratamiento debe hacerse mensualmente. En caso de hepatotoxicidad a INH, se recomienda pauta de RIF 4 meses		AIIII
Un período de 4 semanas de tratamiento de la ITL se considera seguro (por la mayoría de los expertos) para iniciar el tratamiento anti-FNT		AIIII
El estudio y cribado de la ITL, después del inicio del tratamiento anti-FNT y durante su mantenimiento, como estrategia de diagnóstico de falsos negativos iniciales no se halla apoyado por la evidencia existente hasta la actualidad. Solo se aconseja repetir estudio de cribado si hay cambios en la sintomatología clínica o potencial exposición al Mycobacterium tuberculosis por viajes en zonas de alta endemia		AIIII
Si el paciente se diagnostica de enfermedad tuberculosa activa, debe suspenderse el tratamiento anti-FNT; se aconseja posponer su reinicio hasta que todo el ciclo de tratamiento antituberculoso se haya completado. No hay evidencia de que la duración del tratamiento de la enfermedad por TB deba ser modificado en este contexto		AIIII
Los pacientes que han completado de forma correcta el tratamiento de su enfermedad tuberculosa no parecen tener mayor riesgo de recaídas cuando se inicia el tratamiento anti-FNT		

HIPERTENSIÓN PULMONAR



Julio Sánchez Román¹

Francisco J. García Hernández^{1,2}

Grupo de Investigación CTS-279¹

Servicio de Medicina Interna,

(Hospital Virgen del Rocío), Sevilla.²

HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTES ESPAÑOLES CON ESCLERODERMIA

García Hernández FJ, Castillo Palma MJ, Tolosa-Vilella C et al. Clin Rheumatol. 2018 Dec 7. doi: 10.1007/s10067-018-4390-x.

Este trabajo es el resultado de un estudio transversal de 808 pacientes procedentes del registro RESCLE, creado por la Sociedad Española de Medicina Interna en 2006, y que recoge una amplia serie de españoles (1.463) afectados de esclerosis sistémica (ES) procedentes de treinta hospitales utilizando un protocolo estandarizado que recoge datos epidemiológicos, clínicos, de laboratorio e inmunológicos. Un número considerable de los firmantes del mismo (nos incluimos nosotros) pertenece a AADEA. Su objetivo fue evaluar, en estos pacientes, la presencia de hipertensión pulmonar (HP) definir sus variantes y valorar los posibles factores asociados.

Los pacientes, en lo referente a la ES, se clasificaron en cuatro categorías: 1) Pre-ES, definida por la presencia de fenómeno de Raynaud (FR), capilaroscopia característica de ES y/o autoanticuerpos específicos, pero no engrosamiento cutáneo. 2) ES limitada (ESL), cuando el engrosamiento de la piel se limita distalmente a codos y rodillas o al rostro. 3) ES difusa (ESD), cuando el

engrosamiento de la piel se extiende proximalmente a codos y rodillas o incluso al tronco. 4) ES sine esclerodermia (ESSE), definida por la presencia de FR, rasgos clínicos de ES y autoanticuerpos específicos de la enfermedad, pero no esclerosis cutánea.

La presión arterial pulmonar sistólica, estimada por ecocardiografía (PAPse), se consideró elevada si era ≥ 35 mmHg. Se valoró la presencia de cardiopatía izquierda (CI) y enfermedad pulmonar intersticial (EPI). Los datos del cateterismo cardiaco derecho (CCD) se recogieron cuando se realizó (144 pacientes).

La PAPse estaba elevada en 350 pacientes (43,3 %). Se consideró que 144 (17,8 %) estaban afectados de HP (88 mediante valoración por CCD) y, el resto, por combinación de PAPse elevada junto a evidencia de CI o EPI significativa). HAP en 3,7 %, secundaria a EPI en 8,3%, secundaria a CI en 2,8% y no clasificable en 3 %. La prevalencia de PAPse era mayor en los casos ESD que en ESL (50,5 vs. 42,2%, $p=0,046$). En el grupo con PAPse elevada se observó una frecuencia menor de anticuerpos anticentrómero (AAC 41,9 % vs. 52,3%, $p=0,006$), mayor de anti-topoisomerasa-1 (AAT) (25,1% vs. 18,6%, $p=0,04$), menor de úlceras digitales (50,6 % vs. 60,2 %, $p=0,007$) y de afectación esofágica (83,6% vs.

88,7%, $p=0,07$) y mayor de crisis renales (4,6% vs. 1,8%, $p=0,066$) en comparación con el grupo de pacientes con PAPse normal.

Concluyen los autores que, aunque la frecuencia de HP es considerable en su serie de pacientes con ES (especialmente en aquellos con ESD y con AAT), la de HAP es inferior a la esperada.

Comentarios

La HP es una causa frecuente de mal pronóstico en pacientes con ES. La complejidad clínica de este proceso (afectación cardiaca predominante del lado izquierdo, patología pulmonar intersticial y cambios en los vasos pulmonares en todo superponibles a los que se observan en la HAP idiopática) justifican la gran variedad de subtipos de HP que puede observarse en estos pacientes (tanto de forma aislada como asociadas entre sí). Determinar con precisión las características de cada caso es muy importante para establecer el pronóstico y el tratamiento más adecuado (muy distinto en cada una de las formas) que, en el caso particular de la HAP asociada a ES, presenta serias dificultades por su mayor resistencia al mismo cuando se compara con pacientes con HAP idiopática. Esta circunstancia y el interés por iniciar el tratamiento lo más precozmente posible (claves para una buena

respuesta) justifican la importancia de establecer un rastreo, al menos anual, de HP en pacientes con ES, como comentan los autores.

La frecuencia de HAP encontrada en este trabajo es más baja que las comunicadas en otras series (analizadas por los autores). Nosotros, en un estudio previo (García Hernández et al. *Med Clin Barc* 2016; 146:1-7) encontramos unos porcentajes de las distintas variantes de HP situados entre los comunicados por Coghlan et al (19%) y por Avouac et al (5 %): HAP en 13,6%, poscapilar en 3,8%, secundaria a EPI en 2,2% y tromboembólica crónica en 1,1 %. Datos similares a los de una cohorte australiana (Morrisroe et al) multicéntrica (HAP en 11,8%)

Estimar la verdadera frecuencia de HP (en todas sus variantes) es bastante complejo. Las razones fundamentales para ello son la disparidad de criterios en el diagnóstico de HP y la falta de uniformidad en la metodología para establecerlo. Los autores consideran que su estudio probablemente infravalora la verdadera frecuencia de HAP en su serie, dado el pequeño número de CCD realizados y la dificultad de clasificación de HP confirmada mediante dicho método en porcentaje no despreciable de pacientes.

PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO EN HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA

Cheng CY, Zhang YX, Denas G et al. *Intern Emerg Med* 2019 Jan 2. doi: 10.1007/s11739-018-02021-z).

Revisión sistemática y metanálisis llevados a cabo por investigadores italianos y chinos encaminada a analizar cómo puede contribuir la trombofilia al desarrollo de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC).

Realizaron búsquedas en PubMed y EMBASE (hasta el 15 de abril de 2018) de estudios acerca de HPTEC

que aportaran datos sobre trombofilia, heredada o adquirida. A partir de 367 artículos que mencionan los términos de búsqueda, se excluyeron 347, inicialmente por tratarse de artículos duplicados o que no estaban en inglés. Posteriormente, diez de los restantes se excluyeron por ser revisiones, editoriales, cartas o informes de casos y, otros dos, fueron eliminados debido a posible sesgo de selección. Los ocho estudios que se consideraron aptos ofrecían la proporción de pacientes positivos para anticuerpos antifosfolípidos (AAFL). La tasa bruta de AAF en pacientes con HPTEC fue del 11.8% (IC del 95%: 10,09-13,8%). El metaanálisis que consideró la proporción media ponderada y los intervalos de confianza (IC) del 95%, produjo una tasa de perfil positivo de AAFL de 12,06 % (IC 95%: 8,12 a 65,65%) entre los pacientes con HPTEC en el modelo de efectos aleatorios (I2 76,33%; IC del 95%: 52,75-88,14%, p = 0,0001). El análisis de sensibilidad confirmó el resultado. No se encontraron predictores de heterogeneidad en un análisis de metarregresión.

Estos resultados, según los autores del trabajo, sugieren que los AAFL se asocian frecuentemente con HPTEC, lo que subraya la necesidad de testar dichos anticuerpos, en pacientes con tromboembolismo pulmonar (TEP), especialmente si son jóvenes, bien "idiopático" o "provocado" pero con factores de riesgo leves.

Comentarios

El trabajo, y sobre todo el análisis estadístico, están bien diseñados. La asociación entre AAF y TEP ya estaba bien establecida previamente. Los autores encuentran una evidente asociación entre HPTEC y AAF. Claro que hubiera sido una sorpresa que los resultados hallados fueran inversos. Es de agradecer su análisis pero, sin necesidad de él, ya estaba diáfananamente establecida la necesidad de realizar un estudio de trombofilia (incluyendo detección de AAF) en todo paciente con enfermedad tromboembólica venosa con o sin HPTEC.

MÁS ACERCA DE ASOCIACIÓN DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO E HIPERTENSIÓN PULMONAR

Parthvi R, Sikachi RR, Agrawal A et al. *Intractable Rare Dis Res* 2017 Aug;6(3):163-171. doi: 10.5582/irdr.2017.01044).

Los apellidos de los autores tienen reminiscencias hindúes (curiosamente, uno se apellida Khanijo), pero lo cierto es que el estudio procede de instituciones neoyorkinas. Como en el trabajo citado con anterioridad, de Cheng et al, se proponen investigar la asociación de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) en hipertensión pulmonar (HP); pero sin limitarse, como ellos, a la hipertensión pulmonar tromboembólica (HPTEC).

Realizaron una revisión de la literatura que incluía todos los artículos en PubMed, con palabras clave 'anticuerpo antifosfolípido' e 'hipertensión pulmonar', entre enero de 1980 y julio de 2017 e identificaron 217 artículos, 47 de los cuales se consideraron relevantes. Observaron, en el análisis de estos trabajos, frecuentes referencias acerca de asociación entre la positividad de AAF tanto con HAP idiopática (HAPI) como asociada con enfermedad autoinmune sistémica (EAS), con enfermedad valvular izquierda e hipertensión venosa pulmonar (HVP). Así mismo, en los pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) detectaron un alto riesgo de desarrollar HPTEC. Mencionan otros trabajos en los que se encuentra asociación de los AAF con HP asociada a enfermedad pulmonar intersticial (EPI).

Concluyen que los AAF se asocian con todos los grupos definidos de HP (Niza 2018) por lo que propugnan la necesidad de evaluar una posible HP en pacientes con AAF positivos.

Comentarios

La metodología del análisis de estos autores es diferente de la que desarrollaron Cheng et al (comentario anterior), ya que no se trata de un metaanálisis sino una reco-

pilación de resultados obtenidos a partir de los estudios mencionados pero sin relacionarlos entre ellos. La recomendación de realizar un rastreo de HP en **todo paciente** con AAF positivos (afectos o no de SAF) nos parece excesiva. Absolutamente recomendable en pacientes, especialmente jóvenes y sin claros factores de riesgo, con enfermedad tromboembólica (ETE) y, desde luego, en pacientes con lupus eritema-

toso (LES), sobre todo cuando se trata de embarazadas. La frecuencia de AAF en esclerosis sistémica (ES: 6.4% en el reciente metaanálisis de Sobanski et al: Immunol, 02 November 2018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02457>) es bastante más baja que en el LES. Pero en estos pacientes, la necesidad de realizar estudios de rastreo de HP, de forma al menos anual en asintomáticos, está per-

fectamente establecida, independientemente de la positividad o no de AAF. En todas las demás circunstancias no está clara la indicación de dicho rastreo. En resumen, recomendamos la lectura atenta de este artículo (de libre acceso en la red) por la interesante revisión y recopilación de resultados parciales que aporta, aunque su recomendación final es, en sentido global, bastante discutible.

INMUNOLOGÍA



Francisco Javier Muñoz Vico

Servicio de Inmunología. Hospital Torrecárdenas. Almería

BIOMARCADORES AUTOINMUNES Y ANGIOGÉNICOS EN ATEROSCLEROSIS AUTOINMUNE

Balogh et al. Clin Immunol, 2018 Dec 10. pii: S1521-6616(18)30721-6. doi:10.1016/j.clim.2018.12.011

La aterosclerosis (Ats) acelerada “autoinmune” se asocia a artritis reumatoide (AR) y otras conectivopatías. El evento clave es la producción de factores angiogénicos, con implicación de citoquinas, proteasas, moléculas de adhesión, células y otros mediadores que pueden servir de biomarcadores de eventos vasculares.

La artritis y la Ats inflamatoria comparten numerosos mecanismos patogénicos: activación endotelial, infiltración de células inflamatorias como macrófagos y células T, neovascularización por hipoxia y producción de VEGF, y degradación tisular mediada por MMP. En la iniciación de ambas patologías participan factores genéticos, ambien-

tales y autoinmunes que disparan la inflamación sistémica.

AR y Ats tienen un fuerte componente genético. Los estudios GWAS en RA han revelado más de 40 alelos de susceptibilidad (40 SNP) y la Ats se asocia a más de 50 genes incluyendo HLA-DRB1. Enfermos de AR con HLA-DRB1*01/04 tienen 3 veces más riesgo de muerte cardiovascular.

Entre los factores ambientales juega un papel relevante el microbioma. La bacteria *Methylobacterium oryzae* podría ser un buen marcador ya que se ha detectado en el 45% de pacientes con AR con enfermedad cardiovascular (CVD) pero no en CVD sin AR; la infección de macrófagos humanos por *M. oryzae* indujo una respuesta proinflamatoria (IL-1, IL-6, IL-8 y CCR7).

Existe asociación entre factor reumatoide (FR) y anticuerpos anti-proteínas citrulinadas (ACPA) con patología vascular (se han detectado proteínas citrulinadas en la placa arteriosclerótica): los ACPA están asociados a una mayor frecuencia

de infarto de miocardio, formación de placa carotídea, ECV e ictus. Los anticuerpos anti-proteínas carbamidadas se asocian con Ats subclínica y mortalidad CV, y el FR se asocia a Ats acelerada y mortalidad CV. Los anticuerpos antifosfolípidos y antiox-LDL aumentan en las coronariopatías agudas, en otras enfermedades autoinmunes y vasculares: ambos pueden ser buenos biomarcadores de disfunción y daño endotelial. Los anticuerpos anti hsp 60/65 se asocian también a Ats y ECV, y se correlacionan con rigidez arterial, medida por PWV.

Entre los marcadores de inflamación la PCR es un predictor independiente de riesgo ECV. En enfermos de AR se produce TNF- α e IL18 en tejidos vasculares. La disfunción endotelial, medida por FMD de arteria braquial se asocia a expresión de moléculas de adhesión, antígeno vWF, TNF α , IL-6 y PCR, y la Ats de carótida, medida mediante el grosor de placa, se asocia a TNF α y PCR, y niveles reducidos de IL4 e IL-10. Factores proangiogénicos (angiopoyeti-

nas 1 y 2, VEGF, PDGF, FGF y HGF incrementan la vascularización en la pared vascular en la *Ats*, y junto a otros marcadores (uPAR soluble-suPAR, NT-proBNP, osteoprotegerina-OPG) muestran correlación con niveles de autoanticuerpos, mortalidad CV e inflamación. La esclerosina (SOST) y DKK-1, inhibidores de formación ósea mediados por TNF α , se asocian a calcificación vascular.

Las terapias dirigidas pueden reducir la producción de muchos de los biomarcadores descritos: el adalimumab reduce niveles de vWF-Ag y NT-proBNP, el etanercept y el certolizumab pegol reducen VEGF, PDGF-BB y NT-proBNP en AR y espondilitis anquilosante (EA), anti-TNF reduce anti-oxLDL/ β 2gpl en AR y EA, así como suPAR en AR. Estas terapias pueden regular de forma diferencial la expresión de biomarcadores óseos como OPG, SOST y DKK1.

Comentarios

Por tanto existe una pléyade de potenciales biomarcadores, entre los cuales no se ha identificado ninguno que puede servir de "gold standard", por lo que es posible que sea necesario un abordaje multi-biomarcador. Se han propuesto plataformas que integran biomarcadores de inflamación, proteólisis y trombosis. Por otra parte, el perfil de biomarcadores puede reflejar cambios vasculares identificables por imagen, ya que se han observado asociaciones entre algunos biomarcadores y RM vascular, ecografía intravascular o grosor de placa.

EL METABOLITO BH4 CONTROLA LA PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS T EN AUTOINMUNIDAD Y CÁNCER

Cronin SJF et al. *Nature* 2018 Nov; 563: 564-568. doi: 10.1038/s41586-018-0701-2

El cofactor tetrahidrobiopterina (BH4) está implicado en la producción de neurotransmisores monoamina,

generación de óxido nítrico y dolor. En su síntesis interviene la GTP ciclohidrolasa 1 (GCH1), enzima limitante de velocidad de síntesis, y la reductasa de sepiapterina (SPR), enzima terminal.

Se ha observado que las células T de ratón *Gch1-Gfp* activadas expresan GCH1. Los ratones *Gch1;Lck* (deficientes en *Gch1*, *Gch1-KO*) muestran cifras normales de células T y expresión normal de marcadores de activación e IL-2, pero con una reducción marcada de la proliferación de células T maduras. Por tanto, la inducción de GCH1 y la síntesis de BH4 son necesarias para la proliferación de células T. En un modelo de colitis, al transferir células T CD4+ naïve deficientes en *Gch1* a ratones *Rag1-/-*, se produce un menor flujo de células inmunes y menor grado de inflamación intestinal. Resultados similares se obtuvieron con ratones *Gc1;Lck* en modelos de alergia respiratoria, dermatitis y EAE.

El inhibidor SPRI3 de la SPR reduce la producción in vitro de BH4 en célula T CD4+ naïve de ratón y donante humano sano, y un defecto de proliferación T similar a los ratones *Gch1-KO*. In vivo, SPRI3 mejora la colitis y la infiltración T en intestino y en vías aéreas en los modelos murinos. Los autores han desarrollado el QM385, inhibidor de SPR más potente que SPRI3, que fenocopia los efectos de éste inhibiendo la proliferación de células T CD4+ murinas y humanas a bajas dosis.

El estudio del perfil de expresión génica mostró que en ausencia de GCH1 se sobrerregulan genes implicados en la homeostasis del hierro (como la mitoferrina) lo que correlaciona con depleción de hierro en células T *Gch1-KO*. Esto, junto a una reducción en la síntesis de ATP, un incremento en el nivel de lactato y una elevación de la concentración de superóxido (ROS) no rescatable por N-acetil-salicílico sugieren que la pérdida de GCH1 afecta a la respiración mitocondrial por alteración en la cadena de transporte de electrones (CTE). De hecho BH4 reduce citocromo c-Fe3+ a Fe2+; aportando citocromo c reducido se rescata la CTE.

En ratones *GOE;lck*, *GOE;Cd4* y *GOE-ERT* que hiperexpresan GCH1 no se observan alteraciones en la homeostasis T, ni autoinmunidad espontánea, pero aumenta la proporción de T efectoras y la proliferación de células T activadas; además se incrementa el infiltrado inflamatorio en los modelos de colitis y alergia. Al administrar sepiapterina o BH4 a células T activadas de ratones *Gch1-KO* se rescatan el defecto en la proliferación celular, la ferropenia y el incremento del ROS. Además, en ratones *GOE;Cd4* no crecen tumores inducidos por inyección de células transformadas, y en ratones con tumores tratados con BH4 su crecimiento se enlentece, incrementándose las T efectoras activadas.

Por último, la inhibición de la proliferación T, el incremento en ROS y el consiguiente bloqueo de la inmunidad antitumoral producido por la kinurena, un metabolito del triptófano inhibidor de la SRP en células T activadas, puede ser rescatada mediante BH4.

Comentarios

En este trabajo se muestra cómo el defecto en BH4 derivado de la inactivación de GCH1 o SPR afecta gravemente a la proliferación de células T maduras murinas y humanas, y está ligado al metabolismo del hierro y a la respiración mitocondrial; de hecho la ferropenia se asocia a déficits en la proliferación T y respuestas de hipersensibilidad retardada, y la anemia ferropénica se asocia a un aumento en la incidencia de cáncer. El bloqueo in vivo de su síntesis suprime autoinmunidad y alergia mediadas por células T, mientras que un incremento en los niveles de BH4 por hiperexpresión de GCH1 aumenta la respuesta antitumoral de los linfocitos T; la administración de BH4 a ratones reduce marcadamente el crecimiento tumoral y expande la población de T efectoras intratumorales. Por tanto GCH1, SPR y BH4 son reguladores críticos de la biología T que podrían manipularse con fines terapéuticos, por ejemplo mediante BH4 y QM385 o análogos.

GENÉTICA



Javier Martín Ibañez

Ana María Márquez Ortiz

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

UN METANÁLISIS DE DATOS DE IMMUNOCHIP DE CUATRO ENFERMEDADES AUTOINMUNES REVELA NUEVAS ASOCIACIONES COMPARTIDAS ENTRE FENOTIPOS Y ESPECIFICAS DE ENFERMEDAD

Márquez A, Kerick M, Zhermakova A, et al. *Genome Med.* 2018;10(1):97.

Las enfermedades autoinmunes presentan una etiología compleja que resulta de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Aunque estas patologías difieren en sus manifestaciones clínicas, la existencia de agrupamiento familiar y la co-ocurrencia de múltiples trastornos inmunitarios en el mismo individuo apuntan a la existencia de un fondo genético común en autoinmunidad. De hecho, los estudios genómicos realizados en los últimos años han revelado que muchos genes están asociados con múltiples enfermedades mediadas por el sistema inmune, lo que sugiere que, probablemente, los trastornos autoinmunes comparten algunos de los mecanismos moleculares involucrados en su patogénesis.

En los últimos años se han desarrollado varios enfoques para explorar de manera exhaustiva la superposición genética existente en autoinmunidad. Así, el análisis combinado de datos genotípicos procedentes de estudios de asociación del genoma completo (GWAS, genome-wide association studies) o datos de Immunochip de múltiples enfermedades simultá-

neamente ha emergido como una estrategia muy útil para identificar nuevos genes compartidos así como mecanismos patogénicos comunes en autoinmunidad.

Recientemente, nuestro grupo ha aplicado esta estrategia al estudio del componente genético compartido entre cuatro enfermedades autoinmunes seropositivas. Concretamente, en este estudio realizamos un análisis combinado de datos genotípicos obtenidos con la plataforma Immunochip a partir de 37.159 pacientes diagnosticados con una enfermedad autoinmune, concretamente 15.523 pacientes con artritis reumatoide (AR), 11.489 con enfermedad celiaca (EC), 3.477 con esclerosis sistémica (ES) y 6.670 con diabetes tipo 1 (DT1), y 22.308 controles sanos. Este análisis permitió identificar 38 variantes genéticas con un efecto pleiotrópico entre las enfermedades a estudio. Cinco de estas variantes, localizadas en los genes PADI4, NAB1, COBL, CCL21 y GATA3, habían sido previamente asociadas con una única enfermedad autoinmune y, por lo tanto, representan nuevos *loci* de riesgo compartidos en autoinmunidad.

Además, la mayoría de las variantes compartidas estaban localizadas en regiones no codificantes del genoma, por lo que, a priori no parecen tener un papel directo a nivel de proteína. Sin embargo, la anotación funcional de estos polimorfismos pleiotrópicos mediante herramientas bioinformáticas sugirió que la mayoría de las señales comunes afectan el riesgo de la enfermedad al alterar la regulación génica. Posteriormente, llevamos a cabo un análisis de enri-

quecimiento en elementos reguladores del genoma específico de tejido encontrando que las variantes pleiotrópicas ejercen un papel regulador de la expresión génica en células Th17 y células T reguladoras (Treg) principalmente, lo que indica que estos dos tipos celulares tienen una contribución crucial en los mecanismos patogénicos comunes a las enfermedades analizadas. Además, también observamos que las variantes compartidas estaban enriquecidas en sitios de unión para varios factores de transcripción, principalmente BATF, RelA e IRF4. Cabe señalar que BATF e IRF4 son necesarios para la diferenciación de las células Th17, mientras que RelA es crucial para la tolerancia inducida por las células Treg. De acuerdo con estos datos, las variantes pleiotrópicas podrían regular la expresión génica al afectar los motivos de unión reconocidos por determinados factores de transcripción en diferentes subtipos de células T, principalmente células Th17 y Treg. Finalmente, realizamos un análisis de reposicionamiento de fármacos que permitió identificar 26 fármacos utilizados para otras indicaciones que podrían ser potencialmente útiles para el tratamiento de las enfermedades a estudio.

Por otro lado, nuestro estudio identificó 6 nuevos genes de riesgo para las enfermedades analizadas: uno para AR, *NAB1* (involucrado en el silenciamiento del receptor 1 del interferón gamma); tres para la ES, *DDX6* (codifica un supresor de genes inducidos por interferón), *PAG1* (codifica una proteína que participa en el control negativo de la señalización mediada por el receptor de

células T) y *NCF2* (involucrado en la producción de especies reactivas de oxígeno); uno para EC, *FRMD4B* (codifica una proteína “scaffold”); y uno para DT1, *UMOD* (previamente implicado en nefropatía diabética).

Comentarios

En los últimos años se ha producido un gran avance en el conocimiento de la base genética de las enfermedades autoinmunes gracias, fundamentalmente, a la aparición de dos tipos de metodología, los estudios de asociación del genoma completo y la plataforma ImmunoChip. Sin embargo, una de las principales limitaciones de los estudios de asociación en autoinmunidad es la dificultad para identificar variantes de riesgo con efectos modestos, dada la necesidad de tamaños muestrales muy elevados y la baja prevalencia de estas enfermedades en la población general. Teniendo en cuenta la existencia de un componente genético común entre las enfermeda-

des autoinmunes, esta limitación ha sido parcialmente superada en los últimos años mediante la combinación de datos de GWAS o ImmunoChip de diferentes patologías considerándolas como un único fenotipo, lo cual permite incrementar significativamente la potencia estadística. Esta estrategia ha permitido avanzar en el conocimiento de la base genética de ciertas enfermedades autoinmunes así como identificar rutas moleculares involucradas en el desarrollo de estas patologías.

Actualmente, se están desarrollando nuevos y prometedores tratamientos biológicos para determinadas enfermedades, como por ejemplo, los inhibidores de la interleuquina 6, los cuales han resultado ser eficaces en el tratamiento de la AR. Sin embargo, debido a la clasificación actual que existe de las enfermedades autoinmunes, basada únicamente en criterios clínicos, su uso no beneficiará a otras enfermedades que, según evidencias cientí-

ficas, presentan una fisiopatología molecular compartida con ella. Así, por un lado, los pacientes están siendo expuestos a nuevos tratamientos con poca posibilidad de beneficio debido a la heterogeneidad de los mecanismos moleculares que dan lugar a un mismo tipo de enfermedad y, por otro lado, se les está negando el acceso a nuevas terapias potencialmente beneficiosas debido a una clasificación errónea de estos pacientes dentro de una enfermedad a pesar de presentar mecanismos moleculares similares a otra. La mortalidad y la morbilidad asociada con estos trastornos es alta, existiendo la necesidad de desarrollar terapias más adecuadas, que, o bien detengan la progresión de la enfermedad, o prevengan la aparición de brotes y el daño de órganos. La identificación de factores genéticos comunes a estas enfermedades permitirá desarrollar nuevas terapias así como darle nuevos usos a las ya existentes.

SARCOIDOSIS



Francisco J. García Hernández^{1,2}
Julio Sánchez Román¹

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

SARCOIDOSIS Y ARTERIOSCLEROSIS

Bargagli E, Rosi E, Pistolesi M et al.
Pathobiology 2017; 84:258–63. DOI:
10.1159/000477736).

Los autores comienzan exponiendo, una serie de ideas que concatenan hechos tales como modificaciones del equilibrio entre factores oxidantes y antioxidantes, metabolismo li-

pídico e inflamación, y poniéndolos en relación con un riesgo elevado de arteriosclerosis (AE) en pacientes con SD. Se basan en una exhaustiva revisión de la literatura aparecida en los 10 últimos años acerca de estas cuestiones. Comentan que algunos estudios acerca de las proteínas implicadas en el metabolismo lipídico en SD encuentran una reducción de lipoproteínas de colesterol-HDL

y de apolipoproteína A1 durante la enfermedad activa, lo que sugiere un riesgo incrementado de AE independiente de la exposición a corticosteroides. Pasan revista, a continuación, a estudios recientes que detectan una relación entre la patogenia de la SD con un incremento del estrés oxidativo (carbonilación de proteínas y peroxidación lipídica) y alteraciones en el perfil de la

circulación de los lípidos. Las alteraciones del metabolismo lipídico (especialmente la ya citada reducción de los niveles de colesterol HDL y de las concentraciones de apolipoproteína A1) inducen lesiones en la membrana plasmática de células endoteliales bronquiales y capilares pulmonares en los pacientes con SD. La dislipidemia se asocia con un aumento del estrés oxidativo, disminución general de la protección por antioxidantes y mayor riesgo de AT. Comentan que, recientemente, se ha observado incremento de biomarcadores cardiovasculares (en particular alteraciones de las concentraciones de lipoproteína A y de dímeros-D) en pacientes con SD, principalmente en aquellos que presentan otros factores que confieren un alto riesgo de AT. La chitotriosidasa, un biomarcador de actividad de la SD y de la activación de macrófagos, está incrementada en el suero y en fluido de lavado broncoalveolar (LBA) tanto de pacientes con SD como en pacientes con AT. Además, la lipidómica y otras metodologías recientes, han permitido el descubrimiento de proteínas implicadas en el metabolismo lipídico y la patogénesis de la SD, tales como la proteína amiloide A sérica (marcador de la actividad de SD involucrado en la respuesta inmune innata, en la inflamación y en el metabolismo de apolipoproteína) y, varias otras, obtenidas mediante LBA, como plastina-2, "fatty acid binding protein", anexina A2 y apo-A1, igualmente involucradas en la regulación del metabolismo lipídico, se expresan diferentemente en pacientes con SD y en controles sanos. Desde el punto de vista de los condicionantes genéticos, mencionan que se han identificado varios genes (SERPINB1, FABP4, S100A8, HBEGF), relacionados con susceptibilidad a sufrir la enfermedad, con la inmunoregulación, con apoptosis, con inhibición de la actividad de proteasas y con modificaciones del metabolismo lipídico. Refieren algunos estudios en los que se comprueban algunas consecuencias clínicas de estas alteraciones mediante métodos angiogénicos, como alteración

del índice tobillo-brazo con respecto a controles. En la misma población aumentaron los biomarcadores cardiovasculares citados, por lo que se concluye que en estos pacientes se produce un aumento del índice de onda del pulso, lo que indica AT temprana.

Comentarios

Se trata de un trabajo extraordinariamente denso, complejo y muy interesante, que aporta una gran cantidad de información. Hemos intentado resumir los puntos fundamentales del mismo pero, es tal su acúmulo de documentación, que aconsejamos su lectura íntegra. Una duda que nos queda (entre otras muchas) es la siguiente: en la mayoría de los pacientes con SD (más del 60%) la enfermedad se resuelve en pocos años; otros siguen un curso crónico ¿las alteraciones descritas por los autores son diferentes entre estas dos variantes de la enfermedad? Podemos descargar este trabajo libremente en <https://www.karger.com/Article/Pdf/477736>

SARCOIDOSIS FAMILIAR

Terwiel M, van Moorsel CHM. *Respiratory Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.11.022> [en prensa]

Es un trabajo de revisión que profundiza en el ya conocido hecho de que existe agregación familiar en los pacientes con sarcoidosis (SD). No obstante, como afirman los autores, los datos clínicos y epidemiológicos existentes al respecto se encuentran dispersos y, en ocasiones, resultan paradójicos. El objetivo de su revisión es evaluar lo que se conoce actualmente en cuanto a la epidemiología y clínica de la sarcoidosis familiar (SDF) a partir, tanto de datos referentes a pacientes aislados como de estudios poblacionales más recientes. Realizaron una revisión sistemática de la literatura recogida en PubMed seleccionando 23 estudios clínicos o epidemiológicos de 9 países (7 europeos) publicados entre 1947 y 2017 (a partir de un listado inicial

de 459). La proporción combinada de prevalencia de SDF, basada en 12 poblaciones de estudio, fue del 9,5% (IC 4,6–16,1), máxima en franceses (44,7%), afroamericanos (35%), holandeses (16,5%) e irlandeses (9,6%). En España, la prevalencia de SDF (2,1%; en una muestra de 188 pacientes) fue de las más bajas (Fité E et al. *Sarcoidosis: family contact study. Respiration* 1998; 65:34-39); exactamente la que encontramos nosotros en una revisión de nuestra propia serie de 95 casos (González León R et al. *Comunicación al XXVII Congreso Nacional de la SEMI. Salamanca, 25-28 de octubre de 2006*). La heredabilidad estimada fue muy alta (60-70%); pese a ello, comentan, no hay una clara identificación de los genes implicados en la SDF y consideran que esta circunstancia se debe más a factores ambientales (que analizan en su trabajo) que genéticos (aunque hay argumentos a favor de una susceptibilidad compartida entre ambos elementos). Las relaciones más frecuentemente observadas en la SDF (que también analizan detenidamente) fue la de hermanos y la de madre-hijo aunque el riesgo familiar es heterogéneo entre distintas poblaciones. En cuanto a si existen características clínicas específicas en SDF, los datos hasta la fecha son inconsistentes.

Comentarios

La SD es un proceso inflamatorio granulomatoso multisistémico de etiología desconocida. Sin embargo, se ha definido una gran cantidad de factores desencadenantes que pueden clasificarse en dos categorías fundamentales: genéticos y ambientales; dentro de estos últimos figuran los infecciosos y los ocupacionales (exposición a humos, a gases, a partículas de metales, polvos orgánico e inorgánicos). Genética y ambiente ("nature and nurture", Galton dixit). En esta misma revista (diciembre de 2017) comentamos la "epidemia" de SD acontecida en el cuerpo de bomberos que trabajaron, expuestos a gran cantidad de tóxicos, tras el ataque terrorista en el World

Travel Center. Otras profesiones, como las de marinos, trabajadores en granjas aviares, en agricultura, en manufacturas de automóvil, o profesionales sanitarios se consideran también de riesgo para SD.

Las familias comparten no solo genes, también el pan y la sal... y todo lo demás. Probablemente, aunque la genética ayuda, son los agentes externos los más importantes en el desarrollo de SDF.

Aunque este que comentamos es sólo un trabajo de revisión, acerca de la SDF, consideramos que es lo suficientemente interesante y detallado para merecer una lectura atenta.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS



Juan González Moreno
Inés Losada López

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

¿QUÉ DEFINICIÓN DEBEMOS UTILIZAR PARA DETERMINAR LA RESISTENCIA A COLCHICINA EN PACIENTES CON FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR?

Erden A et al. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2018.

La colchicina es el fármaco fundamental para prevenir brotes y para evitar la inflamación crónica y consecuentemente la amiloidosis secundaria en pacientes con fiebre mediterránea familiar (FMF). Sin embargo se estima que entre un 5-10% de los pacientes no consiguen controlar completamente la enfermedad, lo que se conoce como resistencia a colchicina o no respondedores. Los factores asociados a esta resistencia son varios: adherencia al tratamiento, factores genéticos, ambientales, interacción con otros fármacos...

Sin embargo, la definición de resistencia no es universal. Algunos autores utilizan únicamente la periodicidad de brotes, otros unen la

clínica con la determinación de reactivantes de fase aguda (RFA). Se han utilizado también variables como la dosis de colchicina o la afectación orgánica.

El objetivo de este trabajo es el de comparar las distintas definiciones de resistencia a colchicina en una cohorte de pacientes con FMF para encontrar la mejor definición de resistencia a colchicina.

Para ello los autores realizan una revisión retrospectiva de 385 pacientes con FMF seguidos en un hospital de Ankara (Turquía). Dividen a los pacientes según usen anti-IL1 (n=60) o no (n=325) y comparan en ambos grupos (resistentes a colchicina y controles respectivamente) la utilidad de las diferentes definiciones de resistencia a colchicina.

Para encontrar las diferentes definiciones de resistencia a colchicina realizan una búsqueda en Pubmed, resultando en 11 tipos de definición diferentes que son las que utilizan en el estudio.

Entre las características principales de los pacientes en tratamiento con anti-IL1 destacar que que 40 (67%) eran adultos, que la muta-

ción más frecuente era la M694V (77,5%) y que únicamente un paciente había interrumpido tratamiento con colchicina por alteración de la bioquímica hepática.

La definición que más se ajustaba a la cohorte de pacientes con resistencia a la colchicina (la cumplían 93.3% de los pacientes) era la siguiente: "Más de 3 brotes en 4-6 meses o más de 6 brotes típicos por año a pesar de una correcta adherencia al tratamiento. En caso de brotes incompletos, un aumento de al menos dos de tres RFA (PCR, VSG, SAA) entre brotes".

Cuando se excluían pacientes con elevación de RFA o amiloidosis asintomáticos o con <2 brotes anuales (n=54) la definición más ajustada (la cumplían 94.4% de los pacientes) era la siguiente: "Más de un brote típico en 3 meses a pesar de la dosis máxima tolerada de colchicina".

Cuando combinaron las dos definiciones, que modificaron como: "Más de un brote típico en tres meses o un incremento en al menos dos RFA (PCR, VSG, SAA) entre brotes a pesar de la dosis máxima tolerada de colchicina" y la aplicaron a su cohorte

te, vieron que la cumplían un 95% de los pacientes, aumentando a un 98% si añadían a la definición “la presencia de amiloidosis”.

Ningún paciente del grupo control cumplía ninguna de las definiciones previamente descritas.

Las definiciones que no incluían parámetros de laboratorio eran las menos precisas.

Comentarios

Los autores nos ofrecen un análisis interesante en el que comparan diferentes definiciones de resistencia a la colchicina, pues su definición no está universalmente aceptada. A pesar de las limitaciones del estudio, es interesante confirmar que no solo los brotes clínicos, sino los parámetros de laboratorio (RFA) entre crisis y la presencia de amiloidosis reflejan un tratamiento ineficaz (resistencia a colchicina). Como comentan los autores, sería interesante poder medir la adherencia al tratamiento y parámetros como la calidad de vida, si bien, con los resultados que obtienen, estaría justificado utilizar esta definición para homogeneizar pacientes de cara a ensayos clínicos. En la práctica clínica, pues, los brotes frecuentes (más de 1 cada 3 meses), la elevación persistente de RFA o el hallazgo de amiloidosis, a pesar del uso de las dosis máximas toleradas de colchicina, podrían justificar el uso de anti-IL1 como tratamiento de rescate.

ASOCIACIÓN ENTRE LOS PATRONES DE FIEBRE Y LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO: ANÁLISIS POR AGRUPAMIENTO JERÁRQUICO.

Kim J.M, et al. *Clinical and experimental Rheumatology* 2018

La fiebre en la enfermedad de Still del adulto (AOSD) se caracteriza por ser intermitente, alternando pi-

cos de fiebre con temperatura (Ta) normal. Sin embargo, un subgrupo de pacientes presenta fiebre persistente o variaciones leves de Ta. En los pacientes con AOSD que desarrollan síndrome de activación macrofágica (MAS) se ha observado con mayor frecuencia fiebre persistente, lo que hace pensar que quizás los patrones febriles puedan ser un factor pronóstico en la AOSD. Por ello, el objetivo de este estudio fue realizar un análisis por agrupamiento jerárquico de los patrones febriles en la AOSD (definida mediante los criterios de Yamaguchi), de cara a analizar su asociación con determinadas manifestaciones clínicas. Para ello se realizó un estudio retrospectivo, en el que se incluyeron 70 pacientes hospitalizados por AOSD en el Hospital Universitario Nacional de Seúl entre los años 2004 y 2015 y se agruparon de forma jerárquica en función de la Ta. Se realizaron 3 grupos. El grupo 1 (n=14) estaba formado por pacientes con la media de Ta más elevada (38,1 +/- 0,4oC) y las variaciones de Ta más elevadas (2,7+/- 0,9oC). El grupo 2 (n=35) lo formaron los pacientes con Ta media menor que los del grupo 1 (37,4+/- 0,3o) y variaciones de Ta también menores (2,1+/- 0,7oC). En el grupo 3 (n=21) se incluyeron pacientes con la media de Ta más baja (36,7o+/- 0,3oC) y con la variación de Ta menor (1,5+/- 0,6o). En cuanto a los resultados, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las manifestaciones clínicas ni en la afectación orgánica entre los 3 grupos, salvo por mayor prevalencia de afectación pulmonar en forma de neumonitis en el grupo 1 (28,6%) frente al grupo 2 (2,9%) y el 3 (19%) respectivamente (p=0,014). Además en el grupo 1 se observaron cifras menores de plaquetas y mayores valores de LDH, ferritina y tiempo de protrombina comparado con los otros grupos, con diferencias estadísticamente significativas. Analizado el riesgo de desarrollar MAS mediante la escala de riesgo "HScore" se observó también un aumento del riesgo en el grupo 1 comparado con el grupo 2 (HScore 122,4+/-29 vs 84,7+/-

42,7; p= 0,039). Sin embargo no se observaron diferencias posteriores en el desarrollo de MAS, observándose únicamente en 2 pacientes, uno del grupo 1 y otro del 3. Analizado el tratamiento recibido, los pacientes del grupo 1 requirieron una dosis acumulada de corticoides mayor y precisaron en más ocasiones tratamiento con ciclofosfamida y tocilizumab comparado con el resto de grupos. En general la evolución fue buena, salvo por dos éxitos y ninguno de ellos relacionado con AOSD. Además se realizó un análisis de regresión logística del pronóstico de la enfermedad relacionado con los patrones febriles, utilizando un score de 1-12, ponderando un punto respectivamente por los siguientes síntomas: fiebre, rash típico, sudoración, linfoadenopatías, leucocitosis de más de 15.000/mm², mialgias, dolor abdominal, hepatomegalia, esplenomegalia, neumonía, pleuritis y pericarditis. Se observó que los pacientes del grupo 1 presentaban un riesgo 4 veces mayor de obtener un score mayor de 7 comparado con los del grupo 2. Como conclusión cabe destacar que los pacientes con AOSD que presentan picos febriles mayores y mayor variación de Ta tienen más riesgo de desarrollar MAS y precisan tratamientos más intensivos comparado con los que tienen fiebres más bajas. Por todo ello, los patrones febriles podrían ser un factor pronóstico en la AOSD.

Comentarios

Se trata de un estudio retrospectivo, en el que se intenta establecer el valor pronóstico de los patrones febriles mediante agrupaciones jerárquicas, en la enfermedad de Still del adulto. Es un estudio interesante con dos limitaciones muy importantes. La primera el tamaño muestral y la segunda que se trata de un estudio retrospectivo, con todas las limitaciones que ello conlleva en la interpretación de los resultados. Sin embargo, creo que se trata de una línea de trabajo muy interesante de cara a plantear más estudios y poder determinar claros factores pronósticos de la AOSD.

EMBARAZO EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Milagros Cruz Martínez

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

COLCHICINA: UN VIEJO FÁRMACO QUE PODEMOS RECUPERAR PARA NUESTRAS EMBARAZADAS

Indraratna PL, Virk S, Gurram D, Day RO
Rheumatology (Oxford) 2018; 57 (2): 382-387.

La colchicina es un agente antiinflamatorio utilizado en el tratamiento de varias enfermedades reumatológicas. Su utilización durante el embarazo ha sido siempre controvertida. Actualmente sigue siendo considerada un fármaco de categoría D (puede causar daño fetal administrado a mujeres embarazadas, la paciente debe ser advertida del daño potencial para el feto), incluso en ficha técnica aparece como contraindicada en el embarazo.

La experiencia de su utilización en el embarazo en humanos es muy limitada. En investigación animal si se han observado malformaciones congénitas o anomalías cromosómicas.

En el artículo que se comenta, los autores realizan una revisión sistemática sobre la administración de colchicina en mujeres embarazadas, utilizando seis bases de datos electrónicas (Ovid MEDLINE, EMBASE, Cochrane central Register of Controlled Trials, Co-

chrane Database of Systematic Review, ACP Journal Club and Database of Abstracts of Review of Effectiveness) y eligieron 4 estudios para el metanálisis sobre la seguridad de la colchicina en el embarazo (Ben-Chetrit E et al. Arth Care Res 2010;62:143-8; Diav-Citrin O et al. Am J Obstet Gynecol 2010;203:144.e1-6; Rabinovitch O et al. Am J Reprod Immunol 1992;28: 245-6; Yazicioglu A et al. Arch Rheumatol 2014;29:948).

Analizaron los resultados con respecto a: aborto espontáneo, malformación fetal mayor, peso al nacer y edad gestacional en el momento del parto.

Resultados:

- 1) ABORTO ESPONTÁNEO: la incidencia fue significativamente menor en las mujeres gestantes que tomaron colchicina en comparación con las que no lo hicieron.
- 2) MALFORMACIONES FETALES MAYORES: el uso de colchicina durante el embarazo no se asoció con una mayor incidencia de malformaciones fetales mayores.
- 3) PREMATURIDAD: en el caso de la fiebre mediterránea familiar, las gestantes que tomaron colchicina no presentaron diferencias significativas en cuanto a

la edad gestacional del parto. Si los estudios se amplían a la utilización de colchicina en el embarazo en todas las enfermedades, si hay una menor edad gestacional en el momento del nacimiento, comparadas con un grupo control.

- 4) PESO AL NACIMIENTO: se obtienen los mismos resultados que para la prematuridad. En el caso de la utilización en caso de fiebre mediterránea familiar, no hay diferencias significativas. Sin embargo, si se incluyen todas las enfermedades, existe un menor peso del recién nacido en las gestantes que tomaron colchicina comparadas con un grupo control.

Comentarios

Por tanto puede aconsejarse tras este estudio (basado en lo publicado hasta la fecha) que la colchicina no aumenta significativamente la incidencia de malformaciones fetales o aborto espontáneo. En casos de fiebre mediterránea no debe ser suspendida durante el embarazo. Las embarazadas deben ser advertidas que sí existe un mayor riesgo de prematuridad y de bajo peso al nacer con la utilización de colchicina en otras enfermedades diferentes a la fiebre mediterránea familiar.

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.

EXPOSICIÓN DE LAS CONCENTRACIONES EN LECHE MATERNA DE LACTANTES AMAMANTADOS POR MUJERES QUE RECIBEN TERAPIAS BIOLÓGICAS PARA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y LOS EFECTOS DE LA LACTANCIA MATERNA EN LAS INFECCIONES Y EL DESARROLLO

Matro R, Martin C F, Wolf D, et al.
Gastroenterology 2018; 155 (3): 696-704.

Hasta la fecha existen pocos datos sobre seguridad y transferencia a través de la leche materna de los agentes biológicos usados en el tratamiento de algunos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). El objetivo de este estudio es determinar si son detectables los agentes biológicos en leche materna y si el amamantamiento durante el tratamiento con estos fármacos pudiera relacionarse con un aumento de la tasa de infecciones o modificaciones en los hitos del desarrollo.

Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo, con datos obtenidos del registro PIANO (Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease and Neonatal Outcomes) que incluye cerca de 1500 mujeres estadounidenses con EII.

Se incluyeron en el estudio 824 mujeres con EII que estaban con tratamiento biológico (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab, Natalizumab, Ustekinumab y Golimumab). Se recogieron datos sobre edad en

el momento del diagnóstico de EII, historia y evolución de la misma, localización de la enfermedad y uso de medicamentos específicos para la EII en el momento de la concepción y en cada trimestre de embarazo, así como complicaciones durante el embarazo y post-parto. También se obtuvieron datos sobre lactancia materna, duración de la misma, motivo de finalización de la misma y uso de medicamentos en ese período.

Del total de 824 madres, se recogieron muestras de leche materna durante un período de 2 años (2013 a 2015) en 72 mujeres que habían sido tratadas con biológicos en monoterapia o en combinación con inmunosupresores. De las 72 madres a las que se analizó la leche materna, un 68% tenía EC, el 28.6% CU y el 3.6% colitis indeterminada.

Las concentraciones del fármaco en la leche se medían en distintos momentos de tiempo (desde la 1ª hora hasta 168 horas después de la administración del tratamiento). Se detectaron niveles mínimos en todos los fármacos estudiados:

- Infliximab: en 19 de 29 mujeres tratadas (máx 0.74 µg/mL)
- Adalimumab en 2 de 21 mujeres tratadas (máx: 0.71 µg/mL)
- Certolizumab en 3 de 13 mujeres tratadas (máx 0.29 µg/mL)
- Natalizumab en 1 de 2 mujeres tratadas (máx 0.46 µg/mL)
- Ustekinumab en 4 de 6 mujeres tratadas (máx 1.57 µg/mL)
- Golimumab sin restos en la única mujer tratada.

Se analizaron también los progresos en el desarrollo infantil y la tasa de infecciones durante los primeros 12 meses de vida en los hijos de

las 824 madres incluídas en el estudio. De ellas, 620 habían optado por lactancia materna, con o sin tratamiento biológico para su EII; y las 204 restantes por lactancia artificial. A los 12 meses de vida, los niños de ambos grupos (alimentados con leche materna vs. artificial) tuvieron similares tasas de infecciones: 39% en el grupo expuesto y 39% en los controles, con progresos similares en las distintas etapas de desarrollo.

Comentarios

La OMS recomienda la lactancia materna exclusiva durante al menos los 6 primeros meses, pero muchas madres en tratamiento para la EII optan por lactancia artificial debido al miedo a posibles efectos adversos sobre sus hijos, o en el caso de optar por lactancia materna, son muchas las que abandonan la medicación.

Éste es el mayor estudio observacional prospectivo que ha evaluado la posible transferencia a la leche materna de fármacos biológicos, que sí se han detectado en las muestras de leche analizadas, pero en concentraciones mínimas. El uso de biológicos, inmunomoduladores o terapia combinada no incrementó la probabilidad de infecciones ni modificó el desarrollo infantil en esta etapa.

Sí habría que destacar como limitación de este estudio el pequeño tamaño de las muestras analizadas de la leche materna de mujeres que estaban en tratamiento con Golimumab, Natalizumab y Ustekinumab, por lo que serían necesarios más estudios con recopilación de datos a largo plazo que permitan analizar y evaluar la farmacocinética de estos nuevos agentes biológicos.

ENFERMEDAD DE BEHÇET



Ana Celia Barnosi Marín

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Torrecárdenas. Almería.

ANTI-TNF EN AFECTACIÓN DE VASOS GRANDES REFRACTARIA. RESULTADOS DE UN ESTUDIO MULTICENTRICO OBSERVACIONAL

A.C. Desbois, L. Biard, D. Saadoun. *Clinical Immunology* 197 (2018) 54–59

El estudio que presentamos tiene como objetivo describir el resultado y la tolerancia al tratamiento con anti TNF en pacientes graves con enfermedad de Behçet y afectación de grandes vasos refractarios a tratamiento inmunosupresor.

Métodos: se trata de un estudio observacional retrospectivo, multicéntrico, que evaluó a 18 pacientes seguidos entre 2001 y 2016 con EB refractaria con afectación de grandes vasos tratados con anti TNF. Estos pacientes se encontraban con aneurismas arteriales (11): 7 pulmonares, 3 aórticos, 1 esplénico, 3 periféricos. Oclusiones arteriales hubo 3 casos. Trombosis venosas hubo 8 casos en la arteria pulmonar, 7 trombosis de vena cava inferior, 3 síndrome de Budd Chiari, 10 trombosis venosas de miembros inferiores y 2 de miembros superiores. Además hubo pacientes con trombosis intracardiaca 5, lesiones valvulares 2, isquemia miocárdica 2 y derrame pericárdico 2.

Resultados: la remisión vascular se logró en 16 (89%) pacientes. El riesgo a los 9 meses de recaída fue significativamente mayor con los inmunosupresores convencionales que se usaron antes del tratamiento con anti-TNF α en comparación con la terapia anti-TNF α [OR = 8.7 (1.42–62.6),

$p = 0.03$]. La dosis diaria media de corticosteroides disminuyó significativamente a los 12 meses. Los efectos secundarios incluyeron infección ($n = 4$) y edema pulmonar ($n = 1$).

Conclusión: los antagonistas del TNF α son seguros y pueden asociarse con un menor riesgo de recaída a los 9 meses en comparación con los inmunosupresores convencionales en pacientes con BD con enfermedad de los vasos principales.

Comentarios

Trece pacientes habían recibido previamente ciclofosfamida (CFM) y corticoides (CT), como tratamiento de inducción, y diferentes inmunosupresores (IS). Junto al anti TNF trece pacientes recibieron de forma concomitante un IS, azatioprina (AZA), metotrexate (MTX), micofenolato de mofetilo (MM) y corticoides. También recibieron anticoagulación todos los pacientes menos uno con trombosis venosa, y en 7 casos además tuvieron que someterse a tratamiento quirúrgico.

La CFM es el tratamiento del SB grave con manifestaciones amenazantes de la vida desde hace unos 40 años, administrada en diferentes pautas. De hecho el EULAR del 2018 recomienda la CFM en las manifestaciones arteriales y en la trombosis venosa profunda aguda y los anti TNF en casos refractarios de enfermedad arterial.

En 2012 Saadoun y Cacoub publicaron un estudio retrospectivo, sobre el resultado a largo plazo en pacientes con enfermedad arterial asociada al Síndrome de Behçet (SB). Encontraron en sus 101 pacientes analiza-

dos una tasa de supervivencia a los 20 años del 73%, los IS utilizados fueron CFM y/o AZA en el 78,2% junto a CT durante dos años, la remisión completa la alcanzaron en un 38,6%. La incidencia anual de los eventos arteriales antes de la IS fue de 0,69 y tras el tratamiento IS cayó a 0,15. Las recaídas ocurrieron después de una media de seguimiento de 13 meses (3-281). La presencia de lesiones arteriales combinadas con la afección venosa fue negativamente asociada a la remisión. Después de un seguimiento de 7,6 años, 14 (26,9%) pacientes murieron.

Hay otro trabajo publicado también en 2012 por Emire Seyahi y Hasan Yazici de una serie de 47 pacientes con enfermedad pulmonar en el SB, aneurismas, trombosis, estenosis y otras manifestaciones pulmonares que fueron tratados mayoritariamente con CFM asociados a CT y solo en 4 AZA; 2 pacientes con trombosis de la arteria pulmonar se anticoagularon y 4 precisaron tratamiento quirúrgico. La recurrencia de enfermedad arterial pulmonar sucedió en 9 pacientes, 3 mientras recibían CFM, 5 con AZA y 1 sin tratamiento. Después de una media de seguimiento de 7 años, un 26% (12/47) murieron, 34% (17/47) estuvieron libres de síntomas, y un 40% se encontraba sintomático.

Es evidente que este es un trabajo retrospectivo, con muy pocos pacientes, y con un corto periodo de tiempo, en unas manifestaciones del Síndrome de Behçet muy poco usuales, muy grave, y además con el plus añadido de resistencia a las líneas de tratamiento IS recomendados por el EULAR, lo que le da valor al trabajo.

Próximos eventos:

Actualización en Arteritis de Células Gigantes
Colegio de Médicos de Granada, 11 de abril de 2019.



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

X Congreso de la AADEA
Marbella (Málaga), febrero de 2020



IV Máster en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas



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



Asociación Andaluza de
Enfermedades Autoinmunes