

AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes

REVISIONES

**Índices de riesgo genético en enfermedades autoinmunes,
del laboratorio a la clínica**

Microangiopatía Trombótica

Literatura Comentada

Artritis Reumatoide. Lupus Eritematoso Sistémico. Síndrome Antifosfolípido. Esclerodermia. Vasculitis. Dermatología. Miopatías Inflamatorias. Nefrología. Síndrome de Sjögren. Inflamación Ocular. Pediatría. Enfermedad de Behçet. Inmunología. Enfermedades Autoinflamatorias. Sarcoidosis. Hipertensión pulmonar. Digestivo. COVID-19 y Enfermedades Autoinmunes.

- 3 Presentación**
Norberto Ortego Centeno
- REVISIONES**
- 4 Índices de riesgo genético en enfermedades autoinmunes, del laboratorio a la clínica**
Gonzalo Villanueva Martín
Gonzalo Borrego Yaniz
Lara Bossini Castillo
Javier Martín Ibañez
- 13 Microangiopatía Trombótica**
Adoración Martín Gómez
Carlos Mañero Rodríguez
Ana Ávila Bernabeu
- LITERATURA COMENTADA**
- 29 Lupus Eritematoso Sistémico**
María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido
- 31 Artritis Reumatoide**
Manuel Tenorio Martín
- 34 Síndrome Antifosfolípídico**
José Luis Rodríguez García
- 37 Esclerodermia**
Norberto Ortego Centeno
Raquel Ríos Fernández
- 42 Vasculitis**
José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera
- 44 Dermatología**
Ricardo Ruiz Villaverde
Francisco De la Torre Gomar
David Moyano Bueno
- 46 Miopatías Inflamatorias**
Francisco Javier García Hernández
Julio Sánchez Román
Rocío González León
- 48 Nefrología**
Adoración Martín Gómez
Francisco Roca Oporto
Ana Ávila Bernabeu
- 49 Síndrome de Sjögren**
José Antonio Vargas Hitos
Mónica Zamora Pasadas
Nuria Navarrete Navarrete
José Mario Sabio Sánchez
- 51 Inflamación Ocular**
Encarnación Jiménez Rodríguez
Paloma Rivera de Zea
- 52 Pediatría**
Marisol Camacho Lovillo
María José Lirola Cruz
- 53 Enfermedad de Behçet**
Gracia Cruz Caparrós
Ana Celia Barnosi Marín
- 55 Inmunología**
Francisco Javier Muñoz Vico
- 57 Enfermedades Autoinflamatorias**
Inés Losada López
Juan González Moreno
- 58 Sarcoidosis**
Carlos Romero
- 60 Hipertensión Pulmonar**
Francisco Javier García Herández
Julio Sánchez Román
Rocío González León
- 62 Digestivo**
María del Pilar Martínez Tirado
Beatriz Zúñiga de Mora Figueroa
Javier García Verdejo
- 64 COVID-19 y Enfermedades Autoinmunes**
María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido

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

Coordinador: Norberto Ortego Centeno

Colaboradores: Coral Arévalo Cañas, Ana Ávila Bernabeu, María del Mar Ayala Gutiérrez, Ana Celia Barnosi Marín, Francisco Javier Beltrán Ávila, José Luis Callejas Rubio, Marisol Camacho Lovillo, Gracia Cruz Caparrós, Francisco De la Torre Gomar, Enrique de Ramón Garrido, Francisco Javier García Hernández, Javier García Verdejo, Rocío González León, Juan González Moreno, María José Lirola Cruz, Inés Losada López, Encarnación Jiménez Rodríguez, Carlos Mañero Rodríguez, Adoración Martín Gómez, María del Pilar Martínez Tirado, Manuela Moreno Higuera, David Moyano Bueno, Francisco Javier Muñoz Vico, Nuria Navarrete Navarrete, Norberto Ortego Centeno, Raquel Ríos Fernández, Paloma Rivera de Zea, Francisco Roca Oporto, José Luis Rodríguez García, Carlos Romero, Ricardo Ruiz Villaverde, José Mario Sabio Sánchez, Julio Sánchez Román, Manuel Tenorio Martín, José Antonio Vargas Hitos, Mónica Zamora Pasadas, Beatriz Zúñiga de Mora Figueroa.

CUADERNOS DE
AUTOINMUNIDAD

Año 14, Volumen 2. Julio de 2021



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

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

Cover photo by: Manos Gkikas

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

TRIGESIMOTERCER NÚMERO

Estimados amigos,

En este año tan complicado, con una pandemia tan inesperada como brutal, que ha complicado nuestra vida de una manera excepcional, la ciencia ha demostrado que es la principal herramienta con la que cuenta el ser humano para hacer frente a las grandes catástrofes. El desarrollo, en tiempo record, de vacunas eficaces y seguras nos está permitiendo reiniciar la actividad cotidiana. Esperemos que todo discurra dentro de un orden y que no volvamos atrás. No importa si nos tenemos que vacunar cada año durante el tiempo que sea menester. Y dentro de esa normalidad que vamos alcanzando ponemos en vuestras manos un nuevo número de Cuadernos de Autoinmunidad. Aparte de los comentarios habituales, a cuya elaboración, por cierto, se incorporan nuevos comentaristas, lo cual es siempre un motivo de satisfacción, en este número contamos con dos artículos de fondo excepcionales. El primero de ellos dedicado a aspectos genéticos de las enfermedades autoinmunes se lo debemos al grupo de Javier Martín, siendo el primer firmante Gonzalo Villanueva. Desde hace muchos años, cuando hablamos de la etiopatogenia de las enfermedades autoinmunes, siempre decimos que se desarrollan en personas en las que inciden determinados factores ambientales pero que tienen una carga genética predisponente. Y sabemos, también desde hace años, que hay diferentes genes implicados. El desarrollo de los índices de riesgo genético, de los que nos hablan los autores en su artículo, seguro que pronto podrán incorporarse a la práctica clínica favoreciendo un diagnóstico precoz de las enfermedades autoinmunes. Además, contamos con otro artículo de fondo centrado en unas entidades apasionantes: las microangiopatías trombóticas, con especial atención al síndrome hemolítico urémico atípico y a la microangiopatía trombótica secundaria a enfermedades autoinmunes. Los dos artículos están firmados por nuestras nefrólogas de cabecera, las Dras. Ana Ávila Bernabeu y Adoración Martín Gómez, a las que se une el Dr. Carlos Mañero, del servicio de nefrología del Hospital Clínico Universitario San Cecilio.

Por otra parte, este mes nos ha traído una buena noticia: la creación de una nueva Sociedad Científica. Me refiero a la Sociedad Española Multidisciplinar de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (SEMAIS). Una Sociedad en la que participan profesionales dedicados, desde diferentes vertientes, a las enfermedades autoinmunes, y que es un reflejo, a nivel nacional, de lo que supone en Andalucía nuestra AADEA. Hay que destacar el entusiasmo con que la Sociedad ha sido acogida por la inmensa mayoría de los profesionales implicados. Estoy seguro de que en los próximos años nos va a dar muchas satisfacciones, puesto que va a ser una herramienta fundamental en el desarrollo y diseminación del conocimiento, así como un referente, en el campo de las enfermedades autoinmunes en nuestro país.

Esperemos que el presente número de Cuadernos sea del agrado de todos vosotros.



Norberto Ortego Centeno
Coordinador de "Cuadernos de Autoinmunidad"

REVISIÓN

Gonzalo
Villanueva
Martín ¹Gonzalo
Borrego
Yaniz ¹Lara
Bossini
Castillo ²⁻³Javier
Martín
Ibañez ¹

¹ Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, CSIC, Granada, Granada, España.

² Departamento de Genética e Instituto de Biotecnología, Universidad de Granada, Granada, España

³ Instituto de Investigación Biosanitaria ibs. Granada, España

ÍNDICES DE RIESGO GENÉTICO EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES, DEL LABORATORIO A LA CLÍNICA

Los avances de la genómica humana necesitan de herramientas para poder trasladar los hallazgos del laboratorio a la clínica y de esta forma ayudar en el ejercicio de la medicina, tanto en la obtención de un diagnóstico temprano como en la predicción del pronóstico del paciente. En la pasada década, el auge de los estudios de asociación de genoma completo (*Genome Wide Association Studies*, GWAS) y los datos generados en ellos, han ayudado a responder muchas preguntas científicas, abarcando a un amplio abanico de patologías y rasgos, como las enfermedades complejas¹.

El diagnóstico diferencial y el pronóstico clínico son parte imprescindible del manejo asistencial de los pacientes, por lo que la asociación entre variaciones genéticas específicas en distintas regiones cromosómicas con el desarrollo de enfermedades abrió la puerta a utilizar dichas asociaciones para intentar predecir el riesgo de padecer una enfermedad o la gravedad de la misma. Esta relación entre ser portador de alelos de riesgo y padecer una enfermedad determinada es la base conceptual de los índices de riesgo genético. Para realizar un índice de riesgo genético se pueden utilizar bien unos pocos genes o bien todo el genoma (*Genetic/Polygenic Risk Score*, GRS/ PRS). Estos índices de riesgo intentan predecir el riesgo del individuo a padecer una determinada enfermedad en base a su información genética y clínica²⁻⁴.

La utilización de los PRS, frente a la identificación de variantes con un alto impacto para la enfermedad, ha permitido la evaluación de fenotipos más variables en los pacientes, incluso de enfermedades de las que aún se desconoce su mecanismo molecular⁵. Esto ha sido posible gracias al uso de un limitado número de variantes con efectos menos inmediatos en la enfermedad, pero que explican mejor la heredabilidad de la misma, y por lo tanto, le confieren una mayor capacidad de predicción en la población general⁵.

ÍNDICES DE RIESGO POLIGÉNICO

Los PRS -a partir de este punto hablaremos de PRS, englobando tanto a los índices basados en los polimorfismos ubicados en un número reducido de genes (poligénicos) como a los que incluyen variantes genéticas distribuidas por todo el genoma (genómicos)- son estudios que, a partir de los efectos observados en cohortes de miles de individuos, permiten predecir el riesgo individual de cada paciente aplicando modelos estadísticos. La precisión de los modelos de PRS depende de nuestra capacidad para estimar la contribución real de cada polimorfismo al riesgo total, y esta estimación está limitada de manera

clara por el tamaño de las cohortes a partir de las que obtenemos los datos de asociación. Por lo que es evidente que para aumentar esta precisión y poder establecerlo como un modelo útil en la clínica, es necesario contar con un número de individuos adecuado en estas cohortes⁶. Como hemos comentado anteriormente, los PRS se fundamentan en el efecto individual de cada variante genética, normalmente polimorfismos de un sólo nucleótido (*Single Nucleotide Polymorphism*, SNP) sobre el fenotipo final de individuo, en este caso, la enfermedad. Los efectos estimados de cada alelo en el GWAS se incluyen en el PRS, que combina el efecto de cada uno de ellos⁴. Por lo tanto, la generación de un PRS implica la selección de los marcadores genéticos a tener en cuenta y el ajuste del peso que tendrá cada uno de ellos en la puntuación final.

El poder de predicción de un PRS se mide habitualmente utilizando el área bajo la curva (Area under the curve, AUC)³. Este parámetro compara la sensibilidad con la especificidad del modelo, es decir, el ratio entre verdaderos positivos y falsos positivos^{3,7}. El valor de este parámetro debe oscilar entre 0,5 y 1, siendo los valores superiores a 0,75 los de los modelos más informativos⁷. Se deben considerar dos limitaciones en la precisión de un PRS: la generación de un PRS totalmente preciso depende de nuestro conocimiento sobre la heredabilidad de la enfermedad (la proporción de la varianza del fenotipo que depende de factores genéticos) y su riesgo genético real que, en el caso de las enfermedades complejas, es limitado; la precisión también se ve afectada por la selección de los potenciales factores genéticos, de los cuales solo se utiliza una cantidad limitada³. El R² o varianza explicada es otro parámetro de los PRS, que determina el ajuste de las predicciones del modelo a los datos observados. Normalmente, la varianza explicada aumenta al incluir variables adicionales no genéticas y asociadas con la enfermedad, ya que mejoran el carácter predictor del modelo y sus estimaciones al aumentar su potencia estadística⁴.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Las enfermedades autoinmunes (ADs) son enfermedades complejas caracterizadas por una pérdida de tolerancia y la activación del sistema inmunológico frente a antígenos propios. El trasfondo genético es muy amplio y complejo y existe un entramado molecular que es compartido por muchas de ellas^{8,9}. Estas enfermedades están ampliamente distribuidas en la población, y su impacto es diferente dependiendo del sexo, la edad y la población de origen¹⁰, lo que subraya la influencia de factores externos o ambientales¹¹. El componente genético compartido^{12,13} entre las ADs

hace que éstas supongan un reto diagnóstico, pues existe una alta heterogeneidad en las presentaciones clínicas dentro de cada enfermedad, pero a la vez se comparten numerosas características clínicas entre enfermedades distintas, como es la generación de autoanticuerpos¹⁴, y comorbilidades¹¹.

La dificultad para el diagnóstico diferencial entre estas enfermedades, especialmente en etapas tempranas¹⁴, representa una oportunidad única para que los descubrimientos genéticos puedan aplicarse a la rutina clínica y mejorar el diagnóstico. Esta ventana de aplicación directa de la genética clínica ha experimentado una expansión gracias a los GWAS y a todos los estudios derivados de ellos, tanto experimentales (estudios de epigenoma, edición genómica o técnicas de análisis genómico y transcriptómico de célula única)¹⁵ como estudios estadísticos avanzados (mapeos finos, Mendelian Randomization, PRS, entre otros.)^{4,16}.

Se han realizado estudios de PRS en numerosas patologías relevantes como obesidad¹⁷, Alzheimer¹⁸ o accidentes cerebrovasculares, al igual que en diferentes enfermedades autoinmunes (AD), como es el caso de la diabetes tipo 1¹⁹. En esta revisión presentaremos los PRS más relevantes en ADs con componente inmunomediado, recorriendo diferentes etapas del desarrollo de los índices de riesgo, desde el uso de polimorfismos situados en unas pocas regiones genéticas al uso de marcadores a lo largo de todo el genoma, dando una visión global de esta aproximación y valorando su utilidad para la aplicación en la clínica.

ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica inflamatoria que afecta a las articulaciones y que se caracteriza por la presencia de diferentes autoanticuerpos²⁰. Pese a que la prevalencia de la RA a nivel mundial es de, aproximadamente, el 1%, su coste socioeconómico hace que sea una enfermedad con un alto seguimiento clínico y científico²¹. La genética de esta enfermedad es una de las más estudiadas, y en los últimos años se han hecho grandes avances en el área, como queda reflejado en los estudios de asociación entre variantes genéticas y la susceptibilidad a la RA. Desde la primera asociación en 1980 del locus *HLA-DRB1*, hasta los GWAS realizado en 2010 por Stahl y colaboradores²² y en 2014 por Okada y colaboradores²³, se han identificado más de cien loci asociados al riesgo de padecer AR²¹.

Con la expansión de los estudios genéticos y el aumento de variables asociadas a la AR se han podido generar modelos de predicción para el desarrollo de la enfermedad, su evolución a partir de síntomas tempranos o su asociación con otras enfermedades. Karlson y colaboradores publicaron en 2010 un mo-

delo de PRS con 22 SNPs seleccionados, en el que pudieron estratificar e identificar individuos con riesgo de padecer AR en base a sus características clínicas básicas, siendo sexo, edad y estatus de fumador y su genotipo para los 22 SNPs riesgo²⁴ (Tabla 1). Este modelo demostró una capacidad de predicción modesta (AUC=0,66 cuando se aplicaban las características clínicas y genéticas)²⁴. Con este PRS como base, el mismo grupo realizó un modelo para predecir la posibilidad de que un individuo padezca un determinado fenotipo clínico de AR, entre los que incluyeron pacientes con: AR seropositivos para factor reumático y/o anticuerpo antipéptido citrulinado cíclico; AR seronegativos para ambos anticuerpos; AR erosiva; AR erosiva y seropositiva. Para ello, además de los 22 SNPs utilizados en el modelo anterior, ampliaron 17 SNPs más, llegando hasta los 39 SNPs. Con todo esto consiguieron un modelo más robusto que el anterior, mejorando la capacidad de predicción, especialmente para el PRS de seropositivos y erosivo (AUC=0,71)²⁵ (Tabla 1). Otro PRS en AR, esta vez en población sueca, se llevó a cabo para intentar predecir la respuesta de los pacientes diagnosticados de AR al tratamiento con TNFi, utilizando 76 SNPs previamente identificados como de riesgo para AR en esta población, así como varios aminoácidos del haplotipo HLA-DRB1 que constituyen el mayor marcador genético para esta patología. Desafortunadamente, el resultado fue negativo y el modelo no consiguió predecir el comportamiento de estos pacientes frente al tratamiento²⁶ (Tabla 1).

Con la aparición de GWAS con grandes cohortes, como las ya mencionadas, se han expandido los estudios de predicción de unas pocas decenas de genes a cientos de ellos. Un ejemplo de ello es el PRS publicado en 2012, utilizando un modelo bayesiano, en el que se demostró que la selección de SNPs con asociaciones con AR moderadas (valores de p que no alcanzan el nivel de significación de los GWAS, $p < 5 \times 10^{-8}$) mejoraba el rendimiento del modelo, ya que estos SNPs explicaban un 20% adicional del riesgo genético de padecer esta enfermedad²⁷ (Tabla 1). Otro estudio que merece ser destacado, en el que utilizan un modelo de predicción poligénica entre AR y esquizofrenia para testar una observación epidemiológica clásica, la relación negativa entre ambas enfermedades. La asociación negativa que observan en el estudio es baja, pero con un aumento de correlación en los SNPs que se encuentran en regiones reguladoras, este es un ejemplo de una aplicación adicional de estas herramientas²⁸.

La artritis idiopática infantil (JIA) es una enfermedad reumática, caracterizada por la aparición de inflamación y artrosis en edades muy tempranas²⁹. En los últimos años, ha aumentado el conocimiento sobre las bases genómicas de esta enfermedad, incluyendo el desarrollo de un PRS³⁰. Este modelo contó con una precisión cercana a otros modelos de enfermedades

reumáticas (AUC=0,67), y fue validado en otras dos cohortes diferentes, obteniendo resultados similares y alcanzando un tamaño muestral de casi 12.000 pacientes. Además, los autores estudiaron la capacidad del PRS para diferenciar entre los subtipos de la enfermedad, aunque los resultados fueron heterogéneos, obteniendo una alta capacidad de predicción para espondiloartritis y oligoartritis, pero una capacidad moderada o nula para distinguir el resto de subtipos de la enfermedad³⁰.

ESCLEROSIS SISTÉMICA

La esclerosis sistémica (ES) o esclerodermia es una enfermedad crónica autoinmune, que a día de hoy sigue suponiendo un desafío asistencial. Esta patología se caracteriza por un desequilibrio inmunológico, el daño vascular y un deterioro progresivo que cursa con fibrosis de la piel y los órganos internos³¹. Epidemiológicamente, la ES afecta en mayor proporción a mujeres que hombres, aproximadamente en una proporción de 8:2, y con una incidencia poblacional aproximada de una cada 10.000 personas, lo que la hace una enfermedad rara³¹. A pesar de que la disponibilidad de muestras para su estudio es bastante limitada, en los últimos años se han hecho grandes avances gracias a esfuerzos conjuntos, reflejados en el GWAS publicado en 2010³² y en el meta-GWAS publicado en 2019³³. En este último estudio, que incluye a casi 10.000 pacientes, se encontraron 27 loci asociados a la enfermedad, algunos ya conocidos como *IL12RB2* o *STAT4* y otros nuevos, como *IRF8* o *DDX6*³³. Recientemente, se ha expandido este estudio analizando en profundidad la región del HLA, que ha confirmado asociaciones previas de esta región como HLA-DRB1*11:04 y HLA-DPB1*13:01, pero también ha aportado asociaciones nuevas, como, por ejemplo, la del alelo HLA-B*08:01. En este reanálisis, además, se estudió a los pacientes estratificados de acuerdo a los subtipos clínicos y serológicos de la enfermedad, confirmando asociaciones previas³⁴.

Gracias a estas investigaciones y a los datos aportados, se pueden realizar estudios complementarios, como la generación de un PRS³⁵ (Tabla 1). Muy recientemente se publicó el primer PRS en ES, en el que, utilizando un modelo lineal y de multivariable, se seleccionaron 33 SNPs, identificados en el meta-GWAS de 2019³⁵ y presentes en otro proyecto transversal de enfermedades autoinmunes, el PRECISEADS¹⁴. Este modelo demostró una precisión (AUC=0,67) cercana a los PRS de otras enfermedades autoinmunes con cohortes más extensas, tales como AR y LES. Además, en el modelo obtenido se incluyeron como variables los datos clínicos de los

pacientes y el conteo de células inmunológicas (células NK, macrófagos o células dendríticas) aumentando su considerablemente su capacidad de predicción (AUC = 0,79). En cuanto al sexo y la edad, dos elementos de importancia en la ES, solo la edad constituía un elemento relevante para el desarrollo del PRS35. Cabe destacar que este PRS es capaz de discriminar entre ES y algunas enfermedades autoinmunes, como son la AR y el síndrome de Sjögren (SjS), pero no en el caso del LES35. Esta nueva herramienta disponible en la ES es otro paso adelante para ayudar en el diagnóstico diferencial y la identificación de los pacientes con ES.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad compleja y multifactorial con presentaciones clínicas muy heterogéneas. Se trata de una enfermedad autoinmune que afecta a nivel sistémico e implica un desequilibrio tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa³⁶. A nivel sintomático, el LES en sus primeras etapas puede confundirse con procesos virales comunes^{36,37}, apareciendo después una artritis o artritis inflamatoria, especialmente activa durante las mañanas. Finalmente, estos pacientes presentan una alta fotosensibilidad que produce síntomas como erupciones en zonas de la cara, el cuello o las extremidades³⁷.

Epidemiológicamente, se trata de una enfermedad común y de la que cada vez se están diagnosticando más casos en etapas más tempranas, con una especial incidencia en poblaciones latinoamericanas o africanas^{36,37}. En la actualidad se conocen más de 70 loci asociados a LES, gracias a varios GWAS y otros estudios de asociación³⁸. Varios PRS se han desarrollado para esta enfermedad³⁹⁻⁴³, entre los que cabe destacar los dos más recientes, el primero en población europea con más de 6.000 casos⁴², y el segundo en población china con 4.222 casos⁴³. En el estudio de Reid *et al.* (Tabla 1), el PRS diseñado es capaz de predecir la asociación entre la severidad de la enfermedad, expresada de acuerdo al daño orgánico o la supervivencia a la enfermedad, y factores de riesgo genético acumulados. Los autores demostraron que el efecto acumulado de múltiples loci tiene un papel más importante en el desarrollo de la enfermedad que cada locus de manera individual. En cuanto al estudio realizado por Wang *et al.* (Tabla 1), se trata de un estudio trans-étnico en el que se sumó una cohorte de población asiática a varias cohortes europeas y se realizó un nuevo GWAS, en el cual se identificaron 38 loci nuevos asociados a la susceptibilidad al LES⁴³. Una de las mayores limitaciones de los PRS, es que su construcción se basa en los datos genéticos de la

población europea, lo que limita su aplicabilidad en otras poblaciones. Los estudios trans-étnicos como el de Wang *et al.* incluyen a las poblaciones asiáticas y mejoran la sensibilidad de predicción en este grupo (AUC= 0,76) respecto al modelo anterior (AUC que oscila entre 0,62 y 0,64)⁴³.

PSORIASIS

La psoriasis (PS) es una enfermedad crónica y extendida en la población, con origen inmunológico, que afecta a la piel y las articulaciones. Posee una prevalencia en torno al 2% y afecta a pacientes de todo el mundo⁴⁴. Clínicamente, es una enfermedad variable en su sintomatología, puesto que las alteraciones de la piel, que varían desde máculas, pápulas, a pústulas, pueden desarrollarse con grados diferentes de intensidad y afectar a zonas limitadas o estar extendidas por el cuerpo⁴⁵. Debido a esta amplia variabilidad, existen numerosos subtipos de la enfermedad, como la PS en placas, eritrodermia, PS flexural o la PS guttata, entre otras⁴⁴. Si bien la PS no es mortal, desde el momento en que los síntomas se manifiestan, los pacientes pierden un considerable nivel de calidad de vida debido al carácter recurrente de la enfermedad, que les obliga a acudir a revisiones médicas frecuentes y a controlar sus hábitos de vida de forma indefinida. El componente genético de esta enfermedad es claro⁴⁶, aunque ha habido pocos avances en la capacidad de predicción del comienzo de la enfermedad. Se conoce que algunos eventos, como infecciones, pueden provocar el debut de la enfermedad, pero por lo general su diagnóstico está ligado a que la aparición de las manifestaciones cutáneas⁴⁴.

En cuanto a estudios de PRS en PS, cabe destacar el realizado por el grupo de Tsoi en 2017⁴⁷ (Tabla 1), en el cual se llevó a cabo un metanálisis de diferentes estudios publicados junto con sets de datos propios (un total de 7 GWAS y un set de datos de immuno-chip), con más de 39.000 individuos de 8 cohortes diferentes. En primer lugar, se consiguió evaluar todos los loci asociados a la PS conocidos y, en segundo lugar, se comprobó la asociación significativa de nuevos loci. En total se identificaron 16 loci⁴⁶ nuevos asociados a esta enfermedad, sumándose a los 47 ya conocidos. Considerando sólo estos 63 loci significativos, los autores determinaron que se puede explicar un 28% de la heredabilidad estimada de la enfermedad y desarrollaron un PRS muy informativo (AUC = 0,76)⁴⁷. Este PRS en PS mostró una relación inversa con la edad al comienzo de la enfermedad, es decir, que las personas con un mayor riesgo genético padecían la enfermedad de forma más prematura, algo que no se ha observado en otras enfermedades autoinmunes evaluadas de esta forma⁴⁷.

Además, los autores pusieron de manifiesto que, si sólo se consideran los datos clínicos⁴⁸, la frecuencia de los alelos asociados a PS y su relevancia se infravalora. Esto se debe, principalmente, a diagnósticos incorrectos en los pacientes que presentan sólo manifestaciones leves o aquellos que están en los primeros estadios de la enfermedad⁴⁷.

VASCULITIS

La vasculitis engloba a un grupo heterogéneo de enfermedades, caracterizadas por la presencia de inflamación en los vasos sanguíneos⁴⁹. Las vasculitis son un conjunto de enfermedades raras y en las que, a menudo, no se tiene en cuenta la diversidad real entre los enfermos que las sufren⁵⁰. En los últimos años, ha habido un creciente interés por las bases moleculares de estas enfermedades, lo que ha permitido una mejor comprensión de su trasfondo genético y el desarrollo de modelos de predicción para la clasificación y el tratamiento de los pacientes que las padecen^{51,52}.

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis de los vasos medios, en la que ya se han llevado a cabo más de 10 estudios GWAS⁵⁰. A partir de estos estudios, se han identificado múltiples loci de riesgo de la enfermedad como, por ejemplo, en el gen *SLC8A1*, que codifica un transportador de iones para el cual ya se han identificado más de tres variantes de riesgo en la población⁵³. Respecto a modelos predictivos, Kuo y colaboradores desarrollaron un PRS dirigido a predecir la eficacia del tratamiento principal de esta enfermedad, las inmunoglobulinas intravenosas⁵¹ (Tabla 1). El PRS posee una alta correlación con la resistencia al tratamiento, especialmente en los individuos de mayor resistencia asociada (el 25% con mayor riesgo de resistencia evaluado), lo que es indicativo de su posible utilidad en clínica para identificar individuos en los que el tratamiento sería poco efectivo⁵¹.

Otro ejemplo similar es la arteritis de Takayasu, una vasculitis de los grandes vasos en la que diferentes estudios GWAS han progresado la identificación de loci asociados a la enfermedad⁵², hasta hacer posible el desarrollo de un modelo de predicción de riesgo. En el PRS, desarrollado por Ortiz-Fernández *et al.*⁵⁴ (Tabla 1) a partir de un meta-análisis de diferentes poblaciones, se consiguió identificar nuevos loci asociados a la enfermedad, además de reforzar otros comprobados previamente. Con estos datos, se desarrolló un PRS utilizando 70 loci, con el cual se comprobó que el riesgo genético de las 5 poblaciones diferentes estudiadas (americana, europea, asiática del este, asiática del sur y africana) era, en la mayoría de los casos, significativamente diferente entre ellas⁵⁴.

SARCOIDOSIS

La sarcoidosis es una AD caracterizada por el desarrollo de inflamación granulomatosa, principalmente en pulmones y cuyas causas genéticas aún no han sido completamente dilucidadas⁵⁵. Entre los estudios de predicción del riesgo de sarcoidosis, el estudio desarrollado por Laureau y colaboradores tiene una perspectiva más transversal a la hora de desarrollar el PRS y utilizar sus resultados⁵⁶ (Tabla 1). La capacidad predictiva de un PRS no solo puede aplicarse para estimar el riesgo a desarrollar la enfermedad en individuos sanos, sino también para conocer el riesgo de aparición de comorbilidades. Debido al desconocimiento de las causas genéticas de la sarcoidosis, los autores establecen, junto al PRS para la enfermedad, una comparativa con el riesgo genético predicho de otras nueve enfermedades inflamatorias comunes (como AR, LES, enfermedad de Crohn, asma...) para así poder entender mejor el trasfondo genético de la sarcoidosis⁵⁶.

Los resultados más significativos en la asociación de riesgo entre enfermedades se obtuvieron en la asociación con asma, cirrosis biliar primaria, enfermedad celíaca, y AR. Específicamente, comprobaron que la asociación con el riesgo a padecer asma, cirrosis biliar primaria y enfermedad celíaca estaba asociada a un mayor riesgo de padecer sarcoidosis; mientras que con la AR el efecto resultó de protección⁵⁶. Con los resultados de la comparación de estas enfermedades, realizaron un análisis de los genes implicados en el desarrollo de sarcoidosis y en desarrollar al menos una de las otras enfermedades, viendo un enriquecimiento en los genes implicados en las vías de respuesta de linfocitos Th1 en tejidos granulosos como las rutas de la IL-12 o la IL-27⁵⁶.

ESTUDIOS TRANSVERSALES

Como resaltamos arriba, debido a la complejidad y a la genética compartida de las ADs, el desarrollo de PRS debe ir acompañado de herramientas que permitan diferenciar entre ellas. Algunos ejemplos dentro de PRS específicos en los que los autores estudian el trasfondo genético de la enfermedad a partir de su asociación a ADs similares son el PRS en ES (capaz de distinguir entre pacientes de ES o RA)³⁵ o el PRS desarrollado para sarcoidosis⁵⁶.

Con todo, aproximaciones más transversales, en las que un mismo PRS incluya el riesgo de varias ADs, son necesarias, para clasificar a los pacientes o, al menos, dar varias probabilidades de diagnóstico. Recientemente, se ha publicado una nueva aproximación en los modelos de predicción de riesgo

genómico, el G-PROB (*Genetic probability tool*)⁵⁷. Se trata de una herramienta bioinformática dirigida al apoyo del diagnóstico en pacientes con enfermedades que presentan síntomas de artritis inflamatoria, como son AR, SLE, espondiloartropatía, PS artrítica y gota. G-PROB utiliza los datos genéticos y clínicos del paciente para dar la probabilidad de padecer cada una de estas enfermedades, centrándose en un rasgo común en el desarrollo temprano de la enfermedad, pero buscando cuales son los rasgos clínicos que las diferencian⁵⁷.

Al igual que existen diferentes iniciativas para la recopilación y disposición de otros estudios relevantes, como el GWAS Catalog⁵⁸, EMBL ha desarrollado también una base de datos sobre PRS de distintas enfermedades, el Polygenic Catalog (PGC)⁵⁹. Esta plataforma contiene los PRS publicados hasta el momento, contando ya con más de 700 PRS y más de 150 publicaciones. Además, se pueden encontrar en ella datos tan importantes como las variantes utilizadas, los alelos y sus pesos estadísticos, así como anotaciones sobre la relevancia de las mismas.

Enfermedad	Modelo	Mono/multivariable	Nº de individuos	Nº de casos	SNPs incluidos	AUC	Referencia
Artritis reumatoide	LMM	Multivariable	2.022	918	22	0,66	Karlson <i>et al.</i> ²⁴
	LMM	Multivariable	1.093	542	39	0,71	Chibnik <i>et al.</i> ²⁵
	LMM	Multivariable	867	653	76	-	Jiang <i>et al.</i> ²⁶
	LMM Bayesiano	Monovariable	28.094	5.485	12.788	-	Stahl <i>et al.</i> ²⁷
Artritis idiopática juvenil	LMM	Monovariable	11.958	3245	26	0,67	Cánovas <i>et al.</i> ³⁰
Esclerodermia	LMM	Multivariable	957	400	33	0,67	Bossini-Castillo <i>et al.</i> ³⁵
Lupus eritematoso sistémico	LMM	Multivariable	19.186	6.525	57	[0,72-0,83]	Reid <i>et al.</i> ⁴²
	LMM	Monovariable	22.677	7.192	38	0,76	Wang <i>et al.</i> ⁴³
Psoriasis	LMM	Monovariable	>39.000	N.A.	63	0,76	Tsoi <i>et al.</i> ⁴⁷
Enfermedad de Kawasaki	LMM	Monovariable	150	150	11	-	Kuo <i>et al.</i> ⁵¹
Arteritis de Takayasu	LMM	Monovariable	2.504	N.A.	70	-	Ortiz-Fernández <i>et al.</i> ⁵⁴
Sarcoidosis	LMM	Monovariable	2.738	N.A.	85	-	Lareau <i>et al.</i> ⁵⁶

Tabla 1. Lista de los índices de riesgo genético y poligénico en las diferentes enfermedades autoinmunes recogidas en esta revisión, recopilando las principales características de los modelos: tipo de modelo matemático, tamaño muestral considerado para el desarrollo del modelo, número de polimorfismos de un sólo nucleótido (SNPs) considerados en la evaluación de riesgo y el área debajo de la curva (AUC) del modelo en aquellos estudios en los que se ha utilizado como parámetro de evaluación.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Los PRS son herramientas en desarrollo, que deben implementarse como un apoyo al diagnóstico y cuya utilidad es especialmente importante en etapas tempranas, tal y como se ha comprobado en casos de diabetes tipo 1 infantil⁶⁰ o del antes mencionado G-PROB⁵⁷. Los PRS pueden apoyar otras técnicas, aumentando la sensibilidad diagnóstica y sumándose a otros elementos predictivos como el historial familiar del paciente o la presencia de mutaciones monogénicas raras⁶.

Para que los PRS puedan ser implantados en la clínica y ser una herramienta más en manos de los clínicos en aras de mejorar el diagnóstico y el pronóstico de los pacientes, aún deben vencerse varias limitaciones. Para mejorar los modelos predictivos, aumentando la sensibilidad del método y su capacidad de predicción, es esencial que se aumente el tamaño muestral de los estudios de GWAS en los que se basan los PRS^{2,61}. Otra de las grandes limitaciones de los PRS es que la mayoría se realizan con datos de poblaciones europeas, por lo que es necesario incluir cohortes multi-étnicas en los estudios

para que los modelos sean capaces de predecir el riesgo individual con la misma precisión, independientemente de la ancestría del individuo^{6,61}.

La era del *Big data* nos ofrece numerosas posibilidades, gracias a los GWAS y a la información que producen se pueden trasladar a la clínica herramientas de predicción basadas en la información genética. Éste es un proceso colectivo a dos niveles: primero en la colaboración entre los profesionales

médicos, que se encuentran a pie de cama y que recaban los datos, y los investigadores, que aprovechan esa información para generar los modelos estadísticos y aumentar el conocimiento sobre las ADs; y, finalmente, en la cooperación entre distintos países y grupos de investigación, para crear modelos trans-étnicos que se puedan aplicar a toda la población sin crear desigualdades según el origen de los pacientes.

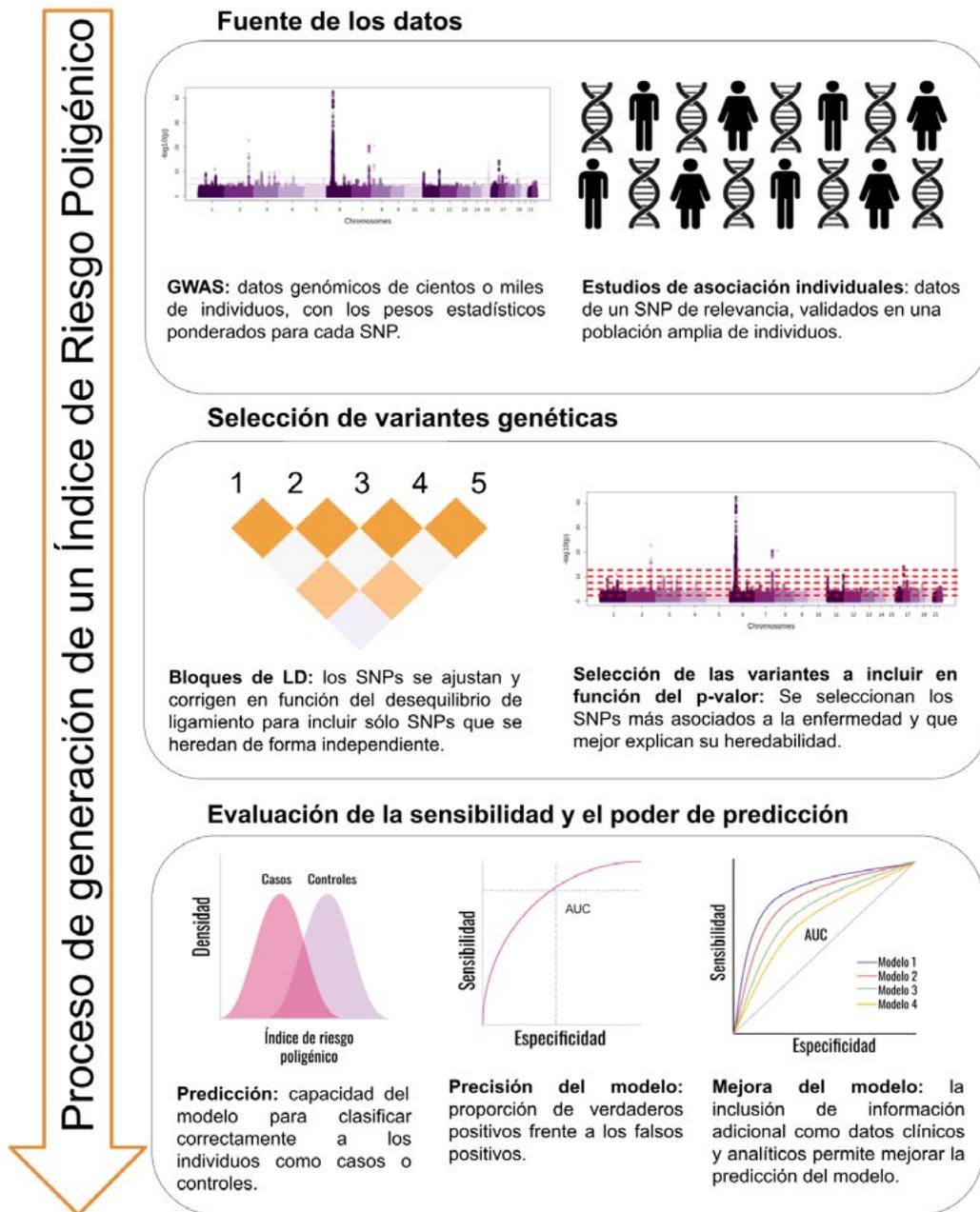


Figura 1. Representación del proceso de desarrollo de un PRS, consistiendo en la recolección de información inicial sobre las variantes y su peso poblacional, la selección de variantes significativas y la optimización del modelo, y finalmente, la evaluación de la capacidad predictiva del modelo desarrollado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Loos, R. J. F. 15 years of genome-wide association studies and no signs of slowing down. *Nat. Commun.* 11, 1–3 (2020).
2. Khera, A. V. et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat. Genet.* 50, 1219–1224 (2018).
3. Igo, R. P., Jr, Kinzy, T. G. & Cooke Bailey, J. N. Genetic Risk Scores. *Curr. Protoc. Hum. Genet.* 104, e95 (2019).
4. Choi, S. W., Mak, T. S.-H. & O'Reilly, P. F. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat. Protoc.* 15, 2759–2772 (2020).
5. Crouch, D. J. M. & Bodmer, W. F. Polygenic inheritance, GWAS, polygenic risk scores, and the search for functional variants. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 117, 18924–18933 (2020).
6. Lambert, S. A., Abraham, G. & Inouye, M. Towards clinical utility of polygenic risk scores. *Hum. Mol. Genet.* 28, R133–R142 (2019).
7. Janssens, A. C. J. W. et al. The impact of genotype frequencies on the clinical validity of genomic profiling for predicting common chronic diseases. *Genet. Med.* 9, 528–535 (2007).
8. Fugger, L., Jensen, L. T. & Rossjohn, J. Challenges, Progress, and Prospects of Developing Therapies to Treat Autoimmune Diseases. *Cell* 181, 63–80 (2020).
9. González-Serna, D., Villanueva-Martin, G., Acosta-Herrera, M., Márquez, A. & Martín, J. Approaching Shared Pathophysiology in Immune-Mediated Diseases through Functional Genomics. *Genes* 11, (2020).
10. Ngo, S. T., Steyn, F. J. & McCombe, P. A. Gender differences in autoimmune disease. *Front. Neuroendocrinol.* 35, 347–369 (2014).
11. Parkes, M., Cortes, A., van Heel, D. A. & Brown, M. A. Genetic insights into common pathways and complex relationships among immune-mediated diseases. *Nat. Rev. Genet.* 14, 661–673 (2013).
12. Acosta-Herrera, M. et al. Cross-disease meta-analysis in four systemic autoimmune diseases to identify shared genetic etiologies. *Ann. Rheum. Dis.* 77, 189–189 (2018).
13. Acosta-Herrera, M. et al. Genome-wide meta-analysis reveals shared new loci in systemic seropositive rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 78, 311–319 (2019).
14. Barturen, G., Beretta, L., Cervera, R., Van Vollenhoven, R. & Alarcón-Riquelme, M. E. Moving towards a molecular taxonomy of autoimmune rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 14, 75–93 (2018).
15. Lichou, F. & Trynka, G. Functional studies of GWAS variants are gaining momentum. *Nat. Commun.* 11, 1–4 (2020).
16. Visscher, P. M. et al. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *Am. J. Hum. Genet.* 101, 5–22 (2017).
17. Torkamani, A. & Topol, E. Polygenic Risk Scores Expand to Obesity. *Cell* vol. 177 518–520 (2019).
18. Sierksma, A., Escott-Price, V. & De Strooper, B. Translating genetic risk of Alzheimer's disease into mechanistic insight and drug targets. *Science* vol. 370 61–66 (2020).
19. Ferrat, L. A. et al. A combined risk score enhances prediction of type 1 diabetes among susceptible children. *Nat. Med.* 26, 1247–1255 (2020).
20. Smolen, J. S. et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers* 4, 18001 (2018).
21. Okada, Y., Eyre, S., Suzuki, A., Kochi, Y. & Yamamoto, K. Genetics of rheumatoid arthritis: 2018 status. *Ann. Rheum. Dis.* 78, 446–453 (2019).
22. Stahl, E. A. et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat. Genet.* 42, 508–514 (2010).
23. Okada, Y. et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 506, 376–381 (2014).
24. Karlson, E. W. et al. Cumulative association of 22 genetic variants with seropositive rheumatoid arthritis risk. *Ann. Rheum. Dis.* 69, 1077–1085 (2010).
25. Chibnik, L. B. et al. Genetic risk score predicting risk of rheumatoid arthritis phenotypes and age of symptom onset. *PLoS One* 6, e24380 (2011).
26. Jiang, X. et al. A genetic risk score composed of rheumatoid arthritis risk alleles, HLA-DRB1 haplotypes, and response to TNFi therapy - results from a Swedish cohort study. *Arthritis Res. Ther.* 18, 288 (2016).
27. Stahl, E. A. et al. Bayesian inference analyses of the polygenic architecture of rheumatoid arthritis. *Nat. Genet.* 44, 483–489 (2012).
28. Lee, S. H. et al. New data and an old puzzle: the negative association between schizophrenia and rheumatoid arthritis. *Int. J. Epidemiol.* 44, 1706–1721 (2015).
29. Prakken, B., Albani, S. & Martini, A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 377, 2138–2149 (2011).
30. Cánovas, R. et al. Genomic risk scores for juvenile idiopathic arthritis and its subtypes. *Ann. Rheum. Dis.* 79, 1572–1579 (2020).
31. Denton, C. P. & Khanna, D. Systemic sclerosis. *Lancet* 390, 1685–1699 (2017).

32. Radstake, T. R. D. J. et al. Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies CD247 as a new susceptibility locus. *Nat. Genet.* 42, 426–429 (2010).
33. López-Isac, E. et al. GWAS for systemic sclerosis identifies multiple risk loci and highlights fibrotic and vasculopathy pathways. *Nat. Commun.* 10, 4955 (2019).
34. Acosta-Herrera, M. et al. Comprehensive analysis of the major histocompatibility complex in systemic sclerosis identifies differential HLA associations by clinical and serological subtypes. *Ann. Rheum. Dis.* *annrheumdis–2021–219884* (2021).
35. Bossini-Castillo, L. et al. Genomic Risk Score impact on susceptibility to systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 80, 118–127 (2021).
36. Lisnevskaja, L., Murphy, G. & Isenberg, D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 384, 1878–1888 (2014).
37. Kiriakidou, M. & Ching, C. L. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann. Intern. Med.* 172, ITC81–ITC96 (2020).
38. Jeong, D. Y. et al. Genetic variation and systemic lupus erythematosus: A field synopsis and systematic meta-analysis. *Autoimmun. Rev.* 17, 553–566 (2018).
39. Taylor, K. E. et al. Risk alleles for systemic lupus erythematosus in a large case-control collection and associations with clinical subphenotypes. *PLoS Genet.* 7, e1001311 (2011).
40. Hughes, T. et al. Analysis of autosomal genes reveals gene-sex interactions and higher total genetic risk in men with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 71, 694–699 (2012).
41. Gianfrancesco, M. A. et al. Genetic risk and longitudinal disease activity in systemic lupus erythematosus using targeted maximum likelihood estimation. *Genes Immun.* 17, 358–362 (2016).
42. Reid, S. et al. High genetic risk score is associated with early disease onset, damage accrual and decreased survival in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 79, 363–369 (2020).
43. Wang, Y.-F. et al. Identification of 38 novel loci for systemic lupus erythematosus and genetic heterogeneity between ancestral groups. *Nat. Commun.* 12, 772 (2021).
44. Langley, R. G. B. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Annals of the Rheumatic Diseases* vol. 64 ii18–ii23 (2005).
45. Boehncke, W.-H. & Schön, M. P. Psoriasis. *Lancet* 386, 983–994 (2015).
46. Greb, J. E. et al. Psoriasis. *Nat Rev Dis Primers* 2, 16082 (2016).
47. Tsoi, L. C. et al. Large scale meta-analysis characterizes genetic architecture for common psoriasis associated variants. *Nat. Commun.* 8, 15382 (2017).
48. Denny, J. C. et al. Systematic comparison of phenome-wide association study of electronic medical record data and genome-wide association study data. *Nat. Biotechnol.* 31, 1102–1110 (2013).
49. Langford, C. A. Vasculitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 125, S216–25 (2010).
50. Ozen, S. & Batu, E. D. Vasculitis Pathogenesis: Can We Talk About Precision Medicine? *Front. Immunol.* 9, 1892 (2018).
51. Kuo, H.-C. et al. Prediction for Intravenous Immunoglobulin Resistance by Using Weighted Genetic Risk Score Identified From Genome-Wide Association Study in Kawasaki Disease. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 10, (2017).
52. Demirkaya, E., Arici, Z. S., Romano, M., Berard, R. A. & Aksentijevich, I. Current State of Precision Medicine in Primary Systemic Vasculitides. *Front. Immunol.* 10, 2813 (2019).
53. Kumrah, R., Vignesh, P., Rawat, A. & Singh, S. Immunogenetics of Kawasaki disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 59, 122–139 (2020).
54. Ortiz-Fernández, L. et al. Identification of susceptibility loci for Takayasu arteritis through a large multi-ancestral genome-wide association study. *Am. J. Hum. Genet.* 108, 84–99 (2021).
55. O'Regan, A. & Berman, J. S. Sarcoidosis. *Ann. Intern. Med.* 156 (2012).
56. Lareau, C. A. et al. Polygenic risk assessment reveals pleiotropy between sarcoidosis and inflammatory disorders in the context of genetic ancestry. *Genes Immun.* 18, 88–94 (2017).
57. Knevel, R. et al. Using genetics to prioritize diagnoses for rheumatology outpatients with inflammatory arthritis. *Sci. Transl. Med.* 12, (2020).
58. Buniello, A. et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acids Res.* 47, D1005–D1012 (2019).
59. Lambert, S. A. et al. The Polygenic Score Catalog as an open database for reproducibility and systematic evaluation. *Nat. Genet.* 53, 420–425 (2021).
60. Redondo, M. J. et al. A Type 1 Diabetes Genetic Risk Score Predicts Progression of Islet Autoimmunity and Development of Type 1 Diabetes in Individuals at Risk. *Diabetes Care* vol. 41 1887–1894 (2018).
61. Martin, A. R. et al. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nat. Genet.* 51, 584–591 (2019).



Adoración
Martín
Gómez ¹



Carlos
Mañero
Rodríguez ²



Ana
Ávila
Bernabeu ³

¹ Hospital de Poniente. El Ejido, Almería.

² Servicio de Nefrología.
Hospital Clínico Universitario San Cecilio, Granada.

³ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia.

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA

SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO

INTRODUCCIÓN

La microangiopatía trombótica (MAT) es un complejo patogénico, con distintas variantes clínicas caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y afectación multisistémica, fundamentalmente afectación renal. En el diagnóstico diferencial de las distintas causas de MAT hay que destacar por su gravedad y dificultad diagnóstica el Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa). Ante un paciente con MAT debemos descartar en primer lugar la presencia de una púrpura trombótica trombocitopenia, mediante la determinación de actividad del enzima ADAMTS13 (diagnóstico de PTT si <5%). En segundo lugar, valorar la posibilidad de SHU típico o STEC SHU, asociado a toxina Shiga, o secundario a infección neumocócica. Una vez descartadas ambas, el diagnóstico será de SHUa, que puede ser primario, asociado a variaciones en las proteínas del complemento (se han descrito mutaciones hasta en el 60% de los casos de SHUa primario, mientras que en el 40% restante no se han detectado de forma concreta)¹, o secundario, cuando aparece en el contexto de otras patologías, denominado también MAT secundaria (Fig.1). Entre las principales entidades que pueden causar MAT secundaria se encuentran la HTA *malígna*, el *síndrome de HELLP*, enfermedades autoinmunes (LES, Vasculitis ANCA +, esclerodermia con *crisis renal esclerodermiforme* (con positividad a anti-SCL 70), fármacos (anticalcineurínicos, inhibidores de mTOR, gemcitabina, antiVEGF,...), infecciones (gripe, VIH...), neoplasias y alteraciones metabólicas (aciduria metilmalónica)². En el paciente crítico es importante distinguir entre MAT y CID, que suele darse en pacientes con sepsis y coincide con hipotensión arterial, al contrario que la MAT.

A menudo el diagnóstico diferencial puede verse demorado por la gravedad del paciente o la simultaneidad de otros procesos sistémicos con interferencia en la orientación clínica. Por ello son necesarios protocolos específicos multidisciplinares para la asistencia de estos enfermos. El diagnóstico de estas entidades debe ser rápido ya que la introducción precoz de eculizumab en el tratamiento del SHUa induce una remisión del daño tisular generado, y previene los fenómenos hematológicos desencadenantes del proceso microangiopático. Con ello el pronóstico renal y vital de estos pacientes ha cambiado de forma ostensible.

El SHUa representa el 10% de todas las formas de Síndrome hemolítico urémico observadas en la clínica. Su incidencia es rara, con una tasa de 2-3 casos/millón de población. El inicio clínico suele ser abrupto en un 80% de los casos, con síntomas y características analíticas de alerta que harán sospechar su presencia. La afectación sistémica puede ser generalizada implicando cualquier territorio de la microvasculatura del organismo, pero típicamente³:

- a) Renal con HTA (hasta en el 90% de casos de SHUa) y a menudo un fallo renal agudo (FRA) oligoanúrico.
- b) Neurológica (20-40%) con semiología diversa (encefalopatía, trombosis...)
- c) Digestiva variable: náuseas/vómitos, colitis, colestasis... La diarrea sanguinolenta no suele estar presente en las formas de SHUa.
- d) Otras: retiniana, cardíaca (miocardiopatía isquémica), cutánea (úlceras)...

Entre las evidencias analíticas, destacan una anemia hemolítica no inmune con esquistocitos variables, trombopenia menos grave que en la PTT, elevación de LDH y bilirrubina, descenso de haptoglobina e insuficiencia renal aguda con proteinuria habitualmente subnefrótica y con sedimento activo. Este complejo sindrómico no ha de ser completo para hacer saltar la alarma de la posibilidad de estar ante un SHUa, ya que en muchas ocasiones no se dan simultánea ni totalmente todos estos componentes. En un 20% puede haber una reducción leve o incluso inapreciable de plaquetas, y los esquistocitos pueden ser observados dependiente y no siempre estar presentes. Un descenso en los niveles de C3 solo será constatado en el 30% de las ocasiones.

Los hallazgos histológicos renales comunes en cualquier tipo de SHUa pueden inferir el tiempo de evolución de la enfermedad diferenciando entre lesiones agudas, subagudas y crónicas, constituyendo la biopsia renal una herramienta fundamental en el apoyo diagnóstico y pronóstico de esta enfermedad (Tabla 1), si bien es cierto que dada la trombocitopenia característica no siempre es posible su realización temprana⁴.

FISIOPATOLOGÍA DEL SHUa

El sistema del complemento (C[´]) está compuesto por 30 glucoproteínas séricas que integran 3 vías de activación para el proceso de respuesta inmunitaria innata, denominadas: vía clásica, vía de las lectinas y vía alternativa. La activación de cualquiera de estas 3 rutas por los mecanismos intrínsecos a cada una de ellas (p.e. la vía clásica a través de complejos antígeno-anticuerpo -tipo IgM o IgG-; la vía de las lectinas por el contacto de la lectina con capacidad unión manosa a la pared bacteriana; y la vía alternativa por polisacáridos bacterianos o algunas inmunoglobulinas -tipo C3Nef, IgA agregada, etc.), pone en marcha una cascada de reacción entre dichas proteínas, que genera a su vez tres modos de respuesta defensiva (Figura 2):

1. Oponización y fagocitosis (mediante las subunidades C3b o C4b del sistema del C[´] que adheridas al microorganismo son reconocidas por R específicos macrófagos).
2. Reclutamiento leucocitario mediado por las anafilotoxinas C3a y C5a.
3. Lisis osmótica celular o del microorganismo, por el denominado Complejo de ataque de membrana (CAM), que ensamblado en la pared celular a partir de la subunidad C5b constituye un poro para la destrucción osmótica del elemento

reconocido como intrusivo. Tanto en las formas hereditarias (SHUa primario) como en las adquiridas (secundarias), la formación no regulada del CAM, constituye el factor clave para el daño sobre las células endoteliales, especialmente sobre la vasculatura renal, que servirá de elemento principal en la lesión microangiopática.

Un desequilibrio en la balanza entre las proteínas activadoras (C3 convertasa o C3bBb3b, C5 convertasa, properdina, factor B) y reguladoras (factor H, factor I, proteína cofactora de membrana (MCP o CD46) del sistema del complemento por exceso de las primeras o déficit de las últimas, da lugar a una disregulación a nivel del asa de amplificación de C3, que produce una activación incontrolada del mismo, y, junto a la desprotección de las superficies celulares, ocasiona una respuesta inflamatoria inadecuada y daño directo por el CAM sobre el endotelio, sustrato patogénico de los fenómenos patológicos propios del SHUa.

En 9 de cada 10 casos del SHUa primario subyace una variante heterocigótica, que puede llevar aparejado un déficit (tipo 1) o una alteración de esa función proteica (tipo 2) con la consiguiente ausencia de su función reguladora⁶⁻⁷ (Tabla 2). También puede causarse por la presencia de anticuerpos frente a factores determinados. En este sentido, la alteración hallada con más frecuencia son los anticuerpos anti-CFH que se producen mayoritariamente en pacientes con una delección homocigótica de CFHR3-1 (en el 90% de los casos). Constituye una forma más frecuente en la edad pediátrica (primera/segunda década de la vida) que en adultos^{6,8}.

En muchas ocasiones, este defecto primario o genético no se manifiesta hasta que un factor ambiental actúa como gatillo. Suelen ser fenómenos que despierten al sistema inmune como infecciones, neoplasias o una enfermedad autoinmune, o que provoquen daño endotelial directo como la HTA maligna o pre-eclampsia, por lo que, en presencia de estas situaciones, en ocasiones no es fácil dilucidar si estamos ante un proceso primario desencadenado por un factor, o uno secundario puro sin alteración genética de base.

Por otro lado, existe una penetrancia del 50% en las mutaciones sobre familiares emparentados, que confiere una amplia variabilidad en la expresión clínica del cuadro. El crecimiento exponencial de las técnicas de genética en los últimos años nos está permitiendo un conocimiento paralelo en el SHUa. Existen mutaciones claramente relacionadas con el SHUa primario, pero, además, se están identificando polimorfismos cuyo papel de riesgo ha de tenerse en cuenta para el manejo del paciente, pero interpretarse con precaución hasta que se clarifique mejor su implicación patogénica. Es por ello la necesidad de estrecha colaboración entre la figura del clínico y genetista.

MANEJO TERAPÉUTICO DEL SHUa PRIMARIO

Ante un cuadro clínico de MAT es obligatoria la adopción de medidas terapéuticas urgentes mientras se reciben todos los estudios complementarios, con el objetivo de reducir la elevada morbimortalidad asociada. Así, el tratamiento no debe demorarse incluso en ausencia de una confirmación histológica renal o la presencia incompleta del cortejo sindrómico como arriba se describe.

En el momento actual el tratamiento gold estándar está basado en el empleo de un anticuerpo IgG monoclonal humanizado (producido en la línea celular N50 mediante tecnología de ADN recombinante) denominado eculizumab. Este fármaco ha demostrado en la práctica clínica evidencias superiores a las terapias clásicas basadas en el recambio plasmático (RP) o la infusión de plasma fresco congelado (intercambio plasmático [IP])⁹. Sus resultados están cimentados en aspectos relacionados con el pronóstico y la reducción de la morbimortalidad en los pacientes aquejados de la enfermedad.

Las principales consideraciones entre ambas opciones terapéuticas son:

- a) La terapia clásica con RP/IP tiene indicación en el SHUa cuando eculizumab no está disponible. La infusión de plasma para reponer factores mutados o neutralizados (CFH, CFI, C3), tiene una eficacia clínica variable (30-60%), ascendiendo la necesidad de TRS a los 3 años hasta el 70% de los casos.
- b) Eculizumab es el tratamiento de elección en el SHUa primario. Se une a un epítipo específico de C5 impidiendo la acción de la C5 convertasa y la activación de la vía final del complemento. Consigue inhibir así la formación del CAM y de manera muy eficaz el daño lesivo que este provoca sobre el endotelio^{11,12}. Su efecto de control sobre la MAT alcanza valores del 95% en los casos de admi-

nistración continua, y la recuperación del filtrado glomerular también es posible hasta en el 80% de los pacientes necesitados de terapia renal sustitutiva en el contexto del cuadro¹³. En cualquiera de los casos, el pronóstico siempre mejora con la introducción precoz del fármaco.

Una alternativa a eculizumab es el ravulizumab^{14,15}, modificación del anterior que permite su administración cada 8 semanas, siendo su efecto equivalente.

Respecto a la duración del tratamiento, es un tema más controvertido por la repercusión económica que tiene el mantenimiento de su formulación. Respecto al riesgo de recidiva del proceso primario, se estima en torno al 25-30% tras la suspensión del fármaco y según las variantes genéticas presentes. Se recomienda contacto estrecho con genetistas especializados en MAT para la toma de decisiones.

Finalmente, la monitorización de su efecto farmacológico resulta igualmente compleja en la práctica clínica habitual. Los marcadores clínicos clásicos (plaquetas, LDH, haptoglobina) y la medida de proteínas de complemento (C3, C5, CH50) no son fiables para valorar el grado de bloqueo del complemento. Se ha postulado la detección de niveles serios del Complejo de ataque de membrana C5b-9 (CAM) o su cultivo en células endoteliales, lo que puede resultar más específico ya que el depósito del complemento en el endotelio parece inferir que el CAM sérico es capaz de producir daño endotelial. No están siempre en paralelo los niveles en estudios funcionales de los diferentes componentes del complemento con la cuantía en estudios experimentales del depósito titular del C5b-9 a través de su detección en cultivos de células endoteliales¹⁶⁻¹⁸. Ambas técnicas se están realizando en centros de referencia bajo escenarios fundamentalmente de investigación, pero aún queda su validación y traslado a práctica clínica generalizada. La rebiopsia renal puede ser útil para valorar la persistencia de actividad o evolución hacia cronicidad e inferir con ello valor pronóstico y terapéutico.

MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS SECUNDARIAS

Las MAT secundarias, recientemente denominadas SHUa secundarios para facilitar el manejo, constituyen un grupo de enfermedades causadas por una activación del complemento secundaria a distintos factores (activación de su vía clásica por anticuerpos o inmunocomplejos circulantes, infecciones, fármacos,...) (Fig.1). Sin embargo, estas mismas enfermedades también pueden jugar un papel gati-

llo y despertar un pre-existente SHUa primario, por lo que es importante el reconocimiento de ambos aspectos, aunque el tratamiento de la enfermedad de base es primordial, sea cual sea su papel patogénico. Nos centraremos a partir de ahora en las enfermedades autoinmunes (EAI) que más frecuentemente pueden desarrollar una MAT en el seno de su enfermedad.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

La MAT puede desarrollarse en pacientes previamente diagnosticados de LES o coincidir con su diagnóstico ¹⁹. Su prevalencia es muy variable, según las series, entre un 1-10% de estos pacientes y entre un 5-24% de los pacientes con nefritis ²⁰⁻²¹, en los que las lesiones renales son más agresivas ²², y cuentan con mayores IA e IC ²³ que se refleja en una peor función renal basal y a largo plazo ²⁴⁻²⁵. Se asocia más a los tipos III/IV y coincide con mayor actividad del LES en general medido por SLEDAI y mayor HTA ²⁶. Globalmente y de forma homogénea en la literatura, la MAT infiere una mayor morbimortalidad en comparación con el LES aislado ^{27-28,22,24}, más aún si coincide con un lupus activo.

La etiología de esta coexistencia puede derivar de la propia patogenia del lupus que activa ambas vías del complemento, pero también se ha descrito disregulación de proteínas del complemento asociadas al mismo, así como descenso de los niveles de o autoanticuerpos anti-ADAMTS 13 ²⁹⁻³¹. Además, los pacientes lúpicos pueden estar recibiendo tratamiento con anticalcineurínicos y son más susceptibles de presentar infecciones, ambos factores de riesgo o potenciales activadores de la cascada del complemento ³². La presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) pueden ser causa también de MAT renal catalogada ya a finales de los 90 como nefropatía asociada a síndrome antifosfolípido (NSAF), con o sin LES coexistente ³³⁻³⁵, o dentro del contexto de un síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFc) ³⁶. En estudios experimentales y clínicos, Chatruvedi y cols reflejan una activación del complemento medida en superficie celular, en un 36% de pacientes con SAF, ascendiendo a un 86% en casos de SAFc ³⁷. En un estudio nacional, la doble posibilidad anticoagulante lúpico + anticardiolipina se relacionó muy significativamente con la aparición de NSAF ³⁸.

La relación entre complemento y lupus es bidireccional. Deficiencias innatas o adquiridas en componentes del complemento aumentan la susceptibilidad para desarrollar un LES ³⁹⁻⁴¹, y, el LES, por su parte, usa al complemento como mediador para ejercer el daño orgánico. Se ha involucrado tanto la vía clásica/lectinas a través de los IC circulantes, como la vía alterna que se sobreactiva posteriormente dando lugar al CAM y al daño tisular ⁴²⁻⁴³. En estudios funcionales del complemento de pacientes con nefritis lúpica (NL), se ha objetivado una mayor activación cuantitativa de la vía alterna

del Complemento cuando se asocia a MAT, seguida de la NL activa aislada y por último la NL inactiva aislada, sugiriendo a la vía alterna del Complemento como mecanismo de acción para el desarrollo de ambas patologías y su coexistencia ^{21-22,24}. Por otra parte, son crecientes los estudios sobre biomarcadores urinarios en NL que puedan anticipar una recaída. En este sentido, acaba de publicarse la posible utilidad de fragmentos del CAM ⁴⁴, lo que confirma más aún su intervención en la patogenia del LES.

Con respecto al ADAMTS 13, es ya conocida su función reguladora del complemento además de sobre el F.Von Willebrand ⁴⁵, por lo que un descenso en sus niveles puede favorecer el desarrollo de una MAT ya sea indirecta o directamente. Varias publicaciones de pacientes con LES han expuesto la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra esta metaloproteasa ²⁴ y niveles más bajos de la misma en comparación con la población general ⁴⁶⁻⁴⁷, hasta cifras consideradas como muy deficientes, cuando coexisten LES+PTT ⁴⁸. Además, pacientes con PTT parecen más susceptibles a desarrollar LES ⁴⁹.

Que una MAT se desarrolle en el contexto de un LES, sólo por la activación adquirida del complemento o porque subyaga una alteración genética del mismo, es una cuestión que está surgiendo en los últimos años dada la publicación de pequeñas series de casos de LES, con o sin nefritis, con hasta un 11% de mutaciones en proteínas reguladoras del complemento. En una pequeña serie de casos publicada por Park MH y cols, 6 de 10 pacientes presentaban este tipo de mutaciones ^{50,24}. También en el síndrome antifosfolípido se ha descrito esta susceptibilidad genética ⁵¹.

Según estos datos, ¿podría ser razonable la realización del estudio funcional y genético del complemento en todo paciente con LES que desarrolle una MAT?. En foros de expertos, con el grado de recomendación correspondiente, se recomienda sólo en casos de refractariedad al tratamiento de base + RP.

En el tratamiento de una MAT secundaria a cualquier proceso autoinmune activo es primordial la inmunosupresión específica de la enfermedad de base para frenar el trigger y la perpetuación del proceso patogénico. El recambio plasmático (RP) como terapia coadyuvante se asocia a mejor pronóstico ⁵²⁻⁵³. En casos de NSAF, añadir anticoagulación al tratamiento inmunosupresor de base aumentó de forma significativa la respuesta clínica en un estudio retrospectivo italiano de 97 pacientes. Ese estudio deja indirectamente en el aire la cuestión de anticoagular a los pacientes con NL y MAT sin la presencia de aPL ⁵⁴.

Con toda esta batería terapéutica de inmunosupre-

sión y RP, la eficacia no supera el 50% de los casos tratados, motivo por el cual se ha ido introduciendo la terapia anticomplemento en este escenario de MAT secundarias, basada en la experiencia en el SHU atípico primario, la fisiopatogenia arriba explicada y soportada en datos preclínicos⁵⁵ y series de casos en humanos. En la actualidad se están desarrollando ensayos clínicos sobre terapia anti-C5b9 en fase I (NCT02151409) y II (NCT04564339) en lupus, pero en MAT asociada sólo disponemos hasta la fecha de evidencia en práctica clínica aunque con alentadores resultados. En una reciente revisión sistemática que recoge 30 pacientes con LES/NL y MAT tratados con Eculizumab, se infiere una mejoría sintomática, hematológica y renal en un tiempo medio de 2,5 semanas en el 93% de los pacientes que fueron refractarios al tratamiento de base y RP⁵⁶. (Tabla 3). Un estudio de cohortes retrospectivo de tan sólo meses atrás recoge 5/11 casos de tratamiento exitoso con eculizumab en SAFc refractario, aludiendo a la precocidad de la instauración del tratamiento para conseguir el beneficio clínico⁵⁷. Por todo ello se viene recomendando en foros de expertos la terapia anticomplemento si no se objetiva una rápida respuesta el tratamiento previo⁵⁸⁻⁵⁹. Este tiempo de espera para valorar refractariedad al tratamiento de base e introducir la terapia anticomplemento no está establecido, describiéndose en práctica clínica una media estimada de aproximadamente 2 semanas teniendo en cuenta el tiempo de acción del inmunosupresor utilizado y la evolución del paciente.

Tampoco está establecida la duración de la terapia anticomplemento en SHUa secundario, ya que la información sobre la duración de la activación y acción tisular del CAM es escasa. Dependerá fundamentalmente de la persistencia de hemólisis y evolución clínica del paciente optimizando la recuperación de la función renal, del hallazgo o no de mutaciones específicas de las proteínas reguladoras del complemento y de la carga que presente cada mutación en gravedad y recidiva, pero aún así hay ciertas dudas al igual que en el SHUa primario. La monitorización de la actividad no es fácil tampoco, asumiéndose las mismas estrategias anteriormente expuestas para el SHUa primario, según las posibilidades de cada centro¹⁶⁻¹⁸. Lo que sí se recomienda es la vigilancia estrecha de estos pacientes a fin de detectar cualquier evento que pudiera desatar de nuevo la activación del complemento (brotes de la enfermedad de base, infecciones, neoplasias, gestaciones...), y evitar situaciones que lo predispongan en la medida de lo posible, como es la terapia con anticalcineurínicos por ejemplo. Educar al paciente en síntomas, automedida de la presión arterial y tiras reactivas de orina puede resultar importante para la detección precoz de las temidas recidivas.

VASCULITIS ANCA

Las vasculitis asociadas a ANCA son un grupo de enfermedades autoinmunes caracterizadas por vasculitis necrotizante de los pequeños vasos sanguíneos y la presencia de autoanticuerpos circulantes frente a algunos constituyentes del citoplasma de neutrófilos (ANCA), especialmente proteinasa 3 (PR3) y mieloperoxidasa (MPO). Incluye la granulomatosis poliangéitis (GPA), la poliangéitis microscópica (PAM), la vasculitis limitada al riñón (VLR) y la granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (GEPA, o síndrome de Churgg-Strauss).

En la patogenia de la vasculitis ANCA se ha sugerido que factores genéticos y epigenéticos se asocian a un aumento en la susceptibilidad para presentar una respuesta exagerada del sistema inmune y el desarrollo de ANCA. Determinados factores ambientales (infecciones, fármacos y partículas aéreas) pueden desencadenar VAA al inducir una respuesta inmune inicialmente normal, en la que la unión de C5a a su receptor y determinadas citoquinas macrofágicas, “ceban” a los neutrófilos, que expresan determinados Ag diana en su superficie (MPO y PR3). Estos Ag interactúan con los ANCA, dando lugar a una activación excesiva de los neutrófilos, favoreciendo la adhesión a las células endoteliales, la liberación de citoquinas proinflamatorias, especies reactivas de O₂ y enzimas líticas que causan daño a las células del endotelio vascular. La estimulación de los neutrófilos por los ANCA-IgG causa liberación de factores que activan la vía alterna del complemento (VAC), iniciando una activación inflamatoria del asa de amplificación que determina quimiotaxis, aumento de la producción de C5a e hiperactivación del complejo de ataque de membrana y, consecuentemente, vasculitis necrotizante grave. La liberación de C5a, potente anafilotoxina proinflamatoria, magnifica el daño vascular y a su vez activa a los neutrófilos⁶⁰⁻⁶¹, cerrando el círculo de activación neutrofílica-inflamación. Aunque la VAA se caracteriza por ser pauciinmune (con escasos o nulos depósitos en la biopsia renal), y la hipocomplementemia C3 es rara, se ha demostrado la implicación de la vía alterna del complemento en su patogénesis. Los pacientes con VAA activa presentan niveles elevados de C3a, C5a, C5b-9 soluble y Bb, todos ellos componentes de VAC⁶². El papel de la activación de la VAC se refuerza porque muchos pacientes presentan depósitos de complemento, al menos focales, en los sitios de lesión, y el depósito glomerular (fundamentalmente de C3) se asocia con peor función renal y peor pronóstico⁶³. Estudios con modelos murinos demuestran activación de la parte terminal del C⁵, particularmente de C5 a través de la unión a su receptor C5aR, y esto ha llevado a que actualmente la activación del complemento se considere en una parte primordial en la patogenia de la VAA.

El riñón es uno de los órganos que se afectan con más frecuencia en la VAA, habitualmente presentando GN rápidamente progresiva. La MAT (anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y fallo de órgano por isquemia, fundamentalmente fallo renal) se ha descrito en algunos casos aislados asociada a vasculitis-ANCA ⁶⁴.

La MAT asociada a VAA puede verse como MAT completa o, más frecuentemente, como MAT localizada en el riñón al realizar una biopsia renal. A microscopía óptica, además de los signos de glomerulonefritis necrotizante paucimune característico de la GN ANCA +, observamos la presencia de edema de células endoteliales con disminución u obliteración de la luz vascular de trombos de fibrina. A microscopía electrónica se observa además del edema y despegamiento de las células endoteliales, un ensanchamiento del espacio subendotelial. Las lesiones renales de MAT pueden ser agudas (edema endotelial y trombos de fibrina a distintos niveles) o crónicas (ensanchamiento mucoide y formación de capas de cebolla en arteriolas) ⁶².

Dos estudios publicados analizan el mayor número de pacientes con MAT y VAA.

En el primero ⁶² se recogen las biopsias de 220 pacientes chinos con GN asociada a ANCA. Observan signos de MAT en 30 casos (13,6%). Compararon las características y los resultados tras tratamiento en los pacientes con y sin MAT. Los pacientes con MAT renal eran de edad más avanzada (63 vs 57 a) y presentaban niveles más altos de creatinina al diagnóstico (5 vs 3,2). Mayor porcentaje de MAT requerían diálisis en un primer momento (50 vs 30%). A nivel histológico presentaban mayor porcentaje de semilunas y de necrosis fibrinoide. Tras tratamiento inmunosupresor (similar en ambos grupos), los pacientes con MAT presentaban menor proporción de recuperación de función renal (total o parcial) que pacientes sin MAT (66,7 vs 81%). Pese a que no hubo diferencias significativas en la tasa de recaídas ni en la supervivencia renal al final del seguimiento (32 m), sí se observó diferencia en la supervivencia del paciente, siendo de 43,3% en el grupo MAT frente a 66,6% en no MAT. En el análisis multivariante, la presencia de MAT fue un factor de riesgo independiente para la supervivencia del paciente tras ajustar por otras variables.

El segundo estudio ⁶⁵ analiza los niveles de C3, C4, Bb sérico y C5b9 en pacientes con VAA. Los pacientes que presentaban C3 bajo tenían peor supervivencia renal. Tras ajustar por edad y por FG al diagnóstico, la hipocomplementemia C3 mostraba 3 veces más riesgo para ERT, pero la supervivencia del paciente no mostró diferencias significativas entre ambos grupos. La incidencia de MAT en las biopsias renales de estos pacientes fue del 27%, aunque la MAT hematológica sólo se observó en 6%. MAT se observó con más frecuencia en pacientes con C3

bajo. Los pacientes MAT tenían peor FG al diagnóstico (9,3 vs 12,7 ml/min por 1,73m²), y al igual que con C3 bajo, su presencia se asoció a peor supervivencia renal pero no del paciente, a diferencia de los hallazgos del estudio previo. La MAT se asoció con 2,5-3 veces más riesgo de ERT tras ajustar por edad y por FG al diagnóstico.

La implicación del complemento en la patogenia de la VAA, sobre todo a través de C5a y su receptor, ha llevado al desarrollo de fármacos que bloquean esta vía (avacopan) y que han mostrado eficacia en el tratamiento de VAA ⁶⁶⁻⁶⁸. En este momento hay una importante cantidad de fármacos en desarrollo para la VAA ^{60,69}. Sin embargo, el papel del bloqueo de C5 en la VAA es un capítulo que excede el propósito de esta revisión.

Aunque se han descrito en la literatura muchos casos de asociación de MAT con VAA ^{64,70}, no hemos encontrado ninguna publicación al respecto de bloqueo del complemento en pacientes con MAT y VAA. Sí se ha empleado eculizumab, un bloqueante de C5 que evita la formación del CAM, en algún caso de VAA refractaria a tratamiento convencional donde se demuestra activación de VAC, tanto a nivel serológico como en cultivos de células endoteliales, y en la que el tratamiento con eculizumab consiguió remisión renal completa y prolongada en el tiempo ⁷¹⁻⁷².

Queda por comprobar el papel exacto del bloqueo del complemento a distintos niveles en el tratamiento de la VAA, y el efecto de eculizumab en la MAT asociada a las mismas.

ESCLERODERMIA

La esclerosis sistémica (ES) es una compleja enfermedad autoinmune compleja caracterizada por daño microvascular y fibrosis progresiva de piel y órganos viscerales (pulmones, corazón y riñones). La crisis renal esclerodérmica (CRE) se caracteriza por la presencia de HTA grave, de inicio abrupto, fracaso renal rápidamente progresivo y signos de microangiopatía trombótica en 50% de los pacientes con CRE. Aparece en 1% casos de esclerodermia limitada y en 10% de pacientes con esclerosis difusa ⁷³.

La patogenia de la ES, aunque no es del todo conocida, es multifactorial. El proceso primario es el daño a las células endoteliales, que da lugar a proliferación intimal arterial. Se han descrito alguna variaciones genéticas relacionadas con endotelina 1 y Ac frente al receptor de angiotensina 2, y es clara la implicación de Ac frente a RNA polimerasa III ⁷⁴. Pero se ha implicado también al sistema

del complemento a través de la activación de la vía clásica, como muestran algunas observaciones: 15% de los pacientes con esclerodermia presentan hipocomplementemia C3 y/o C4, y ésta se asocia con la gravedad de la afectación vascular; se ha observado depósito de C5b-9 en capilares de biopsias cutáneas de pacientes con esclerodermia, y no en sanos; y se ha encontrado depósito de C4d en capilares peritubulares de un subgrupo de pacientes con mala evolución renal. La activación de la vía clásica del complemento podría deberse a la presencia de autoanticuerpos o a inmunocomplejos circulantes, pero no se puede descartar la activación secundaria al daño endotelial producido por el “estrés de cizalla” debido a hipertensión.⁷⁵

La biopsia renal en pacientes con CRE muestra proliferación intimal en capas de cebolla en arterias, y remodelado vascular que lleva a obstrucción de la luz vascular y disminución de la tasa de filtrado glomerular⁷⁵. En una serie recientemente publicada en la que se analizan 9 biopsias de pacientes con CRE y ES, se observa que 55% de los pacientes presentaban arteriolosclerosis moderada-severa y 89% trombosis aguda en vasos de pequeño y mediano calibre. La mayoría de pacientes presentaban depósitos de C5b9 en arteriolas, y la mitad tenían depósito de C3 en pared vascular y en la zona de trombosis. 38% de los pacientes presentaban MAT glomerular. La fibrosis intersticial que se observaba en estos pacientes fue grave. La MAT asociada a CRE se caracteriza por la presencia de lesiones vasculares mixtas agudas (que culminan en trombosis) y crónicas (arteriolosclerosis).

En cuanto al tratamiento de la CRE se basa en el empleo de IECAs, lo que ha mejorado el pronóstico de estos enfermos, al aumentar la supervivencia a 5 años de 10 a 65%. Pese a ello, un 40% de los pacientes siguen requiriendo diálisis y 25% fallecerán el primer año⁷⁶⁻⁷⁸.

Dado que en la crisis renal esclerodérmica se observan rasgos de MAT (habitualmente en la biopsia renal, aunque en ocasiones también MAT sistémica) y dada la implicación del complemento en la crisis renal esclerodérmica, algunos autores establecen la hipótesis de que el bloqueo del complemento podría ser útil en casos refractarios de CRE cuando se documente inequívocamente activación del mismo. Una de las primeras publicaciones a este respecto fue un caso en el que se observaba activación del C, tanto a nivel sérico (disminución de C3 y C4, aumento de C5b-9 sérico y aumento de los ratios C3d/C3 y FBb/Fb) como histológico (depósito glomerular y en el endotelio de arteriolas renales de C1q, C4, C3 y C5b9) y funcional (demostración de la capacidad del suero del paciente de inducir depósito de C5b9 en cultivo de cel endoteliales microvasculares).

La utilización de eculizumab consiguió revertir la MAT pero el paciente falleció en el mismo ingreso por afectación cardiaca secundaria a la ES⁷⁶. En otro caso posterior, eculizumab revirtió CRE⁷⁹. Recientemente se ha descrito una serie de 11 pacientes con ES y CRE 8 (75). Al inicio del tratamiento, 5 requerían diálisis y 3 ventilación mecánica. De los 11 pacientes, 6 recibieron eculizumab. La duración del tratamiento fue una mediana de dos meses (el criterio para la retirada fue la resolución de la MAT). La supervivencia a los 12 m fue de 52%. El t ½ desde el ingreso hasta el inicio de eculizumab fue de 6 días, y la administración del fármaco resolvió la MAT hematológica en todos los pacientes. Tres de los 6 pacientes que recibieron eculizumab fallecieron (todos habían requerido ventilación mecánica), frente a 1 de los 6 que no lo recibieron (ninguno con Vm). Un paciente de los 3 supervivientes tratados con eculizumab alcanzó la ERT frente a 3 de 5 en los no tratados⁷⁵. Al igual que en otras MAT, el tratamiento con eculizumab es más efectivo a mayor precocidad de su instauración^{76,77}. El papel de eculizumab en CRE es controvertido ya que, aunque consigue una mejoría rápida y total de la MAT, el pronóstico renal y vital sigue siendo malo (3/6 fallecidos y 1/ ERT frente a 1/6 fallecidos y 3/5 en los no tratados). Eculizumab revierte la MAT y las lesiones agudas asociadas, sin tener impacto en el daño crónico asociado a fibrosis. Algunos autores⁷⁵ han propuesto un algoritmo en el que en pacientes con CRE y MAT, se inicia tratamiento con IECAs. Si persiste la clínica o ante situaciones de riesgo vital, tras excluir PTT se sugiere tratamiento con eculizumab de forma temporal hasta resolución de la MAT, aunque este abordaje debe ser testado en estudios más ambiciosos.

En resumen, en el término MAT se reúnen diferentes etiologías que a veces no son fáciles diferenciar. Ha de tenerse muy presente para no demorar su diagnóstico y tratamiento, y requiere un enfoque multidisciplinario incluyendo a genetistas especializados. En la asociada a EAI, es fundamental la terapia precoz y enérgica de la enfermedad de base. La terapia coadyuvante con RP podría ser beneficiosa, pero es importante tener en cuenta que el RP en el tratamiento de la MAT produce en ocasiones un efecto “cosmético”, con control de la enfermedad hematológica pero sin mejoría completa de función renal. El bloqueo temprano del complemento, que ha modificado drásticamente el pronóstico del SHUa primario, está emergiendo como terapia diana-patogénica al menos temporal. En LES y SAF existe más evidencia. En vasculitis ANCA y esclerodermia, aunque patogénicamente actuaría de forma paralela y podría sugerirse, aún hay escasez de estudios que lo avalen.

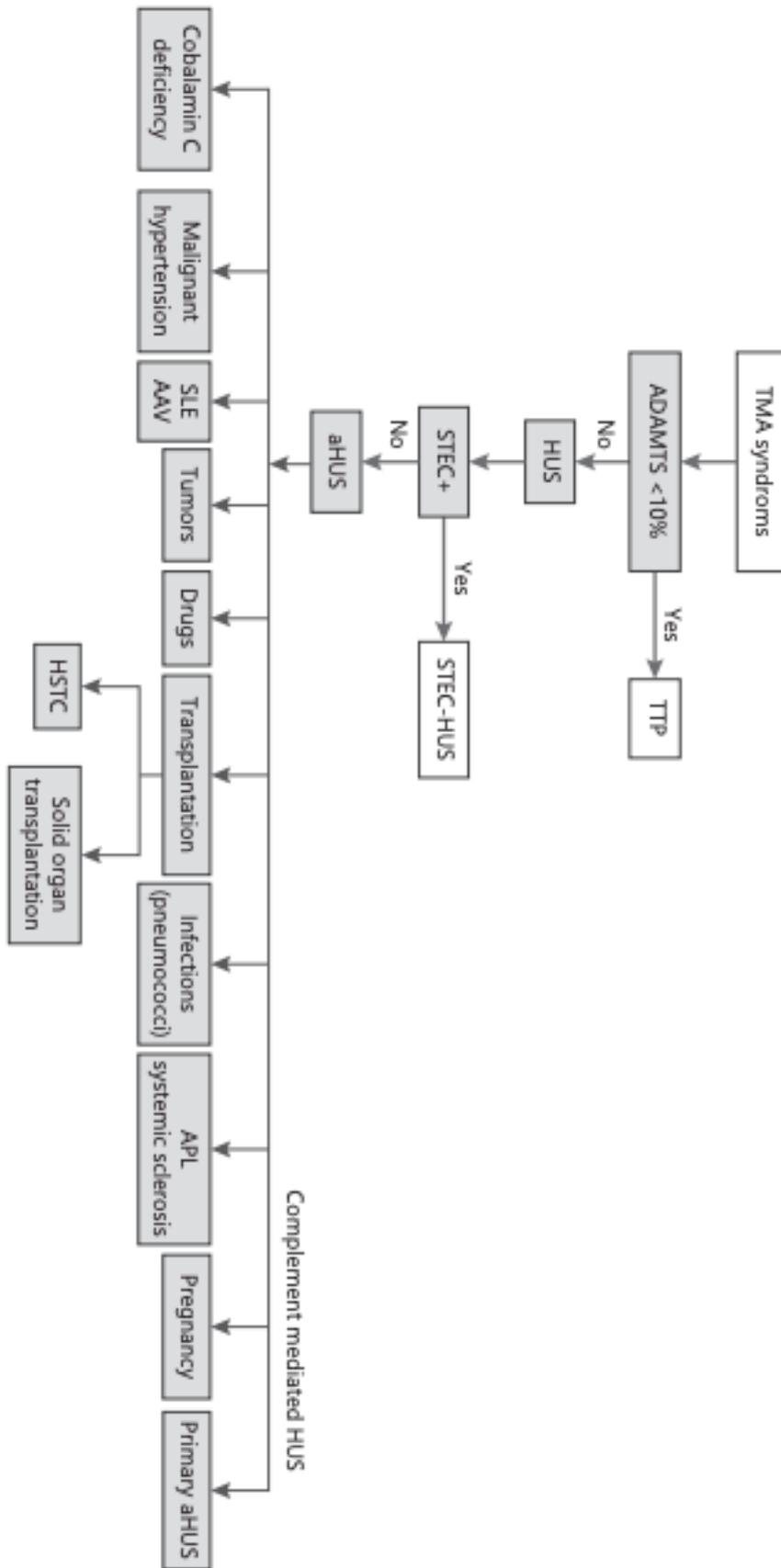


Figura 1. Clasificación de las microangiopatías trombóticas.

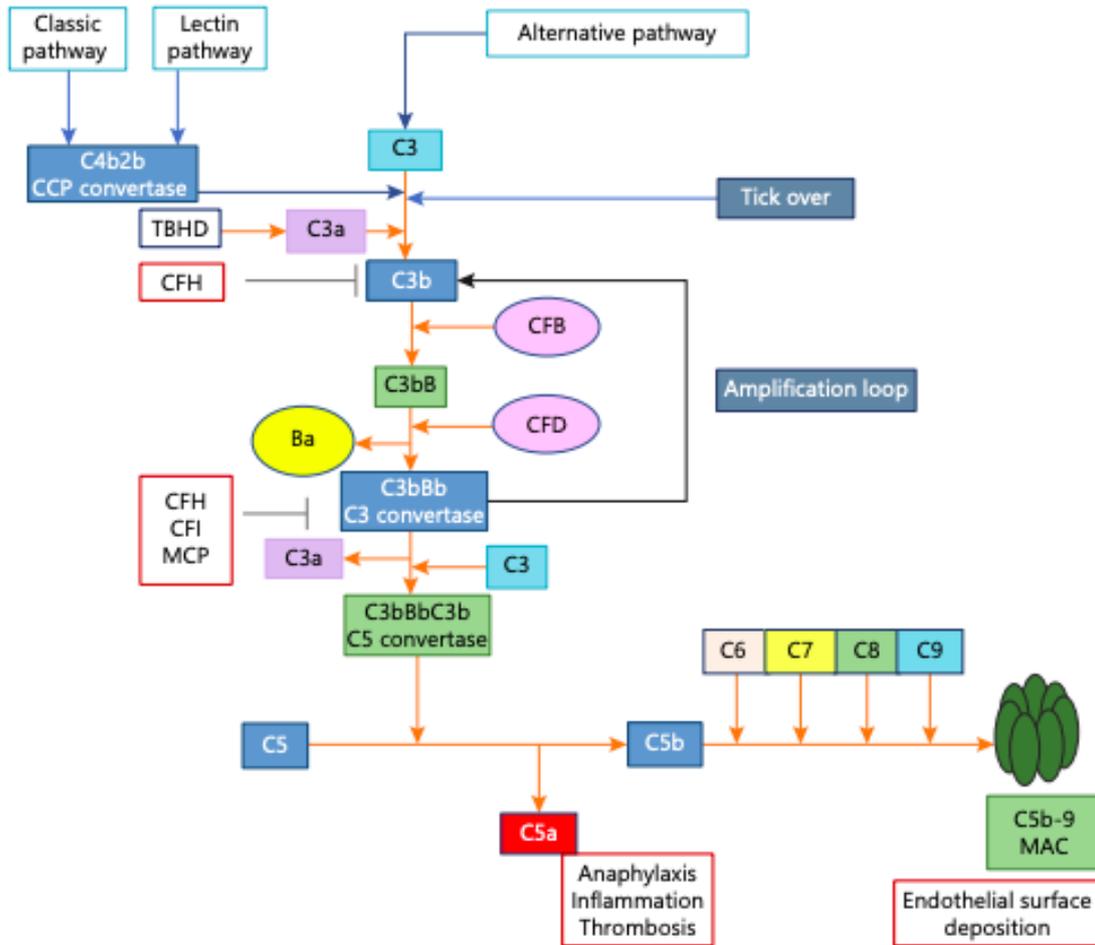


Figura 2. Sistema del Complemento. 2.A (Arriba) Vías de activación (Fuente propia: Avila A). 2.B. (Abajo) Funciones moleculares principales: fagocitosis, citotoxicidad inducida por anafilotoxinas y lisis osmótica por el CAM (Fuente: tomado de Toche P. Visión panorámica del sistema inmune, Rev. Med. Clin. Condes 2012;23:446-57)

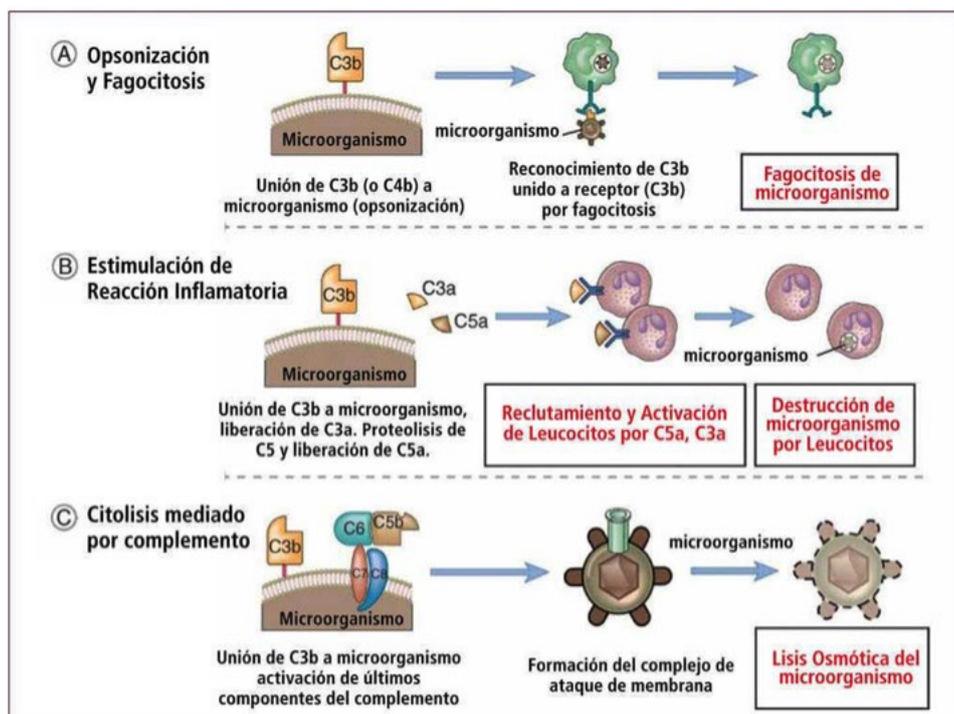


Tabla 1. Lesiones histológicas del SHUa. ME: microscopía electrónica. IF: inmunofluorescencia.

Lesiones histológicas agudas	Lesiones histológicas crónicas
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Edema endotelial y subendotelial capilar/arteriolar con degeneración mixoide de la íntima vascular. ▪ Trombos de fibrina y plaquetarios en capilares glomerulares/arteriolas con hematíes fragmentados en su interior. ▪ Ensanchamiento mesangial sin hiper celularidad. ▪ Mesangiolisis. ▪ IF negativa (solo ocasionalmente depósito de IgA, IgM, IgG o C3). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Engrosamiento miointimal en forma de capas de cebolla. ▪ Imágenes de doble contorno en membrana basal por interposición de material mesangial (ME). ▪ Necrosis fibrinoide. ▪ Glomérulos isquémicos y retraídos.

Tabla 2. Variantes genéticas implicadas en el SHUa primario. CFH: factor H del complemento, MCP: proteína cofactora de membrana. CFI: factor I del complemento, THBD: trombomodulina, CFB: factor B del complemento, antiF-H: anticuerpos anti-FH. Fuente: adaptado de Campistol JM et al, Nefrología 2015;35:421-447

MUTACIONES/ANTICUERPOS	EFFECTO SOBRE LA VIA ALTERNATIVA	FRECUENCIA SHUa
CFH	Pérdida regulación (sobre C3b con amplificación convertasa)	aprox. 13%
MCP	Pérdida regulación (sobre proteína cofactora de CFI)	aprox.11%
CFI	Pérdida regulación (sobre C3b con amplificación convertasa)	aprox. 10%
THBD	Pérdida regulación	aprox.4%
C3	Ganancia actividad	aprox.4%
CFB	Ganancia actividad (unión Bb con C3b en la convertasa)	aprox. 3%
Anti-FH	Pérdida regulación	aprox.5%
Combinado	Pérdida regulación	2-5%

Reference	Number of patients (age, sex, race)	Indication	Previous medication	Protocol	Outcomes	Follow-up											
Kim, MJ et al. 2021	1 (23YO M)	Thrombocytopenia, microangiopathic haemolytic anaemia and acute kidney injury. Biopsy: Class IV-G LN with TMA, C3 mutation.	Steroids, PEX, CYC, dialysis	Four weekly doses of 900mg followed by 1200mg doses every other week	Disease-free at follow-up. Patient remains on ecilizumab.	5 months											
Kaneda, T et al. 2020	1 (5YO F)	SLE with TMA, kidney injury and nephrotic syndrome. Biopsy: Class IV-S LN with TMA.	Steroids, PEX, MMF	2 doses: Admission day 40 and 80. No dosing data available.	Increased platelet count but was considered that did not manage to control TMA.	2 years											
Gkrouznan, E et al. 2020	1 (21YO F African-American)	SLE diagnosed at 9. TMA with anuric AKI. CFH mutations. Kidney biopsy not performed in the current hospitalization. Previously biopsy showed class IV/V lupus nephritis with crescents (activity index: 14/24; chronicity index: 2/12), with limited evidence of TMA. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)	Steroids, PEX, MMF, immunoglobulin, dialysis	900 mg IV weekly for 4 weeks, then 1200 mg weekly for 1 week, and then 1200 mg every 2 weeks	Hemolysis and thrombocytopenia resolved, but still on dialysis. Patient remains on ecilizumab.	3 months											
							1 (27YO F)	Steroids and CYC	Four weekly doses of 900 mg IV followed by two 1200 mg doses every other week for 1 month	Disease-free at follow-up	26 months						
												1 (40YO F Hispanic)	Steroids and anticoagulants	Four weekly doses of 900 mg IV followed by two 1200 mg doses every other week for 2 month	Patient refused dialysis for chronic renal disease and died 4 months post TMA event	4 months	
																	1 (32YO F African-American)
							Kello N et al. 2018	Secondary TMA due to SLE with microangiopathic haemolytic anaemia, thrombocytopenia and associated organ damage	Steroids, PEX and MMF	Four weekly doses of 900 mg IV followed by two 1200 mg doses every other week for 23 month	Disease-free at follow-up	36 months					
													1 (24YO M Caucasian)	Steroids, PEX, anticoagulants and CYC	Four weekly doses of 900 mg IV followed by two 1200 mg doses every other week for 5 month	Disease-free at 4 months post-ecilizumab	12 months
								1 (21YO M African-American)		Steroids, PEX and CYC	Four weekly doses of 900 mg IV	Disease-free at 1 month post-ecilizumab	12 months				

Tabla 3. Tratamiento con Eculizumab en MAT asociadas a LES y SAF. Resumen de casos.

Park, M and Weitz, J.C. 2017	8 (median age 34 [21-59] and 7/8 F)	Evidence of renal insufficiency, haemolytic anaemia and thrombocytopenia - 5/8 had renal biopsy demonstrating TMA	No data available	FDA-approved schedule (four weekly doses of 900 mg IV followed by two 1200 mg doses every other week)	7/8 patients responded to the ecilizumab (1 died 1-day post-ecilizumab administration)	No data available
de Holanda, MI et al, 2017	1 (18YO F)	Fever, abdominal pain, dysuria, skin rash and oligoanuria. Diagnosed with SLE with LN and TMA	Dialysis, methylprednisolone, prednisone, CYC and plasmapheresis	Four weekly doses of 900 mg IV followed by two 1200 mg doses every other week	Patient recovered and was discharged 32 days after first ecilizumab dose-patient remains on ecilizumab	3 years
Geethakumari, PR et al, 2017	1 (58YO M Caucasian)	Abdominal pain post-transplant (pre-empive unrelated living donor) - Biopsy confirmed TMA	Aspirin, warfarin, thynglobulin, tacrolimus, MMF, prednisone, unfractionated heparine and PEX	4 weekly doses at 900 mg IV followed by 1200 mg every 2 weeks IV	Stable renal function- patient remains on ecilizumab	>20 months
Cavero, T et al, 2017	1 (51YO F)	Secondary aHUS with TMA and persistence of TMA despite treatment of cause and plasmapheresis	Corticosteroids, CYC, Rituximab, dialysis and PEX	Four weekly doses of 900 mg IV	Patient remains on dialysis and ecilizumab	0.9 months
	1 (16YO F)		Corticosteroids and MMF	Four weekly doses of 900 mg IV followed by three 1200 mg doses every other week		
	1 (52YO F)		Corticosteroids, cyclosporin and PEX	Two weekly doses of 900 mg IV		
Sarkissian, S. 2016	1 (25YO F)	Renal biopsy showed class IV LN with TMA	Blood transfusions, steroids, Rituximab, CYC and plasmapheresis	No data available	Patient became transfusion independent with improved creatinine	14 days
Raufi, AG et al, 2016	2 (25YO F Vietnamese)	Abdominal tenderness, proteinuria and microscopic haematuria - biopsy confirmed LN class IV-G with TMA and nephritic range proteinuria with reduced C3 and C4	Empiric antibiotics, high dose corticosteroids, MMF, CYC, Rituximab and PEX	4 weekly doses at 900 mg IV followed by 1200 mg every 2 weeks IV	Significant renal recovery and repression of haemolytic activity - patient remains on ecilizumab	32 weeks
Bermea, RS et al. 2016	1 (30YO F African-American)	High serum creatinine - biopsy confirmed class III LN, approaching class IV, 3 months later patient developed signs of aHUS	IV methylprednisolone, CYC, PEX, immunoglobulin	900 mg IV followed by three 1200 mg every other week for two months	Immediate improvement of renal symptoms	5 months
	1 (21YO M Hispanic)					
Pickering MC et al, 2015	1 (19YO F Caucasian)	Proteinuria - biopsy confirmed Class IV-G LN, partial remission at 12 months followed by deterioration at 15 months, repeat biopsy - ongoing class IV-G LN, continued impaired function at 22 months - 3rd biopsy showed further deterioration and C9 deposition and confirmed TMA	Prednisolone, HCQ, IV CYC, Rituximab, MMF and tacrolimus	Four 1200 mg weekly IV doses followed by two 1200 mg fortnightly IV doses	Rapid and sustained improved renal function	40 months
EI-Husseini, A et al, 2015	1 (24YO F African-American)	Anaemia, thrombocytopenia and acute kidney injury - biopsy confirmed TMA	Prednisolone, MMF, CYC, plasmapheresis and IV methylprednisolone	1200 mg every 2 weeks IV for 6 months	Renal symptoms subsided within 2 weeks	12 months

Tabla 3. Tratamiento con Eculizumab en MAT asociadas a LES y SAF. Resumen de casos (continuación).

Coppo, R et al, 2015	1 (4YO F Moroccan)	Proteinuria and microscopic haematuria - biopsy confirmed Class IV-G LN. Secondary aHUS diagnosed following worsening disease course	IV methylprednisolone pulses, plasmapheresis, oral CYC, cyclosporine, MMF and Rituximab	300 mg IV every 2 weeks for 2 months (stopped due to attenuation of aHUS symptoms). Relapsed - re-started same dose bi-monthly for 10 months (stopped due to retrocardiac pneumonia). Relapsed - re-started same dose every 2 weeks	Stable renal function- patient remains on eculizumab	22 months
Almaani, S et al, 2015	1 (21YO F African-American)	History of SLE and class II+V lupus nephritis. AKI, thrombocytopenia and MAHA - biopsy consistent with severe TMA	Plasmapheresis and IV solumedrol. Dyalisis. Blood transfusions	No dosing data available	After first dose, improved thrombocytopenia. After 4 months with ECU reoverd renal function and was liberated from dyalisis. Homozygous deletion of CFHR3-CFHR1	At least 4 months
Kronbichler, A et al, 2014	1 (30YO F)	Post-pregnancy patient had contusion, acute renal failure, myocardial ischemia with heart failure, severe thrombocytopenia and haemolytic anaemia - biopsy demonstrated TMA	Dyalisis, high dose corticostecoids, oral methylprednisolone, Rituximab, plasmapheresis, immunoadsorption therapy, MMF	Four weekly doses of 900 mg IV followed by 1200 mg IV every other week for two months	Patient showed improvement within 4 days and was discharged dyalisis-dependent but presented again with haemolysis requiring MMF - Eculizumab resolved TMA but was considered unable to prevent lupus flare	12 months
Pieter, M et al 2013	1 (F)	TMA with renal failure and neurological manifestations - diagnosed with secondary aHUS	PEX and dyalisis	No dosing data available - eculizumab given for 12 months	Patient improved rapidly - renal function remains stable	12 months
Hadaya, K et al, 2011	1 (27YO F)	High serum creatinine post-transplant (living related donor) - biopsy confirmed TMA with complement deposition	Rituximab, anticoagulants, thyroglobulin, methylprednisolone, MMF, PEX and dyalisis	1200 mg IV single dose followed by four weekly 900 mg IV doses	Complete resolution of TMA with reduced serum creatinine and normalised C3/C4 levels	6 months

Tabla 3. Tratamiento con Eculizumab en MAT asociadas a LES y SAF. Resumen de casos (continuación).

BIBLIOGRAFÍA

- Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361 (17): 1676-87.
- Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. Actualización en el síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología* 2015; 35 (5): 421-447.
- Cavero T, Praga M. Síndrome Hemolítico Urémico. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día. Síndrome Hemolítico Urémico*. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/216>.
- Vazquez Martul E. Microangiopatía trombótica/síndrome urémico hemolítico. Actualización de histopatología. *Rev Esp Patol* Julio-septiembre de 2018; 51 (3): 170-177.
- Berger BE. Atypical hemolytic uremic syndrome: a syndrome in need of clarity. *Clin Kidney J* 2018; 12 (3): 338-47.
- Avila AI, Cavero T, Cao M. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: New Challenges in the Complement Blockage Era. *Nephron* 2020; 144: 537-549.
- Lemaire M, Noone D, Lapeyraque AL, Licht C, Frémeaux-Bacchi V. Inherited Kidney Complement Diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; 16 (6): 942-956.
- Cugno M, Berra S, Depetri F, Tedeschi S, Griffini S, Grovetti E, y cols. IgM Autoantibodies to Complement Factor H in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32 (5): 1227-1235.
- Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, y cols. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extension of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015; 87: 1061-73.
- ASFA Guidelines. *Journal of Clinical Apheresis* 2016; 31:149-338.
- Galbusera M, Noris M, Gastoldi S, Bresin E, Mele C, Breno M, et al. An Ex Vivo Test of Complement Activation on Endothelium for Individualized Eculizumab Therapy in Hemolytic Uremic Syndrome. *Am J Kidney Dis* 2019;74 (1): 56-72.
- Blasco M, Guillen E, Quintana LF, Garcia-Herrera A, Piñeiro G, Poch E, et al. Thrombotic microangiopathies assessment: mind the complement. *Clin Kidney J* 2021; 14 (4): 1055-1066.
- Jakulj L, Kramer A, Asberg A, de Meester J, Santiuste C, Helve J, et al. Recovery of kidney function in patients treated with maintenance dialysis—a report from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36 (6): 1078-1087.
- Rondeau E, Scully M, Ariceta G, Barbour T, Cataland S, Heyne N, on behalf of the 311 Study Group. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int* 2020; 97 (6): 1287-1296.
- Syed YY. Ravulizumab: A Review in Atypical Haemolytic Uraemic Syndrome. *Drugs* 2021; 81 (5): 587-594.
- Palomo M, Blasco M, Molina P et al. Complement activation and thrombotic microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 1719-1732.
- Noris M, Galbusera M, Gastoldi S et al. Dynamics of complement activation in aHUS and how to monitor eculizumab. *Therapy. Blood* 2014; 124: 1715-1726.
- Blasco M, Guillén E, Quintana LF et al. Thrombotic microangiopathies assessment: mind the complement. *Clin Kidney J*. 2020 Nov 6;14(4):1055-1066.
- Chen WC, Ko PS, Wang HY et al. Difference in thrombotic microangiopathy between concurrently and previously diagnosed systemic lupus erythematosus. *J Chin Med Assoc*. 2020 Aug;83(8):743-750.
- WuLH, YuF, TanY, QuZ, ChenMH, WangSX, LiuG, ZhaoMH. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome pre- dictions. *Kidney Int* 2013;83:715-723
- Mejía-Vilet JM, Córdova-Sánchez BM, Uribe-Uribe NO, Correa-Rotter R, Morales-Buenrostro LE. Prognostic significance of renal vascular pathology in lupus nephritis. *Lupus* 2017;26:1042-1050
- Song D, Wu LH, Wang FM et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Research & Therapy* 2013, 15:R12
- Strufaldi NL, Menezes PDM, Dias CB et al. Renal thrombotic microangiopathy associated to worse renal prognosis in Lupus Nephritis. *J Nephrol* 2021;11.
- Tseng MH, Fan WL, Liu H et al. Complement Factor I Mutation May Contribute to Development of Thrombotic Microangiopathy in Lupus Nephritis. *Frontiers in Medicine* 2021;7:621609.
- Tselios K, Dafna D, Gladman DD, Taheri C et al. Factors Associated With Rapid Progression to Endstage Kidney Disease in Lupus Nephritis. *The Journal of Rheumatology* 2021;48:228-31
- Chen X, Weili Cheng W, Wang G et al. Clinical Characteristics and Prognosis of Renal Thrombotic Microangiopathy in Lupus Nephritis. *Iranian Journal of Kidney Diseases* 2021;15:169-76.
- Pivovarovova AI, Thongprayoon C, Hansrivijit P et al. Thrombotic Microangiopathy among Hospitalized Patients with Systemic Lupus Erythematosus in the United States. *Diseases* 2021, 9, 3-11.
- Alkhatib MH, Kant M, Menez S et al. Thrombotic microangiopathy versus class IV lupus nephritis in systemic lupus erythematosus. *J Nephrol* 2021;10.

29. Chen W, Liang S, Zuo K et al. Clinicopathological features and outcomes of SLE patients with renal injury characterised by thrombotic microangiopathy. *Clinical Rheumatology* 2021;40(7):2735-2743.
30. Tsumagari T, Fukumoto S, Kinjo M, Tanaka K. Incidence and significance of intrarenal vasculopathies in patients with systemic lupus erythematosus. *Hum Pathol* 1985;16(1):43-49.
31. Wang FM, Song D, Pang Y, Song Y, Yu F, Zhao MH. The dysfunctions of complement factor H in lupus nephritis. *LUPUS*. 2016; 25:1328-40.
32. Rocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic microangiopathy and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:300-317
33. Nochy D, Daugas E, Droz D et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:507-18
34. Daugas E, Nochy D, Huong du LT, Duhaut P, Beauflis H, Caudwell V, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:42-52
35. Tektonidou MG, Sotsiou F, Lidia Nakoépoulou L et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum* 2004;50(8):2569-79.
36. Sciasci S, Cuadrado MJ, Khamashta M and Dario Roccatello Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Nat. Rev. Nephrol.* 2014;10, 279-289
37. R Silviriño, Sant F, Espinosa G et al. Nephropathy associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011 Jun;20(7):721-9.
38. Chatruvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J Thromb Haemost* 2021 Mar;19(3):607-616
39. Macedo AC, Isaac L. Systemic lupus erythematosus and deficiencies of early components of the complement classical pathway. *Front Immunol* 2016;7:55
40. Zhao J, Wu H, Khosravi M, Cui H, Qian X, Kelly JA, et al. Association of genetic variants in complement factor H and factor H-related genes with systemic lupus erythematosus susceptibility. *PLoS Genet* 2011;7(5):e1002079
41. Song D, Guo WY, Wang FM, et al. Complement Alternative Pathways Activation in Patients With Lupus Nephritis. *Am J Med Sci* 2017; 353: 247- 257
42. Wang S, Wu M, Chiriboga L, et al. Membrane attack complex (mac) deposition in lupus nephritis is associated with hypertension and poor clinical response to treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 48: 256-262
43. Mejia-Vilet JM, Gómez-Ruiz IA, Cruz C et al. Alternative complement pathway activation in thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis. *Clinical Rheumatology* (2021) 40:2233-2242.
44. Toy HS CR, Nagaraja HN, Scott J et al. The Influence of an Elastase-Sensitive Complement C5 Variant on Lupus Nephritis and Its Flare. *Kidney Int Rep* (2021) in press
45. Turner N, Nolasco L, Nolasco J, Sartain S, Moake J. Thrombotic microangiopathies and the linkage between von Willebrand factor and the alternative complement pathway. *Semin Thromb Hemost.* (2014) 40:544-50.
46. Martin-Rodriguez S, Reverter JC, Tàssies D et al. Reduced ADAMTS13 activity is associated with thrombotic risk in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* (2015) 24:1143-9
47. Klonizakis P, Tselios K, Sarantopoulos A, Gougourellas I, Rouka E, Onufriadou Z, et al. ADAMTS-13 metalloprotease abnormalities in systemic lupus erythematosus: is there a correlation with disease status? *Lupus.* (2013) 22:443-52.
48. Yue C, Jian Su J, Fan X et al. Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with and without systemic lupus erythematosus: a retrospective study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2020) 15:225
49. Zhu FX, Jing-Yang Huang JY, Ye Z et al. Risk of systemic lupus erythematosus in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a population-based cohort study *Ann Rheum Dis* 2020;79:793-799.
50. Park MH, Caselman N, Ulmer S, Weitz IC. Complement-mediated thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis. *Blood Adv.* 2018;2(16): 2090-4
51. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood.* 2020;135(4):239-251.
52. Li QY, Yu F, Zhou FD, Zhao MH. Plasmapheresis Is Associated With Better Renal Outcomes in Lupus Nephritis Patients With Thrombotic Microangiopathy: A Case Series Study. *Medicine* (Baltimore). 2016; 95:e3595
53. Pattanashetti N, Ramachandran R, Rathi M, Nada R, Gupta KL. Plasma exchange in lupus nephritis with thrombotic microangiopathy. *Nephrology* (Carlton). 2019; 24:877-8
54. Sciascia S, Yazdany J, Dall'Era M et al. Anticoagulation in patients with concomitant lupus nephritis and thrombotic microangiopathy:

- a multicentre cohort study. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:1004-6.).
55. Barilla-LaBarca ML, Toder K, Furie R. Targeting the complement system in systemic lupus erythematosus and other diseases. *Clinical Immunology* 2013;148:313-321
 56. Wright RD, Bannerman F, Beresford MW, Oni L. A systematic review of the role of eculizumab in systemic lupus erythematosus-associated thrombotic microangiopathy. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):245
 57. Yelnik CM, Miranda S, Mékinian A et al. Patients with refractory catastrophic antiphospholipid syndrome respond inconsistently to eculizumab. *Blood.* 2020 Nov 19;136(21):2473-2477
 58. Román E, Mendizábal S, Jarque I et al. Microangiopatía trombótica secundaria y eculizumab: una opción terapéutica razonable. *Nefrología* 2017;37:461-562
 59. Radhakrishnan J. Anticomplement therapies in “secondary thrombotic microangiopathies”: ready for prime time? *Kidney International* (2019) 96, 833–835
 60. Ort M, Dingemans J, van den Anker J, Kaufmann P. Treatment of Rare Inflammatory Kidney Diseases: Drugs Targeting the Terminal Complement Pathway. *Front. Immunol.*, 10 December 2020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.599417>
 61. Kronbichler A, Lee KH, Denicolò S. Immunopathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 7319; doi:10.3390/ijms21197319
 62. Chen SF et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of renal thrombotic microangiopathy in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 750–758
 63. Fukui S et al. Antineutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis with hypocomplementemia has a higher incidence of serious organ damage and a poor prognosis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4871
 64. Manenti L et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome with underlying glomerulopathies. A case series and a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 2246–2259
 65. Manenti L et al. Association of serum C3 concentration and histologic signs of thrombotic microangiopathy with outcomes among patients with ANCA-associated renal vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 2143–2151
 66. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* (2017) 28(9):2756–67. doi: 10.1681/ASN.2016111179
 67. Tesar V, Hruskova Z. Avacopan in the treatment of ANCA-associated vasculitis. *Expert Opin Invest Drugs* (2018) 27(5):491–6. doi: 10.1080/13543784.2018.1472234
 68. Schreiber A et al. C5a receptor mediates neutrophil activation and ANCA-induced glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 289–298
 69. Misra DP, Naidu GSRSNK, Agarwal V, Sharma A. Vasculitis research: Current trends and future perspectives. *Int J Rheum Dis* (2019) 22(July):10–20. doi: 10.1111/1756-185X.13370
 70. Duong K, Etienne S, Collazo-Maldonado R, Lytvak I. Thrombotic Microangiopathy and Venous Thrombosis in a Patient With Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Cureus.* 2020 Nov 23;12(11):e11665. doi: 10.7759/cureus.11665.
 71. Manenti L, Urban ML, Maritati F, Galetti M, Vaglio A. Complement blockade in ANCA-associated vasculitis: an index case, current concepts and future perspectives. *Intern Emerg Med.* 2017 Sep;12(6):727-731. doi: 10.1007/s11739-017-1636-6. Epub 2017 Feb 13.
 72. Huizenga N, Zonozi R, Rosenthal J et al. Treatment of Aggressive Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis With Eculizumab. *Kidney Int Rep* (2020) 5, 542–545; <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.11.021>
 73. Woodworth TG et al. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. *Nat Rev Nephrol* 2016 269
 74. Ghossein C, Varga J, Fenves AZ. Recent developments in the classification, evaluation, pathophysiology, and management of scleroderma renal crisis. *Curr Rheumatol Rep* 2016; 18: 5
 75. Gouin A, Ribes D, Colombat M. Role of C5 inhibition in Idiopathic Inflammatory Myopathies and Scleroderma Renal Crisis-Induced Thrombotic Microangiopathies. *Kidney Int Rep.* 2021 Jan 29;6(4):1015-1021. doi: 10.1016/j.ekir.2021.01.021
 76. Devresse A, Aydin S, Le Quintrec M, Demoulin N, Stordeur P, Lambert C, Gastoldi S, Pirson Y, Jadoul M, Morelle J. Complement activation and effect of eculizumab in scleroderma renal crisis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jul;95(30):e4459. doi: 10.1093/med/95.30.e4459
 77. Iriarte MH, Larrarte C, Rey LB. Scleroderma Renal Crisis Debut with Thrombotic Microangiopathy: A Successful Case Treated with Eculizumab. *Case Rep Nephrol.* 2018 Oct 23;2018:6051083. doi: 10.1155/2018/6051083. eCollection 2018.
 78. Cozzi F et al. Prognosis of scleroderma renal crisis: a long-term observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 4398–4403
 79. Thomas CP et al. Eculizumab for rescue of thrombotic microangiopathy in PM-Scl antibody-positive autoimmune overlap syndrome. *Clin Kidney J* 2015; 8: 698–701

LITERATURA COMENTADA

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido

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

EN EL MUNDO, LA MORTALIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES) ES MAYOR QUE EN LA POBLACIÓN GENERAL Y HETEROGÉNEA EN LOS DISTINTOS PAISES

Scherlinger M, Mertz P, Sagez F, et al.
Autoimmun Rev 2020;19:102531

Para describir los cambios de mortalidad sucedidos entre 2001 y 2014, los autores de esta publicación utilizaron la base de datos de mortalidad de la OMS para seis EAS, en base a la codificación CIE-10, LES, esclerosis sistémica (ES), síndrome de Sjögren (SS), miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC) y vasculitis-ANCA (VAA) (http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/), en las categoría de país, continente y área mundial. Recogieron la información correspondiente al número de muertes por las diferentes causas, grupos de edad, país y género. Los datos correspondientes a la población de referencia, categorizados por edad y sexo, los obtuvieron de la base de datos de

la población mundial de la ONU, disponibles en, <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Population/>. Compararon las tasas de mortalidad estandarizadas por edad (TMEE) como estimación del número de fallecimientos por millón de habitantes y sus intervalos de confianza (IC) al 95%. Para analizar la relación entre el género, las áreas geográficas y las causas específicas de mortalidad, se utilizó la regresión multivariante de Poisson, por tratarse de sucesos poco frecuentes. Las tendencias temporales se analizaron mediante el paquete estadístico joinpoint (<https://surveillance.cancer.gov/>). En el año 2014, las TMEE mundiales para LES fueron de 2.68 (IC95%: 2.62–2.75) muertes por millón de habitantes. Las TMEE para las EAS eran en general inferiores en Europa que en Norteamérica, América Latina y Asia. Entre 2001 y 2014 hubo un descenso significativo de las TMEE en todo el mundo para ES, MII y VAA, con aumento para el SS. Para el caso del LES, se observó un descenso significativo de la TMEE entre 2001 y 2003 (–6.37%, $p < .05$) y un posterior aumento ligero entre

2004 y 2014 (+0.58%, $p < .01$). Los autores concluyen que existe una importante heterogeneidad en las TMEE en los diferentes países para las seis EA. Consideran entonces que, tanto los médicos asistenciales, como las asociaciones de pacientes y las autoridades sanitarias de todo el mundo, deben tener en cuenta las desigualdades y carencias de atención sanitaria, a la hora de establecer las políticas estratégicas y de manejo de enfermedades raras, como son las EAS y en especial el LES.

Comentarios

La mortalidad debida a las EAS se relaciona con diferentes factores, tales como las características genéticas, aspectos sociodemográficos, disponibilidad de atención sanitaria y tratamientos y el desarrollo de distintas comorbilidades. Por otra parte, la metodología de los estudios siempre puede ser responsable de las diferencias entre sus resultados. El LES es una de las principales causas de mortalidad en mujeres jóvenes (Arthritis Rheum 2018;70:1251). En este estudio, que es el más amplio realizado en el ámbito mundial, se pue-

de ver que la mortalidad por todas las causas en las EAS se ha mantenido, o ha aumentado ligeramente, en especial en mujeres con LES y en continentes distintos a Europa, aunque existen amplias diferencias entre los distintos países. Los motivos pueden ser múltiples, como se indica, pero al menos las TMEE han controlado el efecto confundente de la edad tomando como referencia la población mundial. Por último, los autores comentan, como debilidad del estudio, el no haber podido establecer las causas específicas de mortalidad, separando el papel de la actividad, la lesión orgánica terminal, las complicaciones cardiovasculares, así como otras causas de mortalidad, en la medida en que la base de datos utilizada no disponía de esa información.

QUE SIGNIFICA CONSEGUIR UNA RESPUESTA BICLA EN EL LUPUS?

Furie R, Morand EF, Bruce IN, et al. *Arthritis Rheumatol* 2021 Apr 28. doi: 10.1002/art.41778. Online ahead of print.

En este estudio se plantea una validación del BICLA (British Isles Lupus Assessment Group-Based Composite Lupus Assessment), medida de respuesta de la actividad de la enfermedad en el lupus eritematoso sistémico (LES), aplicado a la práctica clínica. Para ello, los autores investigaron la relación entre la respuesta BICLA y la evaluación habitual del paciente en la clínica, las variables resultado registradas por los pacientes (RRPs) y su utilización de la asistencia médica. Llevaron a cabo un análisis "post hoc" de los resultados combinados obtenidos en los estudios de los ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, de 52 semanas de duración, TULIP-1 (NCT02446912; N=457) y TULIP-2 (NCT02446899; N=362). En estos estudios se evaluó la eficacia y seguridad del anifrolumab (150/300

mg/4 semanas) en pacientes con LES moderado a grave. Anifrolumab es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado que se une a la subunidad 1 del receptor de interferón tipo I, bloqueando la actividad de todos los interferones tipo I, incluidos IFN α , IFN β e IFN ω . En el estudio se compararon los cambios producidos, entre el inicio del estudio y la semana 52, en las mediciones clínicas, RRP y utilización de los recursos médicos en respondedores (r) y no respondedores (nr) BICLA, con independencia del tratamiento recibido. rBICLA (n=318) consiguieron mejoría significativa en los resultados frente a los nrBICLA (n=501), incluyendo, menores tasas de brote, mayores tasas de consecución de descenso mantenido a ≤ 7.5 mg/día de prednisona, superiores mejorías en RRP (FACIT-F, SF-36), y menor número de hospitalizaciones/visitas a los servicios de urgencia relacionadas con el LES ($p < 0.001$). Comparados con nrBICLA, los rBICLA tuvieron mayor mejoría en la actividad global y órgano-específica (PGA, SLEDAI-2K, CLASI-A, índice de gravedad de la enfermedad y número de articulaciones afectadas; $p < 0.001$). rBICLA también tuvieron menos efectos adversos graves que los nrBICLA. Con toda esta información los autores concluyen que, la respuesta BICLA se asocia con un beneficio clínico en la evaluación de pacientes con LES, las RRP y la utilización de recursos médicos asistenciales, lo que confirma su utilidad como resultado de la enfermedad en los ensayos clínicos y que se asocia con otras medidas resultado en la práctica asistencial.

Comentarios

En la práctica clínica los pacientes con LES se evalúan mediante la historia y exploración y las determinaciones analíticas. Por otra parte, los pacientes presentan también resultados subjetivos que solo ellos pueden referir y reciben atención médica cuando sufren alguna complicación. Todas estas consecuen-

cias de la enfermedad traducen la actividad del LES y su mejoría indica el beneficio de cualquier intervención. Por su parte, BICLA es una medida de salud que valora la presencia o ausencia de respuesta a un tratamiento. BICLA fue desarrollado por un panel de expertos y supone, cuando la respuesta está presente, la mejoría de diferentes dimensiones de actividad de la enfermedad. La validación que llevan a cabo los autores supone que BICLA puede utilizarse en la práctica clínica para seguir el curso de nuestros pacientes y los resultados de las intervenciones que reciben.

PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES). REVISIÓN SISTEMÁTICA

Oku K, Hamijoyo L, Kasitanon N, et al. *Int J Rheum Dis*. 2021 May 17. doi: 10.1111/1756-185X.14125. Online ahead of print.

El LES es una enfermedad autoinmune sistémica común en la región de Asia-Pacífico. Su pronóstico sigue siendo poco satisfactorio en algunos países asiáticos, especialmente por el retraso en su diagnóstico, las dificultades de acceso a la medicación, mayor número de complicaciones y los problemas de tolerancia y adherencia a los tratamientos disponibles. El grupo de especial interés en LES de la Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR), ha publicado recientemente un conjunto de paquetes de consenso de recomendaciones (*Lancet Rheumatol* 2021; in press.) para el manejo del LES por parte de los especialistas, medicina familiar, enfermería especializada y otros profesionales sanitarios en la región de Asia-Pacífico. Entre los 34 aspectos para los que se han establecido recomendaciones, cinco de ellos se refieren a la

prevención de enfermedades infecciosas. El artículo que comentamos corresponde a la revisión sistemática de la literatura relativa a las complicaciones infecciosas del LES en Asia, así como las evidencias para la prevención de estas infecciones mediante la terapia antimicrobiana y la vacunación. Lo más destacable se refiere a 1) Prevalencia de la tuberculosis, hepatitis B y C, neumonía por *P. jirovecii* (nPj) e infección por el SARS-Cov-2 en pacientes con LES en Asia. 2) Cuáles son los factores de riesgo para estas infecciones en dicha población. 3) Cuál es el papel del tratamiento preventivo para reducir estas infecciones en el LES en Asia. 4) Cuál es la eficacia de la vacunación frente a los patógenos más comunes, como la gripe, neumococo, papilomavirus humanos y herpes zóster en ellos. Los autores

destacan que la tuberculosis y la hepatitis B son más frecuentes en ASIA. La incidencia de nPj es mayor que en los estudios occidentales. Puede que tenga relación con el menor peso de los pacientes con LES en esas áreas y que reciban dosis excesivas de inmunosupresores. Además los pacientes asiáticos son más proclives a presentar efectos adversos relacionados con los tratamientos para estas infecciones, por ejemplo sería el caso de las reacciones al TMP/SMX en el tratamiento para nPj.

Comentarios

Las recomendaciones de las organizaciones científicas deben cumplir los requisitos adecuados para tener la solidez necesaria que avalen su aplicación. En esta revisión de la APLAR se aclaran

los detalles que garantizan su validez. Por otra parte, las diferentes características sociodemográficas y clínicas de los pacientes en las distintas áreas mundiales puede obligar a establecer recomendaciones específicas para cada una de ellas (Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:797) (Arthritis Care Res (Hoboken) 2015;67:1440) (Med Clin 2016;146:413.e1) (J Rheumatol. 2018;45:1426) (Rheumatology 2018;57:e1-e45) (Ann Rheum Dis 2018;77:1549) (Ann Rheum Dis 2019;78:736) (RMD Open 2019;4:e000793) (Ann Rheum Dis 2020;79:713). En ese sentido, la lectura detallada de este artículo puede mostrarnos también las similitudes y diferencias que pueden existir entre los pacientes de nuestro entorno y otros lugares tan alejados como el extremo oriente.

ARTRITIS REUMATOIDE



Manuel Tenorio Martín

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

TENOSINOVITIS, HIPERTROFIA SINOVIAL Y BURISITIS DE PIES SON BIOMARCADORES DE ECOGRAFÍA ÚTILES PARA PREDECIR EL DESARROLLO DE ARTRITIS EN UNA POBLACIÓN EN RIESGO DE ARTRITIS REUMATOIDE

Y. Kisten, A. Circiumaru, M. Loberg et al. Congreso Euler. (On Line.)2021/05/06/ Oral Presentations nº 0146.

La evaluación por ultrasonido musculoesquelético (MSUS) de individuos en riesgo de desarrollar artri-

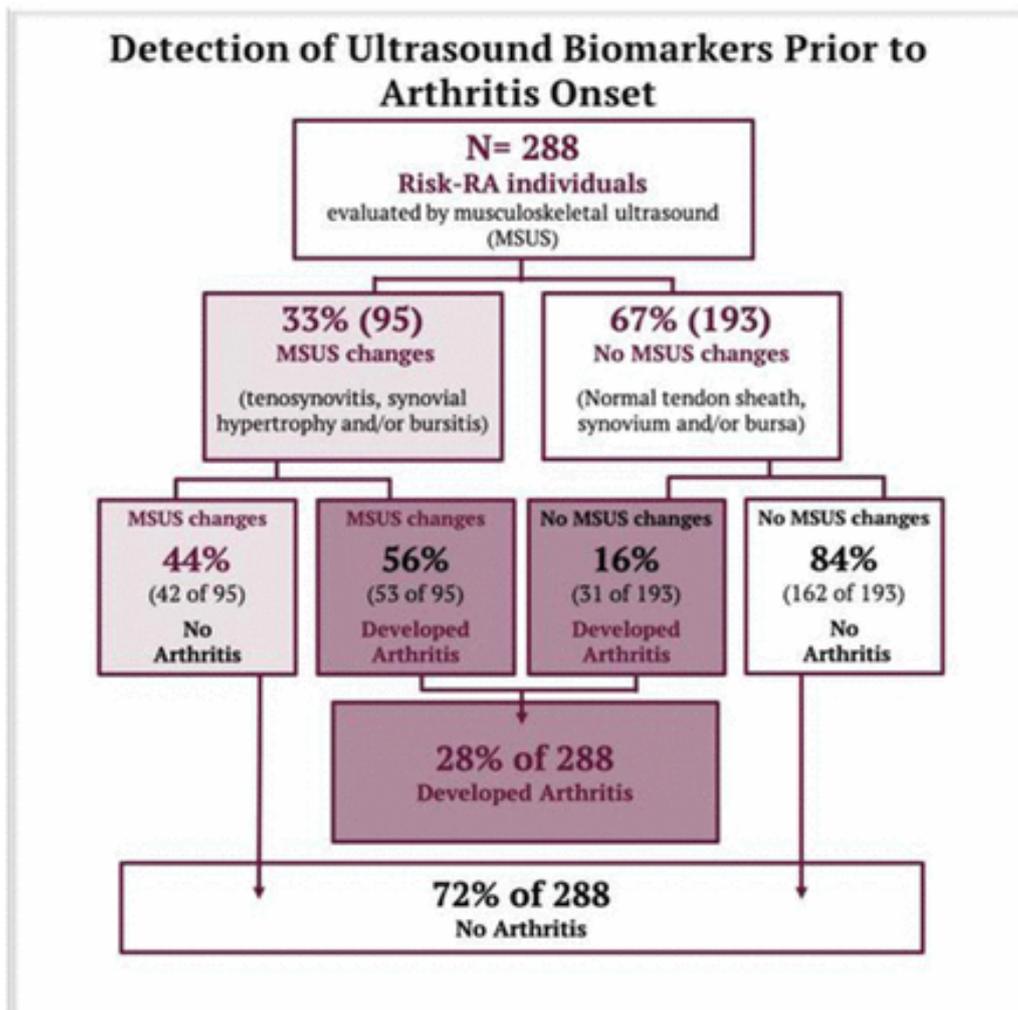
tis reumatoide (AR) con positividad para anticuerpos anti-péptidos citrulinados (ACPA) y molestias musculoesqueléticas, puede desempeñar un papel importante en la detección temprana de la AR. El objetivo del estudio fue identificar qué marcadores ecográficos podrían predecir el desarrollo de artritis. Para ello, los individuos con molestias musculoesqueléticas y ACPA positivos fueron remitidos al departamento de reumatología para un examen clínico detallado (recuento de 68 articulaciones) y MSUS de manos, pies y cualquier articulación sintomática. Solo aque-

llos sin artritis clínica y / o detectada por MSUS se incluyeron en la cohorte prospectiva RISK RA y se les realizó un seguimiento durante 3 años / o hasta la aparición de la artritis. Utilizando las directrices de EULAR-OMERACT1, se documentaron los marcadores MSUS de hipertrofia sinovial (SH) e hiperemia (actividad Doppler) para cada visita. Se examinaron los tendones de los dedos y las muñecas para detectar cualquier signo de tenosinovitis (ST) y entre las articulaciones metatarsianas para detectar bursitis. Se probó la asociación de biomarcadores de MSUS con el desarrollo de

artritis (comparando proporciones) utilizando pruebas de Chi-Cuadrado o Exactas de Fisher. En total se incluyeron 288 individuos desde enero de 2014 hasta octubre de 2019 (79% mujeres, 35% RF positivo, mediana de edad 48 años: RIC: 36-58). En una mediana de 38 meses (IQR: 1-72) desde el reclutamiento, 84 personas (28%) desarrollaron un diagnóstico de artritis. Antes de obtener cualquier diagnóstico (en el momento de la inclusión y / o visita de seguimiento), 95 de las 288 personas (33%) tenían al menos un tipo de lesión ecográfica (alrededor de los tendones, sinovial articular y / o dentro de las cavidades bursales) y el 56% (53/95) de estos individuos eventualmente desarrollaron artritis. De los 193 restantes que no presentaron ningún cambio

evidente en la MSUS, el 16% progresó hacia el desarrollo de artritis. La presencia de tenosinovitis se detectó en 64 de 288 individuos escaneados antes del diagnóstico y fue más frecuente en aquellos que desarrollaron artritis (44%, 37/84) en comparación con aquellos con ST que no desarrollaron artritis (13%, 27/204), p. <0,0001. Los tendones de la muñeca del extensor cubital del carpo estaban más afectados. Se observaron cambios ecográficos dentro de la membrana sinovial en el 11% (32/288) de todos los individuos, que afectaron principalmente a las articulaciones metacarpofalángicas (MCP) y metatarsofalángicas (MTP). Se detectó una mayor incidencia de hipertrofia sinovial en los que desarrollaron artritis (22%, 18/24), en comparación con los

que permanecieron libres de artritis (7%, 14/204), p <0,0001. Las articulaciones MCP con hipertrofia sinovial eran más propensas al desarrollo de artritis en comparación con las MTP. Además, observamos una mayor frecuencia de bursitis entre las articulaciones MTP en individuos que desarrollaron artritis, en comparación con individuos que tenían bursitis que no desarrollaron artritis (13%, 11/84 versus 7%, 14/204, p = 0,009). Los autores concluyen que los biomarcadores ecográficos como **la tenosinovitis del extensor cubital del carpo, la hipertrofia sinovial de las articulaciones MCP y la bursitis intermetatarsiana del pie** tienen un buen potencial para predecir el desarrollo de artritis en una población con riesgo de artritis reumatoide.



Comentarios

Cada día va conociéndose mejor el alcance de la Pre-Artritis Reumatoide y, sobre todo, los signos, síntomas y resultados de exploraciones que predicen la evolución hacia artritis. Este artículo destaca tres biomarcadores ecográficos de utilidad para predecir el diagnóstico de Artritis Reumatoide, lo que nos permite estar a la expectativa, para establecer cuanto antes el diagnóstico y tratamiento.

CARACTERÍSTICAS Y RESULTADOS EN LA VIDA REAL DE UNA COHORTE DE PACIENTES DE ARTRITIS REUMATOIDE CON COVID-19

Y. Ye, X. Yue, W. Krueger et al:
CONGRESO EULAR On Line. 02-05/06/ 2021. Pos1163 .

Se trata de un estudio de cohorte de pacientes diagnosticados de artritis reumatoide (AR) con COVID-19 en Estados Unidos, para describir los datos demográficos, las comorbilidades y los desenlaces graves (**COVID-19 severa**), considerando como tal la muerte, hospitalización, ingreso en la UCI y la insuficiencia respiratoria aguda (IRA), identificada entre 14 días antes y 30 días después del diagnóstico de COVID-19, al objeto de encontrar predictores de gravedad. Se utilizó una gran base de datos (Optum, Inc.) en los Estados Unidos, con un rango de recogida entre el 1 de febrero de 2020 y el 31 de Enero de 2021, con diagnóstico confirmado de COVID-19 (diagnóstico de COVID-19 o PCR positiva o prueba de antígeno), en pacientes previamente diagnosticados de AR. El número total de enfermos con COVID-19 fue de 430.940. De estos se identificaron **10.465** pacientes diagnosticados previamente de **AR**. De los pacientes identificados, el 38% eran fumadores o exfumado-

res. De los que tenían IMC registrado, el 78% padecían sobrepeso u obesidad, El índice de comorbilidad de Charlson (ICC) medio fue de 3,6 (DE 3,2), y el 87% de la cohorte del estudio tenía una o más enfermedades comórbidas, que incluían hipertensión (55%), diabetes tipo 2 (26%), EPOC (20%), asma moderada a grave (17%), enfermedad de las arterias coronarias (17%), enfermedad renal crónica (13%) e insuficiencia cardíaca (13%).

En el grupo de **AR+COVID-19** (10.465), se produjo **COVID-19 severa** en 2.296 pacientes (22%), **hospitalización** en el 21% (2183) y 328 (3.1%) **muer**tes. Estos resultados fueron superiores a los de la base de datos completa (430.940), cuya proporción de COVID-19-severa fue del 14 % (59.961), de hospitalización el 13 % (56.022) y de fallecidos el 1.7 % (7325).

Asimismo, dentro del grupo **AR+COVID-19** (10.465), hubo diferencias entre los que evolucionaron a **forma severa** de COVID-19 o los que lo hicieron a **forma no severa**, en cuanto a edad, sexo, raza no blanca y comorbilidad respectivamente. Había más hombres (32%) en el primer grupo que en segundo (24%); la media de edad 69, versus 59; raza no blanca: 35.6% sobre 27.5% y comorbilidad (CCI) 4.4 sobre 3.4.

Los autores son parcos en las **conclusiones**, refiriendo que los **factores de riesgo** para desarrollar Covid-19 severa en esta cohorte de AR con Covid son **comunes** a los de la **población general**, incluyendo edad anciana, sexo masculino y alta comorbilidad. Sin embargo, la **proporción de Covid-19 severa fue mayor en los pacientes con AR y Covid-19** (22%) que en el conjunto de la base de datos (14%).

Comentarios

Hemos incluido este estudio de comorbilidad en varias enfermedades reumáticas por su oportunidad y pertinencia y porque su

mayor población estudiada es de AR. Acentúa la evidencia de que la inflamación es en sí misma un factor de riesgo cardiovascular.

CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS CON LA HOSPITALIZACIÓN POR COVID-19 EN PERSONAS CON ENFERMEDAD REUMÁTICA: DATOS DEL REGISTRO INFORMADO POR MÉDICOS DE COVID-19 GLOBAL RHEUMATOLOGY ALLIANCE

Milena Gianfrancesco, Kimme L Hyrich, Sarah Al-Adely, Loreto Carmona et al:
Ann Rheum Dis. Julio de 2020; 79 (7): 859-866.

El objetivo del estudio fue examinar los factores demográficos y clínicos asociados con el estado de hospitalización por COVID-19 en personas con enfermedad reumática. Se trata de una serie de casos de individuos con enfermedad reumática y COVID-19 del registro COVID-19 Global Rheumatology Alliance: 24 de marzo de 2020 al 20 de abril de 2020. Se utilizó regresión logística multivariable para estimar las OR e IC del 95% de hospitalización. Se analizaron la edad, el sexo, el tabaquismo, el diagnóstico de enfermedad reumática, las comorbilidades y los medicamentos para la enfermedad reumática tomados inmediatamente antes de la infección. En total se incluyeron un 600 casos de 40 países. Casi la mitad de los casos fueron hospitalizados (277; 46%) y 55 (9%) fallecieron. En los modelos con ajuste multivariable, la dosis de prednisona ≥ 10 mg / día se asoció con mayores probabilidades de hospitalización (OR 2,05; IC del 95%: 1,06 a 3,96). El uso de un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad convencional (FAME) solo o en combinación con productos biológicos / inhibidores de la Janus Ki-

nasa no se asoció con la hospitalización (OR 1,23; IC del 95%: 0,70 a 2,17 y OR 0,74; IC del 95%: 0,37 a 1,46, respectivamente). El uso de fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) no se asoció con el estado de hospitalización (OR 0,64; IC del 95%: 0,39 a 1,06). El uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) se asoció con una reducción de las probabilidades de hospitalización (OR 0,40; IC del 95%: 0,19 a

0,81), mientras que no se observó asociación con el uso de antipalúdicos (OR 0,94; IC del 95%: 0,57 a 1,57). Los autores concluyen que la exposición a **glucocorticoides de ≥ 10 mg / día** se asocia con una **mayor probabilidad** de hospitalización y **anti-TNF con una menor probabilidad** de hospitalización en pacientes con enfermedad reumática. **Ni** la exposición a **FAME** ni a **AINE** se asoció con mayores probabilidades de **hospitalización**.

Comentarios

Por razones de oportunidad y pertinencia, me ha parecido adecuado traer a este número dos artículos sobre la afectación Covid-19 en pacientes reumáticos, que resultan complementarios en sus conclusiones. Añadir finalmente que en la base de datos y ejecución de este tercer trabajo participan profesionales y pacientes españoles.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

¿EJERCEN UN PAPEL PROTROMBÓTICO LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS -AAF- EN LA COVID-19? ¿EXISTE RELACIÓN ENTRE LOS AAF Y LOS ANTICUERPOS ANTI-PF4? TROMBOSIS DE SENOS VENOSOS CEREBRALES: SARS-COV-2 VS VACUNA DE VECTOR VIRAL

Xiao M, Zhang Y, Zhang S et al.
Arthritis Rheumatol. 2020; 72: 1990-2004. DOI 10.1002/art.41425

En este estudio realizado en 66 pacientes críticos ingresados en UCI y en 13 no críticos, todos con Covid-19, se estudió la prevalencia y las características de los anticuerpos antifosfolípidos (AAF). Se eva-

luaron los anticuerpos anticardiolipina (aCL), anti- $\beta 2$ -glicoproteína I (anti- $\beta 2$ GPI, IgG, IgM e IgA), IgG anti- $\beta 2$ GPI dominio 1 (anti- $\beta 2$ GPI-D1) y antifosfatidilserina / antiprotrombina (anti-PS / PT, IgM e IgG).

Se detectaron AAF en 31 (47%) de los 66 pacientes con Covid-19 en estado crítico y en ninguno de los 13 no críticos. Los IgA anti- $\beta 2$ GPI fueron los más prevalentes (28,8%, 19/66), seguido de los aCL IgA (25,8%, 17/66) e IgG anti- $\beta 2$ GPI (18,2%, 12/66). Entre los patrones combinados de anticuerpos, IgA anti- $\beta 2$ GPI + IgA aCL fue el perfil más común (22,7%, 15/66), seguido de IgA anti- $\beta 2$ GPI + IgA aCL + IgG anti- $\beta 2$ GPI (15,2%, 10/66).

Se estudiaron dos grupos con positividad de AAF: 1. En 16 pacientes con títulos bajos de AAF

(aislados o combinados), tres (18,6%) presentaron una trombosis venosa distal. 2. En 15 pacientes con AAF combinados (doble o triple positividad) en títulos medios o elevados se observó un mayor número de eventos trombóticos que en el grupo anterior: ictus isquémico en 5 (33,3%), IAM en 1 (6,7%), trombosis venosa de grandes vasos en 2 (13,3%) y trombosis venosa distal en 4 (26,7%). En 10 de los 31 pacientes con AAF se pudo obtener suero de fases iniciales de la enfermedad Covid-19, observando que en todos los casos fueron negativos inicialmente y que la seroconversión requirió una mediana de 39 días de evolución. Sólo se realizó seguimiento de los AAF en 6 de los 31 pacientes, que mostraron patrones evolutivos variables.

Comentarios

Este estudio sugiere que la positividad de los AAF tendría lugar en pacientes graves, en fases tardías de la enfermedad Covid-19 y, además, que podría existir una relación causal con la trombosis a pesar de que en algunos pacientes la seropositividad fue transitoria.

En otro estudio realizado también en pacientes críticos (Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: A relevant observation? *J Thromb Haemost.* 2020;18:2191-2201), de 31 pacientes ingresados en UCI, 23 presentaban AAF, de los que 16 tenían un anticoagulante lúpico (AL) de modo aislado. Siete de 9 pacientes con trombosis tenían al menos un AAF. Nueve de 10 pacientes inicialmente seropositivos fueron negativos al cabo de un mes.

Los trabajos que han estudiado la asociación Covid-19, AAF y trombosis han ofrecido resultados variables. Por ejemplo, en una serie de 21 pacientes con neumonía Covid-19, un 57% presentaron AAF (clasificatorios o no): dos pacientes seropositivos (pero ninguno negativo) desarrollaron un TEP (Presence of antiphospholipid antibodies in COVID-19: a case series study. *Ann Rheum Dis* May 2021 Vol 80 No 5:1-2). Otros autores no han encontrado AAF en pacientes con neumonía por el coronavirus y enfermedad tromboembólica venosa asociada (Antiphospholipid antibodies are not elevated in patients with severe COVID-19 pneumonia and venous thromboembolism. *Thrombosis Res* 192 (2020) 113-5).

En todo caso, a pesar de existir evidencia de la presencia de AAF en pacientes con neumonía por el coronavirus, resulta complicado establecer una relación de causalidad con la trombosis y ello, en primer lugar, porque estos anticuerpos se detectan en diversos procesos infecciosos y, en segundo, porque en el caso del anticoagulante lúpico (AL), su determinación e interpretación puede ser compleja cuando

se realiza en un paciente que recibe heparina o en la fase aguda del proceso trombótico.

Cuando hablamos de complicaciones trombóticas en la Covid-19 habitualmente nos referimos a trombosis venosa de miembros inferiores, TEP, ictus isquémico e IAM. Sin embargo, un aspecto menos conocido es la descripción de la trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC) asociada al SARS-CoV-2. En este sentido, una revisión sistemática (Cerebral venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2021, 11;10.1111/ene.14727. doi:10.1111/ene.14727) describe 57 casos en 28 publicaciones, con un intervalo desde el inicio de los síntomas respiratorios hasta los neurológicos de 13 días, transformación hemorrágica en un 42% y mortalidad intrahospitalaria del 40%, siendo la frecuencia estimada de presentación de este tipo de trombosis del 0.08%. Se realizó estudio de trombofilia en 12 casos, de los que 3 tenían AL y 2 anticardiolipina.

La TSVC ha sido, sin embargo, una complicación más conocida y debatida en ámbitos muy diversos debido a su relación con las vacunas anticoronavirus de vector viral. En un estudio en pacientes que recibieron la vacuna ChAdOx1 nCoV-19, 22 presentaron trombosis y trombocitopenia entre 6 y 24 días tras la primera dosis (Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021; 384:2202-2211, doi: 10.1056/NEJMoa2105385). De los 22 pacientes, 13 tenían una TSVC, 4 TEP, 1 trombosis venosa profunda con hemorragia adrenal bilateral, 2 ictus de arteria cerebral media y 2 trombosis portal. La mortalidad fue del 30%. En todos ellos se detectaron anticuerpos antifactor 4 plaquetario (anti-PF4). Si bien se indica en el resumen del artículo que no existió trombofilia o factores precipitantes identificables, se observó la presencia de AL

en 5 de 10 pacientes en quienes se realizó test de AAF; no se consideró que ello tuviera valor patogénico por el contexto de severa coagulopatía y por ser además negativos los anticuerpos anticardiolipina y los anti- β 2 GPI. Otros autores han señalado también que, para su correcta interpretación, la determinación del AL debe hacerse al menos 12 horas después de una dosis de heparina o 24 horas después de la toma de un anticoagulante oral como rivaroxabán.

En la actualización de la Estrategia de vacunación Covid-19 del 11 de mayo de 2021, tras consulta a diferentes sociedades médicas, se señala que “los pacientes con anticuerpos antifosfolípido tienen un mayor riesgo de trombosis y trombocitopenia, pero el mecanismo fisiopatológico difiere del descrito en el síndrome de trombosis con trombocitopenia. Por lo tanto, se establece que en el momento actual no hay razones para realizar una recomendación de no utilizar vacunas de vectores de adenovirus en personas con antecedentes trombóticos o presencia de factores de riesgo de trombosis, incluyendo la presencia de anticuerpos antifosfolípido”.

Hemos iniciado la revisión señalando algunas evidencias que sugieren la participación de los AAF en el desarrollo de eventos trombóticos en pacientes Covid-19. Centrados en el AL, en pacientes con neumonía por el coronavirus, un estudio ha descrito 5 casos sin antecedentes de SAF con ictus isquémico y positividad del AL (Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol, Neurosurg and Psychiatry* 2020; 91:811-2). Por otro lado, una cohorte de 56 pacientes Covid-19 ha mostrado una elevada prevalencia del AL, presente en 25 de ellos (y en 5 pacientes anticardiolipina o anti- β 2 GPI), si bien no se describe si presentaron complicaciones trombóticas o no (Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2064-5. doi: 10.1111/jth.14867).

Para explicar los mecanismos de la trombosis y la trombocitopenia asociadas a la presencia de anticuerpos anti-PF4 se ha sugerido la activación y agregación plaquetaria, la generación de tromboxano A2 y un aumento de la producción de factor tisular por las células endoteliales que activaría la vía extrínseca de la coagulación con el consiguiente aumento de la producción de trombina.

Se ha descrito que la glicoproteína $\beta 2$ GPI se une al PF4 y que los anticuerpos frente al complejo $\beta 2$ GPI/PF4 favorecen la producción de tromboxano (TXB2) (beta-2 Glycoprotein I beta-2GPI binds platelet factor 4 (PF4): implications for the pathogenesis of antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2010;115:713-23. doi: 10.1182/blood-2009-03-206367). Además, los anti-PF4 se detectan en pacientes con LES, con o sin AAF, en ausencia de trombocitopenia inducida por heparina, siendo más prevalentes en pacientes seropositivos (AAF) y se asocian a la presencia de anti- $\beta 2$ GPI y a las manifestaciones clínicas del SAF (Anti-heparin platelet factor 4 antibodies in systemic lupus erythematosus are associated with IgM antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:395-401. doi: 10.1136/ard.2007.074476). Por último, se ha observado una elevada prevalencia de anticuerpos anti-PF4 en pacientes con AAF en ausencia de trombocitopenia inducida por heparina (High prevalence of antibodies to platelet factor 4 heparin in patients with antiphospholipid antibodies in absence of heparin-induced thrombocytopenia. *Lupus*. 2007;16:79-83. doi: 10.1177/0961203306075562).

Como conclusión, los mecanismos que interrelacionan la infección por el coronavirus y las manifestaciones trombóticas asociadas a la misma son complejos. Los anticuerpos antifosfolípidos parecen detectarse de modo más frecuente en pacientes graves,

permaneciendo en debate la posibilidad de que pueda existir en casos determinados una relación de causalidad con la generación de eventos trombóticos. La trombosis de senos venosos cerebrales es una manifestación infrecuente y grave relacionada tanto con el SARS-CoV-2 como con las vacunas de vector viral. La elevada prevalencia de AAF en la infección por el coronavirus, en particular del AL, la presencia de AL en pacientes con TSVC asociada a la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 y la asociación entre los AAF y los anticuerpos anti-PF4 y los efectos protrombóticos (producción de tromboxano) descritos en pacientes con anticuerpos frente al complejo $\beta 2$ GPI/PF4, en conjunto, sugieren reflexión y prudencia en la selección del tipo de vacuna frente a Covid-19 en portadores de AAF.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO SERONEGATIVO: PROPUESTA DE NOMENCLATURA Y CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Pires-da Rosa G, Bettencourt P, Rodríguez-Pinto I, Cervera R, Espinosa G. *Autoimmunity Reviews* 19 (2020) 102689. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102689>

Los criterios de clasificación del síndrome antifosfolípido (SAF) podrían excluir de un modo inadecuado a pacientes con un SAF que no reúne todos los criterios ("non-criteria" antiphospholipid syndrome). En este trabajo, sus autores revisan fundamentalmente 23 publicaciones que han abordado criterios y definiciones en pacientes con "non-criteria" antiphospholipid syndrome o "seronegative APS". De estos trabajos se han resumido las principales manifestaciones clínicas no incluidas en los criterios de Sidney:

- A. No obstétricas: 1. Mayores: encefalopatía isquémica aguda, nefropatía asociada a SAF, corea, vasculopatía livedoide, hemorragia pulmonar, trombocitopenia, hemorragia adrenal, enfermedad cardíaca microvascular, livedo reticularis/racemosa, mielitis transversa, trombosis venosa superficial y enfermedad valvular cardíaca. 2. Menores: amaurosis fugax, deterioro cognitivo, anemia hemolítica, migraña, hipertensión pulmonar, epilepsia, hemorragias en astilla, lesiones hiperintensas en sustancia blanca, Coombs positivo, necrosis ósea avascular, esclerosis múltiple like, fenómeno de Raynaud y sordera neurosensorial.
- B. Manifestaciones obstétricas: retraso del crecimiento intraútero (> 34 semana), preeclampsia tardía (> 34 semana), desprendimiento de placenta, hematoma en placenta, nacimiento pretérmino (> 34 - < 37 semana), preeclampsia puerperal, dos o más fracasos inexplicados de la fertilización in vitro y dos abortos espontáneos no explicados antes de la semana 10.

Establecen cuatro perfiles de pacientes, agrupados bajo el término amplio de "non-criteria APS": (A) "Seronegative APS": pacientes que cumplen criterios clínicos y tienen además manifestaciones no clasificatorias (o "sin criterios"), con anticuerpos antifosfolípidos (AAF) persistentemente negativos. (B) "Clinical non-criteria APS": pacientes con manifestaciones clínicas no incluidas en los criterios pero que cumplen los criterios de laboratorio de AAF. (C) "Incomplete laboratory APS": presentan criterios clínicos y tienen AAF que no cumplen el consenso de Sidney (AAF a título bajo). (D) "Laboratory non-criteria APS": pacientes con clínica clasificatoria y tienen AAF clásicos a título bajo o negativos, más AAF no clasificatorios positivos.

Comentarios

Los autores de esta propuesta de clasificación sugieren que esta categorización podría permitir un enfoque de investigación en pacientes con SAF más homogéneo que llevaría a conclusiones más sólidas. No diferencian en esta propuesta entre criterios mayores y menores, al no existir una ponderación aceptada de las diferentes

manifestaciones clínicas no clasificatorias que se observan en estos pacientes. Una asignatura pendiente es la ampliación de los criterios de laboratorio que incluyan algunos de los siguientes: IgA anti-β2 GPI y anticardiolipina y anticuerpos frente a anexina A5, protrombina, fosfatidilserina/protrombina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina y complejo vimentina/cardiolipina.

Para finalizar, señalar el interés de la lectura de un trabajo reciente que actualiza el manejo de las manifestaciones clínicas no clasificatorias del SAF (Management of Non-criteria Manifestations in Antiphospholipid Syndrome. *Current Rheumatology Reports* 2020, 22:51. <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00935-2>)

ESCLERODERMIA



Norberto Ortego Centeno

Raquel Ríos Fernández

Marta García Morales

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

¿TIENE ALGÚN PAPEL COMO PREDICTORES DE CURSO CLÍNICO LA PRESENCIA DE DIFERENTES ISOTIPOS DE ANTICUERPOS ANTICENTRÓMERO Y SUS NIVELES?

Nina van Leeuwen, Maaïke Boonstra, Jaap A. Bakker, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2021 May 27. doi: 10.1002/art.41814.

Uno de los muchos retos que plantea la esclerodermia (ES) es su diagnóstico temprano. Sabemos que una persona con Raynaud y que presenta alteraciones capilares propias de ES y/o autoanticuerpos típicos de la enfermedad, tiene más probabilidades de desarrollar una esclerodermia. Pero, en el caso de que esa persona tenga anticuerpos anticentrómero (ACA), no sabemos si los isotipos de esos autoanticuerpos

tienen algún valor predictivo. Y eso es lo que se han planteado los autores de este estudio, valorar si la presencia de algunos de los isotipos (IgG, IgM o IgA) y/o los niveles de IgG se correlacionan con la gravedad y la progresión desde una situación de “very early” a una forma definitiva de ES.

Para conseguir ese objetivo, los autores analizaron pacientes con ACA-IgG y una forma “very early” de ES y ACA-IgG (+) y criterios de ES de 2013 (con o sin afectación orgánica) procedentes de 5 cohortes de diferentes centros hospitalarios en diferentes países. La clasificación en “very early” se hizo en presencia de ACA-IgG (+) y Raynaud + “puffy fingers” y/o capilaroscopia anormal, pero sin llegar a cumplir los criterios de 2013 de la ACR.

Incluyeron 625 pacientes (90% mujeres; 58 años de media) ACA IgG (+), de los cuales 128 (22%)

presentaron criterios de “very early”; 240 de ES establecidas sin afectación orgánica (38%) y 247 (40%) de ES con afectación orgánica. Se consideró una transición a ES establecida cuando los pacientes desarrollaron: úlcera digital, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión arterial pulmonar, crisis renal, afectación miocárdica y/o gastrointestinal (GAVE, incontinencia, malabsorción y/o pérdida de peso >10% en 1 año).

De todos los pacientes ACA-IgG (+) 437 (76%) fueron ACA-IgA (+) basalmente y 522 (89%) ACA-IgM.

Los ACA IgG y ACA IgM fueron más elevados en las formas con ES establecida. De 115 pacientes con “very early” progresaron a ES definida 48 (42%) en el plazo de 5 años. De ellos 22 con afectación orgánica (EPI: 10; cardíaca: 5 y GI: 7). Evolucionaron, sobre todo los pacientes de más edad. La pro-

gresión se asoció a títulos más elevados de ACA IgG. El isotipo de anticuerpo no se asoció a la progresión a ES establecida con o sin afectación orgánica. Tampoco fue predictor de progresión los hallazgos de la capilaroscopia.

Comentarios

Es un artículo interesante. La verdad es que, tras su lectura, no me parece que medir los diferentes isotipos de ACA sea de utilidad. Por el contrario, me parece muy interesante la elevada tasa de salto de “very early” a ES establecida en el plazo de 5 años y que la presencia de títulos más elevados de ACA puedan ponernos sobre aviso.

ASOCIACIÓN DE LOS ANTI-PM/SCL EN LA COHORTE DEL RESCLE Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Nerea Iniesta Arandia, MD,* Gerard Espinosa, MD, PhD,* Alfredo Guillén del Castillo, MD, PhD, et al. *Journal of Clinical Rheumatology* 2021; apr 28; DOI: 10.1097/RHU.0000000000001676

Las manifestaciones clínicas de la esclerodermia (ES) sabemos que vienen marcadas tanto por el subtipo cutáneo como por el perfil de autoanticuerpos. Algunos anticuerpos han sido objeto de muchos estudios, otros son más desconocidos. En este artículo se analiza el valor de los anticuerpos anti-PM/Scl tanto en la cohorte del RESCLE como en la literatura.

En la cohorte del RESCLE, de un total de 947 pacientes a los que se realizó la determinación, resultaron positivos 72 (7,6%). Estos enfermos presentaron más frecuentemente dedos tumefactos y menos frecuentemente Raynaud. De forma acumulada presentaron más miositis, artritis y enfermedad pulmonar intersticial y menos hipertensión arterial pulmonar. La presencia del anticuerpo no se tradujo en alteraciones en la supervivencia.

En 64 pacientes (89%) anti-PM/Scl fue el único autoanticuerpo, sin que se observara diferencias en función de este hecho.

En la revisión de la literatura las manifestaciones clínicas más frecuentemente asociadas fueron calcinosis, miositis y enfermedad pulmonar intersticial.

Comentarios

Se han publicado recientemente otros estudios sobre el significado de los anti-PM/Scl en pacientes con ES. En uno procedente del EUSTAR (*Rheumatology* (Oxford) 2021 Feb 12; keab152. doi: 10.1093/rheumatology/keab152) se analizaron 144 pacientes en los que fue el único autoanticuerpo detectado, 155 pacientes con otro autoanticuerpo asociado, de forma comparativa con un total de 7202 pacientes sin el autoanticuerpo. Además un estudio caso-control con 165 casos comparados con 257 controles. Se encontró mayor presencia de miositis, también mayor presencia de EPI, calcinosis y datos de dermatomiositis, sin apreciar más neoplasias o crisis renales. Curiosamente los pacientes PM/Scl (+) con EPI tuvieron mejor pronóstico con los PM/Scl (-).

No parece que la presencia de PM/Scl sea marcador de peor pronóstico.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE NINTEDANIB EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA Y ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL TRATADOS CON MICOFENOLATO: UN SUBGRUPO DEL ENSAYO CLÍNICO SENSICIS

Highland KB, Distler O. *Lancet Respir Med.* 2021 Jan;9(1):96-106

En el ensayo clínico SENSICIS, sobre eficacia y seguridad del nintedanib en pacientes con esclerodermia, se demostró que nintedanib reduce la velocidad de

caída de la capacidad vital forzada (FVC). Se trataba de un ensayo clínico placebo-control, doble ciego, en el que los pacientes con esclerodermia y enfermedad pulmonar intersticial fueron aleatorizados a recibir 150 mg de nintedanib dos veces al día o placebo por al menos 52 semanas.

En el actual trabajo se trata de examinar la eficacia y seguridad en el subgrupo de pacientes que estaban con micofenolato al entrar en el estudio.

Entre el 30 de noviembre de 2015 y 31 de octubre de 2017, 576 pacientes fueron seleccionados, de ellos 288 fueron tratados con nintedanib y otros 288 con placebo.

A nivel basal 48% de los participantes en el grupo de nintedanib y 49% en el de placebo estaban tomando micofenolato. La dosis media de micofenolato en ambos grupos era de 2 g y debían de estar con dosis estables 6 meses antes de entrar en el ensayo

La proporción de participantes con esclerodermia difusa era mayor en los pacientes que tomaban micofenolato. También el mRSS era mayor y la FCV% era menor a lo predicho. Sólo un 4% de los participantes que no tomaban micofenolato al inicio comenzaron a tomarlo durante las 52 semanas del ensayo.

Comparado con el grupo placebo, el grupo nintedanib presentó un descenso del grado de deterioro de la CVF. Las curvas de la CVF en el grupo de nintedanib y en el de placebo comenzaron a separarse hacia la semana 12 y seguían separándose hasta la 52. A pesar de ello dentro del grupo de nintedanib el descenso de la CVF fue superior en aquellos que no tomaban micofenolato (46%) comparado con el grupo de micofenolato (40%). En pacientes que estaban tomando micofenolato basal, el deterioro anual de la CVF fue de -40.2 ml por año (DS 19.8) con nintedanib y -66.5 ml por año (DS 19.3) con placebo (diferencia de 26.3 ml por año (IC 95% -27.9 a 80.6)). En pa-

cientes que no estaban tomando micofenolato basal el deterioro de la CVF fue de -63.9 ml al año (19.3 DS) con nintedanib y 119.3 ml al año (19.0 DS) con placebo (diferencia de 55.4 ml por año (IC 95% 2.3-108.5).

En el subgrupo de micofenolato, se observó deterioro absoluto de la CVF de más del 5% de lo predicho en el 15% del grupo de nintedanib y en el 26% del grupo placebo. Se vio deterioro absoluto de más del 10% de lo predicho en el 3% del grupo de nintedanib y en el 5% del grupo placebo. En el grupo que no tomaba micofenolato se vio un deterioro absoluto de la CVF de más del 5% en el 26% de los pacientes que tomaban nintedanib y 31 de los que estaban con placebo; y deterioro de más del 10% en el 11% de los que estaban con nintedanib y en el 11% de los que estaban con placebo.

En los análisis post-hoc la proporción de pacientes con incremento absoluto de la CVF de al menos 3.0% de lo predicho en la semana 52 era similar entre los participantes con placebo y nintedanib en el grupo que estaba con micofenolato, pero en los que no tomaban micofenolato era mayor con nintedanib que con placebo (25% vs. 10%).

La proporción de pacientes con un descenso absoluto de la CVF de al menos un 3.3% de lo predicho era más baja en el grupo de nintedanib que con el placebo en el grupo de micofenolato (29% vs 40%); y en los que no tomaban micofenolato 40% vs 47%. La proporción de pacientes con CVF estable en la semana 52 era mayor con nintedanib que con placebo en aquellos que estaban micofenolato 50% vs. 39%, pero similar entre los de nintedanib y placebo que no tomaban micofenolato.

Los efectos adversos del nintedanib fueron similares en ambos subgrupos. Los efectos adversos que condicionaron la suspensión del tratamiento ocurrió en el 11% de los pacientes con nintedanib y en el 6% de los de placebo. El efec-

to más frecuente fue la diarrea, en el 76% con nintedanib y 48% con placebo de los que tomaban micofenolato y 75% con nintedanib y 29% con placebo sin micofenolato. Dolor abdominal en el 10% de los nintedanib y 4% en los de placebo que tomaban micofenolato; y 13% de los de nintedanib y 10% en los de placebo que no tomaban micofenolato. Un descenso de peso en el 7% de los de nintedanib y un 3% de los de placebo que tomaban micofenolato y 16% en el grupo de nintedanib y 5% de los de placebo que no tomaban micofenolato. La proporción de pacientes que presentaron infecciones respiratorias, astenia, tos y cefalea fue mayor en los que tomaban micofenolato que en aquellos que no tomaban, pero similar entre los que tomaban nintedanib y placebo. Durante todo este periodo fallecieron 19 pacientes, 10 con nintedanib y 9 con placebo. Una de las muertes de los pacientes que tomaban nintedanib se atribuyó al fármaco.

No se encontraron diferencias para el mRSS o SGRQ score.

Es la cohorte más grande de pacientes con esclerodermia y enfermedad pulmonar intersticial tratados con micofenolato y nintedanib. A pesar de que el deterioro absoluto de la CVF, fue menor en los participantes que tomaban micofenolato basal, que en aquellos que no lo tomaban, el efecto relativo del tratamiento fue similar en los dos subgrupos (40% de los que tomaban micofenolato basal comparado con 46% en los que no tomaban micofenolato) y es similar al que se observa en la población general (44%).

Comentarios

Este estudio tiene varias limitaciones: los participantes con micofenolato no comenzaron a tomarlo a la entrada del ensayo, con lo cual no se tiene datos de cuanto tiempo estuvieron en tratamiento con micofenolato antes de entrar en el ensayo, ni de las dosis tomadas ni de la trayectoria de la CVF antes del ensayo. No obstante, una vez

más, se demuestra que nintedanib disminuye la progresión de la enfermedad pulmonar intersticial en ambos grupos de pacientes, tanto si están con micofenolato como si no y la combinación de micofenolato y nintedanib ofrece una opción segura de tratamiento. Sin embargo, se necesitan más estudios para demostrar el beneficio de la combinación de los dos tratamientos.

EL PAPEL DE LA CIRUGÍA DE LA MANO EN LA ESCLERODERMIA

Cbrown CR, Crouser NJ, Speckaert AL. *Hand* (N Y) 2021 May 31:15589447211017211. Online ahead of print.

La esclerodermia se acompaña de importantes manifestaciones de la mano que incluyen calcinosis, cambios isquémicos, fenómeno de Raynaud (RP), tendinopatías, sinovitis y contracturas articulares. Muchas veces el tratamiento médico no es suficiente, teniendo que recurrir a opciones quirúrgicas. En este artículo se hace una revisión de las distintas opciones de tratamiento quirúrgico en dichas manifestaciones

CALCINOSIS

Los pacientes suelen presentar lesiones en los tejidos subcutáneos y la fascia de las manos (más comúnmente la mano dominante) y los pies. También se ven afectadas las superficies extensoras de antebrazos, codos y rodillas. La calcinosis grave en las manos puede provocar dolor, contracturas de tejidos blandos y articulaciones y ulceraciones de la piel. En el contexto de una isquemia superpuesta, las ulceraciones cutáneas ponen al paciente en riesgo de sufrir también una infección profunda o de los tejidos blandos. Dada la patogenia desconocida, el tratamiento de la calcinosis sigue siendo un desafío. Aunque se han sugerido

muchas terapias médicas los resultados son limitados. En última instancia, la escisión quirúrgica es el tratamiento de elección para la calcinosis sintomática, sobre todo en el contexto de una infección superpuesta. La técnica quirúrgica más común implica la escisión simple con un bisturí y un legrado completo para garantizar que se eliminen todos los restos de calcificación. Las incisiones pueden dejarse abiertas o cerradas dependiendo del tamaño de la herida, aunque es importante señalar que esta población de pacientes puede tener un mayor riesgo de complicaciones de la herida secundarias al compromiso vascular. Aparte de la escisión quirúrgica, se han descrito otras técnicas mínimamente invasivas. La calcinosis se ha tratado mediante un procedimiento de fresar a alta velocidad en el que se realizan pequeñas incisiones a través de las cuales se perforan los depósitos de calcio y se extruyen con solución salina. Ésta técnica debe reservarse para la calcinosis focal o limitada a 1 o 2 dedos. Finalmente, la terapia con láser de dióxido de carbono se ha utilizado para vaporizar los depósitos de calcio con una resolución moderada del dolor, aunque los resultados muestran un éxito limitado. Es importante señalar que las lesiones asintomáticas no deben tratarse quirúrgicamente, dada la alta tasa de recurrencia y el potencial de complicaciones de la herida.

ISQUEMIA

La isquemia asociada con la ES es una de las consecuencias más debilitantes de la enfermedad, dado el dolor crónico y la discapacidad que sobreviene. El estrechamiento de los vasos principales de la mano, además de la formación de microtrombos, daño tisular y vasoespasmo conduce a la ulceración digital.

La presencia de infección subyacente en el contexto de úlceras digitales es común. Una vez que se ha desarrollado una infección, es necesario irrigar y desbridar la

herida a fondo para interrumpir la formación de la biopelícula y eliminar el tejido no viable. Si hay osteomielitis subyacente, es probable que el paciente necesite un tratamiento con antibióticos sistémicos a largo plazo. Una vez que se ha desarrollado la gangrena seca, el área no viable se deja demarcar y eventualmente autoamputar. La autoamputación puede tardar meses en progresar, pero es ventajosa porque se conserva la longitud del dedo. Aunque la amputación quirúrgica es inmediata, la creación de una nueva herida quirúrgica en un área de riesgo sanguíneo comprometido a menudo resulta en complicaciones de la herida. Por lo tanto, la amputación formal se reserva para casos graves o con infección subyacente.

RAYNAUD

El fenómeno de Raynaud se observa hasta en el 96% de los pacientes con ES y suele ser la primera manifestación de la enfermedad.

Dada la propensión de estos pacientes a sufrir ulceración digital y gangrena, se han desarrollado procedimientos para intentar aumentar el flujo sanguíneo de la mano. La intervención quirúrgica más común es la simpatectomía periarterial. Esto implica la extracción microscópica de la adventicia arterial eliminando finalmente la inervación simpática de la vasculatura distal de la mano. Los objetivos principales de la simpatectomía incluyen las arterias radial y cubital, el arco palmar superficial y las arterias digitales comunes. El grado en que se lleva a cabo la disección es variable, desde milímetros del dedo afectado hasta un abordaje extenso que se extiende hasta el antebrazo. En general, se recomienda quitar 2 cm de adventicia para asegurar la eliminación de la entrada simpática.

También se ha descrito la simpatectomía química con toxina botulínica A. No ha habido consenso sobre los protocolos de dosificación o inyección de la toxina botulínica A, pero la mayoría de los cirujanos in-

yectan la toxina localmente alrededor de las arterias radial y cubital, el arco palmar superficial y / o los vasos digitales. En base a la literatura actual, dado los resultados discordantes, no está claro si el uso de la toxina botulínica A puede proporcionar beneficios en pacientes con FR asociado a la ES.

TENOSINOVITIS

La tenosinovitis se observa en hasta un 27% de los pacientes con esclerodermia. Los pacientes con ES tienen más probabilidades de tener un engrosamiento de la vaina del tendón fibrótico, denominado "tenosinovitis esclerosante". Los pacientes con esclerodermia presentan roces tendinosos en tobillos, rodillas, codos y muñecas y se describen en el 6% al 37% de los pacientes con ES. Específicamente para el cirujano de mano, estos pueden palparse sobre los tendones flexores o extensores en la muñeca o los dedos. Aunque estos roces no requieren intervención quirúrgica, se correlacionan con una mayor discapacidad funcional, úlceras, gangrena, amputaciones de las yemas de los dedos y contracturas de las articulaciones.

CONTRACTURAS

La deformidad de la mano en garras con contracturas en flexión de la articulación interfalángica proximal (IP) está presente hasta en 31% de los pacientes con ES y suele ser progresiva. Estas contracturas son el resultado de la esclerosis de la piel, la placa volar y la vaina del tendón flexor con acortamiento concomitante del tendón flexor. Con el tiempo, se produce una atenuación del deslizamiento central y una subluxación palmar de la banda lateral. La contractura en flexión progresiva de la IP provoca tensión, isquemia y atrofia de la piel dorsal que conduce a ulceraciones e infecciones. La extensión compensatoria ocurre en las articulaciones metacarpofalángicas (MCP), que pueden empeorar por la esclerosis y contractura de los tejidos blandos dorsales.

Se han descrito procedimientos destinados a mejorar el rango de movimiento de la articulación IP, como la artroplastia de silicona y la liberación de tejidos blandos. Los resultados de estos procedimientos han sido deficientes con una rigidez residual significativa. Por lo tanto, la mayoría de los cirujanos abogan por la artrodesis IP. Muchos cirujanos han informado sus resultados con tasas de fusión del 94% al 100%, complicaciones mínimas en la cicatrización de heridas y función mejorada de la mano.

La posición de la artrodesis de la articulación IP se ha descrito en un rango de 30 ° a 60 ° de flexión, con un ángulo creciente del dedo índice al meñique. Colocar la articulación en demasiada extensión puede generar tensión en el riego sanguíneo volar y provocar isquemia de los dedos; por lo tanto, es imperativo evaluar el flujo sanguíneo del dedo distal intraoperatoriamente y reposicionar la articulación IP en consecuencia. Dado el movimiento limitado de la MCP y las deformidades concomitantes del pulgar, el cirujano debe realizar una evaluación intraoperatoria cuidadosa para colocar la articulación en una posición funcional óptima.

Los colgajos bipédicos dorsales en el contexto de fusiones de la articulación IP en pacientes con ES permiten la escisión de heridas dorsales. Se recomienda que las fusiones se realicen con agujas de Kirschner que se pueden quitar fácilmente en la clínica después de la operación.

Para tratar las deformidades por hiperextensión en la articulación MCP, se han descrito tanto resecciones como artroplastias de silicona. El riesgo de desestabilización de la articulación MCP es bajo debido a la esclerosis y contractura de los tejidos blandos circundantes. Por lo tanto, la resección completa de la cabeza del metacarpiano y del cóndilo tiene como objetivo eliminar la tensión en los tejidos blandos y recuperar

el movimiento. Estos procedimientos proporcionaron solo leves mejoras en el rango de movimiento de la articulación con un arco de 50° en promedio en el posoperatorio, pero producen una mejor posición para la función general de la mano. La artroplastia de la articulación metacarpofalángica se puede realizar a través de una única incisión transversal dorsal que permite la exposición completa de la articulación, la preservación de las redes vasculares periarticulares y la centralización y reparación del mecanismo extensor.

Los pacientes con ES pueden desarrollar contracturas de aducción del pulgar, junto con artritis trapeciometacarpiana con hiperextensión compensadora en la articulación MCP. La corrección quirúrgica mediante trapecioectomía, liberación de aductores y / o artrodesis MCP se puede emplear según la presentación.

ARTRITIS DE MUÑECA

Existen estudios limitados que comparan intervenciones quirúrgicas para sinovitis y artritis de muñeca en pacientes con ES. La resección del cúbito distal de Darrach, la fusión de la muñeca, el procedimiento de Sauve Kapandji y la artroplastia total de la muñeca se han descrito en esta población de pacientes

CONSIDERACIONES PERIOPERATORIAS

Los pacientes con ES sufren de disfunción multiorgánica que los convierte en pacientes quirúrgicos de alto riesgo, y es imperativa una evaluación médica preoperatoria detallada. Debido a la tensión y rigidez de la piel y los músculos del rostro, la intubación puede resultar difícil. La enfermedad pulmonar intersticial y la fibrosis pulmonar pueden inhibir una ventilación adecuada, lo que conlleva un alto riesgo de barotrauma. Además, la fibrosis del tejido del tronco y la debilidad muscular conllevan la posibilidad de insuficiencia respiratoria poso-

peratoria. Por estas razones, se prefiere la anestesia regional a la anestesia general para evitar complicaciones.

Debido a la fibrosis de los tejidos blandos distales, los bloqueos digitales pueden ser extremadamente dolorosos y el analgésico local puede tener menos posibilidades de difundirse a través de los tejidos blandos densos. Se han utilizado con éxito bloqueo de muñeca; sin embargo, algunos autores abogan por bloqueos aún más proximales (como el escaleno o el plexo braquial) para evitar la enfermedad de los tejidos blandos. Es importante tener en cuenta que los pacientes con ES pueden tener un bloqueo sensorial prolongado después de la anestesia regional, que dura hasta 24 horas, y los pacientes deben recibir asesoramiento preoperatorio.

Se evita la anestesia local con epinefrina en pacientes con ES, dada la vasculopatía y la posibilidad de isquemia digital. Si es necesario controlar la hemorragia para la visualización, se ha utilizado con éxito un torniquete de brazo proximal durante 1 a 1,5 horas. Para prevenir una crisis vascular, se debe prestar especial atención al calentamiento del paciente y la temperatura de la sala de operaciones.

Comentarios

Es un artículo interesante que nos llama la atención sobre una opción terapéutica que tenemos que contemplar en nuestros enfermos. La cirugía no deja de ser una herramienta más en el tratamiento de estos pacientes a la que hay que recurrir en situaciones muy concretas. Es fundamental contar con un equipo de traumatólogos muy especializado. A casi todos los clínicos nos da mucho miedo someter a cirugía a nuestros enfermos con esclerodermia. En todo caso, sin que tengamos muy claro si hay una correlación entre época del año y resultados quirúrgicos, siempre recomendamos evitar la cirugía en los meses fríos del año.

VASCULITIS



José Luis Callejas Rubio

Manuela Moreno Higuera

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

AVACOPAN EN EL TRATAMIENTO DE LAS VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA, ¿MEJOR QUE LAS “HABAS CON PAN”?

Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al.
N Engl J Med 2021;384(7):599-609.

La activación de la vía alternativa del complemento da como resultado la producción terminal de C5a, que es un componente en la etiopatogenia de la vasculitis asociada a ANCA (VAA). Avacopan (AVCP) es un antagonista del receptor C5a que bloquea selectivamente los efectos de C5a a través del receptor C5a (C5aR, también llamado CD88), incluido el bloqueo de la quimioatracción y activación de los neutrófilos. El estudio ADVOCATE es un ensayo clínico fase 3 que compara AVCP con un esquema de descenso de corticoides en pacientes con VAA tratados con inmunosupresores. El objetivo es evaluar si AVCP puede reemplazar un régimen de reducción gradual de glucocorticoides en el tratamiento de la VAA.

Para ello se aleatorizaron 1:1 a 311 pacientes a recibir una dosis oral de 30 mg cada 12 horas de AVCP + corticoides o placebo más corticoides durante 52 semanas, junto con el tratamiento inmunosupresor habitual (ciclofosfamida intravenosa, oral, o rituximab). Para entrar en el ensayo, durante el período de selección, la dosis de prednisona tenía que reducirse a 20 mg diarios o menos.

Los objetivos principales fueron la remisión clínica en la semana 26 definida como un BVAS=0 sin recibir corticoides antes de la semana 26, y remisión sostenida como remisión en las semanas 26 y 52 sin recibir corticoides durante 4 semanas antes de la semana 52. No se consideró remisión sostenida si tenían remisión en semana 26 pero una recaída a partir de entonces. La recaída fue definida como un retorno de la actividad de vasculitis en al menos 1 ítem mayor o 3 menores del BVAS. Se incluyeron varios objetivos secundarios relacionados con los efectos adversos de los corticoides y escalas de calidad de vida.

La remisión en la semana 26 se observó en 120/166 pacientes (72,3%) que recibieron AVCP y en 115/164 (70,1%) de los que recibieron prednisona, siendo significativo para no inferioridad y no significativo para superioridad. La remisión sostenida a la semana 52 se observó en 109/166 (65,7%) de los que recibieron AVCP y en 90/164 (54,9%) de los que recibieron prednisona, siendo significativo para no inferioridad y también para superioridad. Se describieron efectos adversos graves en 37,3% de los que recibieron AVCP y en 39% de los que recibieron prednisona. Los autores concluyen que en VAA, AVCP no fue inferior ni superior a prednisona para la remisión en la semana 26, pero fue superior a prednisona para la remisión sostenida a la semana 52.

Comentarios

La verdad es que nos hemos quedado un poco decepcionados tras la lectura del ensayo clínico. Pensábamos que AVCP podría ser una nueva arma terapéutica para los pacientes con VAA pero aquí lo que parece que es sólo un mero mínimo ahorrador de corticoides. Habrá que esperar a tener más estudios para posicionarse y ver si ponemos avacopan o “habas con pan” a nuestros pacientes.

VALOR DE LA PET-TC EN LA MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO EN VASCULITIS DE GRANDES VASOS: MENOS DÁ UNA PIEDRA

van der Geest KSM, Treglia G, Gludemans AWJM, et al. 2021. Our J Nucl Med Mol Imaging. doi: 10.1007/s00259-021-05362-8.

Revisión sistemática y metanálisis que resume la evidencia del valor de la 18F-FDG PET/TC (PET/TC) en la monitorización del tratamiento en las vasculitis de grandes vasos (VGV). Se realizó una búsqueda en PubMed, MEDLINE y Cochrane hasta octubre 2020 para pacientes con VGV (arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu y aortitis aislada no infecciosa) tratados, que se realizaron PET/TC.

Se incluyeron 8 estudios para el metanálisis de los 21 incluidos en la revisión. En los estudios longitudinales, la captación de 18F-FDG arterial disminuyó tras la remisión clínica. Sin embargo, la elevada heterogeneidad (estadística I² del 94%) impidió el metanálisis de la proporción de pacientes en los que la gammagrafía se normalizó durante la remisión clínica. El metanálisis de los estudios transversales mostró que la captación de 18F-FDG es mayor durante la enfermedad clínicamente activa que durante la remisión clínica y que la PET/TC puede detectar la enfermedad recidivante/refractaría con una sensibilidad conjunta del 77% (IC del 95%:57-90%) y una especificidad del 71% (IC del 95%:47-87%). También se observó una importante heterogeneidad en los aspectos clínicos, de imagen, estadio de la enfermedad, tratamientos administrados e interpretación de la captación de la 18F-FDG. Si bien la mayoría de los estudios indican que la captación de 18F-FDG mejora tras la remisión clínica, queda por aclarar hasta qué punto se normaliza completamente. Por tanto, tiene una precisión diagnóstica moderada para discriminar entre actividad y remisión, y sigue siendo fundamental su interpretación en consonancia con la respuesta clínica y analítica. Además, se resaltan las ventajas de la exploración: obtención de una imagen corporal (incluyendo la evaluación de las arterias temporales), evaluación de la polimialgia reumática, proporcionar información complementaria para otros métodos de imagen y la ausencia de contraste intravenoso, frente a su alto coste y exposición a la radiación.

A pesar de sus limitaciones, los autores concluyen que el tratamiento de las VGV conlleva una reducción de la captación arterial de 18F-FDG durante la remisión clínica, atribuyendo a la PET/TC una precisión moderada para detectar actividad. Consideran que puede ayudar en el seguimiento, siempre que nos apoyemos en la clínica y

el laboratorio, y hacen hincapié en seguir las recomendaciones de procedimiento para la 18F-FDG PET/TC en las VGV

Comentarios

Sabemos que el seguimiento de la actividad de la enfermedad en pacientes con VGV puede ser un reto. Por esto consideramos que, si bien los autores recomiendan precaución a la hora de interpretar los resultados de este estudio, los datos aportan su grano de arena en la práctica diaria, de la mano, como siempre, de la sintomatología del paciente y los hallazgos del laboratorio. Esperemos que estudios mejor diseñados, más homogéneos y basados en las recomendaciones que nos dan los autores, junto con un número mayor de muestra, nos aclaren la duda que no queda resuelta en éste.

COMPLICACIONES DERMATOLÓGICAS DE LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

Prieto-Peña D, Castañeda S, Atienza-Mateo B, Blanco R, González-Gay MÁ. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2021 Mar 25;14:303-312. doi: 10.2147/CCID.S284795. eCollection 2021.

Las manifestaciones cutáneas son infrecuentes en la arteritis de células gigantes (ACG) y rara vez son la forma de presentación. Artículo de revisión en el que los autores describen dichas manifestaciones:

1. Isquémicas: son las más frecuentes y consecuencia del retraso diagnóstico y terapéutico.
 - A. Necrosis del cuero cabelludo. Localizada o con afectación de grandes áreas que impliquen todo el cuero cabelludo, resultado de la afectación de las arterias temporales, frontales, retroauriculares y occipitales. Se considera un marcador de gravedad y mal pronóstico, asociado a altas tasas de pérdida visual (hasta 31,5%) y

mortalidad (hasta 38%), si bien la administración de dosis elevadas de glucocorticoides (GC) puede frenar su progresión, siendo la rara la recurrencia. En caso contrario, se precisa cirugía, a veces con injerto.

- B. Necrosis de la lengua. La ACG puede causar glositis hasta 10% de los pacientes. La necrosis suele producirse en los 2/3 anteriores, por oclusión de la arterial lingual. También se considera un marcador de mal pronóstico, asociado a tasas de pérdida visual de hasta el 38%, rara vez autoamputación, y puede ser concomitante con necrosis del cuello cabelludo y labial. La mayoría responden a altas dosis de GC y los casos refractarios precisan inmunosupresores o biológicos.

C. Necrosis labial.

2. Nódulos y lesiones tipo paniculitis: precisan biopsia para excluir otras entidades.
 - a. Nódulos cutáneos. Son frecuentes en la superficie de las arterias temporales, pero rara en otras localizaciones. Ojo con los nódulos en arterias extracraneales que pueden simular otras patologías.
 - b. Lesiones similares a un eritema nudoso. Principalmente en pacientes con afectación de vasos extracraneales.
3. Lesiones asociadas a ACG (no causadas directamente)
 - a. Granuloma anular generalizado. Su asociación es anecdótica: en 4/5 casos descritos el granuloma precedió a la ACG. Responde favorablemente a los GC.
 - b. Carcinoma basocelular

No existe evidencia de aumento de malignidad en ACG. Sin embargo, se han notificado algunos casos de cáncer de piel no melanoma. Dado que tanto la ACG como este tumor aparecen con mayor frecuencia en pacien-

tes de edad avanzada, es importante realizar una exploración física cuidadosa y preguntar por los síntomas que sugieren ACG en los casos atípicos que presentan lesiones cutáneas en las zonas temporales.

Comentarios

Excelente y práctica revisión sobre las lesiones de la piel, que si bien son raras, deben alertarnos en el diagnóstico de una ACG de presentación atípica, para evitar un mayor retraso diagnóstico, consecuencias peores e iniciar su tratamiento.

VASCULITIS Y ARTERIOESCLEROSIS: NO ES VASCULITIS TODO LO QUE RELUCE

Nienhuis PH, van Praagh GD, Glaudemans AWJM, et al. *J Pers Med*. 2021;11(3):236.

En los últimos años las pruebas de imagen se han convertido en una herramienta fundamental en el diagnóstico de las vasculitis de grandes vasos (VGV), en especial para la arteritis de células gigantes. Ésta afecta a pacientes de edad avanzada, con alta carga de enfermedad arterioesclerótica (AE), muchas veces parcheada. A veces distinguir entre ambas es muy difícil, siendo muy importante ya que pueden derivarse actitudes terapéuticas diferentes. El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia actual de las técnicas de imagen para distinguir la VGV de la AE.

Con respecto al signo del halo en la ecografía hay 3 estudios que indican su presencia en pacientes con AE, uno de ellos con evidencia histológica en la biopsia de la arteria temporal. De cualquier forma, los pacientes tenían alta sospecha de arteritis de células gigantes y es posible que la biopsia pudiera haber tenido falsos negativos.

Otro estudio realizado en Estados Unidos en pacientes con AE mostró que el engrosamiento de las paredes de la arteria carótida se correlacionó con el de las paredes de la arteria temporal, imitando el signo del halo.

Respecto al PET-TC es un método probado para medir la inflamación vascular tanto en placas de AE como en VGV. La presencia de captación en pacientes con AE obviamente disminuye la especificidad de FDG-PET para diagnosticar VGV. Cuando se utiliza junto con la TC, se puede utilizar una superposición de calcificación y captación para una mejor identificación de la AE. La captación en PET es más evidente en las primeras fases de la aterosclerosis y disminuye cuando la placa está calcificada. Por tanto, la distinción entre placas de AE no calcificadas y VGV puede ser un auténtico desafío.

Una forma de discriminar entre AE y VGV es valorar el patrón y la intensidad de captación de FDG. Usando una captación difusa como criterio de diagnóstico disminuye el número de falsos positivos, ya que la AE típicamente tiene una captación focal o “en parches”. Por otro lado, la intensidad de captación es mayor en las VGV que en la AE, de tal forma que usar un umbral de captación más alto que el del hígado resulta en menos falsos positivos. Además, las

mediciones semicuantitativas como el SUV_{máx} fueron más altas en los pacientes con VGV, pero sin un umbral claro de corte. Otro aspecto a tener en cuenta en PET-TC es la localización de la captación, siendo la AE más común en la aorta abdominal y las arterias iliofemorales. Las puntuaciones acumuladas de captación de FDG, que utilizan la suma de las puntuaciones de captación de múltiples arterias, pueden ayudar también a diferenciarlas.

Los autores concluyen que la AE puede imitar los hallazgos de la ecografía y PET-TC de la VGV, siendo a veces muy difícil diferenciarlas, lo que reduce la precisión diagnóstica de estos métodos de imagen utilizados con frecuencia. El patrón de captación difusa y de alta intensidad en PET-TC es el que tiene la mayor especificidad.

Comentarios

Nos ha gustado mucho la revisión de los autores porque es un problema al que cada vez más nos vamos a tener que enfrentar en la práctica clínica diaria, y nos hace recordar que “no es vasculitis todo lo que reluce”.

DERMATOLOGÍA



David Moyano Bueno
Francisco De la Torre Gomar
Ricardo Ruiz Villaverde

Servicio Dermatología. Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

BELIMUMAB EN LUPUS CUTÁNEO REFRACTARIO

Bosch-Amate X, Morgado-Carrasco D, Combalia A, et al. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2021;87:421-4.

El lupus eritematoso cutáneo (LEC) es un trastorno cutáneo autoinmune que puede estar aso-

ciado con el lupus eritematoso sistémico (LES). El tratamiento del LEC incluye fotoprotección, corticosteroides tópicos e inhibidores de la calcineurina, agentes sistémicos como antipalúdicos, retinoides, corticosteroides y otros inmunosupresores. Los casos refractarios y la intolerancia

a las terapias sistémicas de primera línea presentan situaciones desafiantes.

Belimumab es el primer fármaco aprobado específicamente para el lupus eritematoso sistémico en más de 50 años, con buena respuesta clínica. Sin embargo, la evidencia sobre su efectividad en el lupus eritematoso cutáneo no asociado con el lupus eritematoso sistémico es escasa. En este artículo se describe dos pacientes con lupus eritematoso cutáneo refractario que no cumplieron los criterios de lupus eritematoso sistémico y, al mismo tiempo, mostraron una excelente respuesta a belimumab.

Comentarios

Este artículo abre las puertas a una nueva arma terapéutica para aquellos pacientes con lupus cutáneo crónico que agotan todas las líneas de tratamiento. Si bien estos pacientes no solo presentan lesiones cutáneas de lupus, sino autoinmunidad positiva y otros criterios de lupus sistémico, la buena respuesta de las lesiones cutáneas en pacientes que no cumplen criterios de LES es una buena noticia.

ENFERMEDAD RELACIONADA CON IGG4 Y SÍNDROME DESTRUCTIVO DE LA LÍNEA MEDIA

M, Campochiaro C, Trimarchi M, et al. *Mod Rheumatol*. 2017 Jul;27(4):638-645. doi: 10.1080/14397595.2016.1227026. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27622319.

Recientemente se han incluido en el espectro de enfermedades relacionadas con IgG4 (ER-IgG4) una serie de lesiones destructivas y tumefactivas de las estructuras de la línea media. En este artículo examinan las características clínicas, serológicas, endoscópicas, radiológicas e histológicas que podrían ser de utilidad para

distinguir la ER-IgG4 de otras formas de afecciones inflamatorias con potencial de afectar el área nasosinusal y la cavidad oral.

Para ello estudian 11 pacientes consecutivos con lesiones erosivas y/o tumefactivas de las estructuras de la línea media. Todos los pacientes se sometieron a medición de IgG4 sérica, citometría de flujo para recuentos de plasmablastos circulantes, endoscopia nasal, estudios radiológicos y evaluación histológica de muestras de tejido. Los estudios histológicos incluyeron estudios de inmunotinción para evaluar el número de células plasmáticas IgG4 + / campo de gran aumento para el cálculo de la proporción de células plasmáticas IgG4 + / IgG +. De ellos cinco pacientes tenían granulomatosis con poliangeítis (GPA), tres tenían lesiones destructivas de la línea media inducidas por cocaína (CIMDL) y tres presentaban ER-IgG4. No encontraron hallazgos clínicos, endoscópicos o radiológicos específicos para ER-IgG4. El aumento de los niveles séricos de IgG4 y plasmablastos no fue específico para ER-IgG4. Más bien, los 11 pacientes tenían concentraciones elevadas de plasmablastos sanguíneos y varios pacientes con GPA y CIMDL tenían niveles elevados de IgG4 en suero. Sin embargo, se observó fibrosis estoriforme y una proporción de células plasmáticas IgG4 + / IgG + de 420% en el examen histológico solo en pacientes con ER-IgG4.

Comentarios

Este artículo muestra como única prueba útil en ER-IgG4, al menos aquellas cuya manifestación se basa en destrucción y edema de la línea media, la biopsia de las zonas afectadas y su estudio anatomopatológico. En aquellas personas en las que se establezca dudas diagnósticas, especialmente en paciente con antecedentes de consumo de cocaína, la biopsia cutánea es esencial.

TRATAMIENTO DEL PÉFIGO BULOSO EN PERSONAS MAYORES DE 80 AÑOS

Oren-Shabtai, M., Kremer, N., Lapidath, M. et al. *Drugs Aging* 38, 125–136 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40266-020-00823-5>

El penfigoide ampolloso (PA) afecta comúnmente a los adultos mayores y tiene un efecto perjudicial tanto en la calidad de vida como en la longevidad. Los corticoides sistémicos, el pilar de la terapia, pueden causar efectos adversos importantes, especialmente en pacientes de edad avanzada. Por tanto, se buscan opciones terapéuticas más seguras.

El objetivo de este artículo fue revisar sistemáticamente la evidencia publicada sobre la eficacia y seguridad de diferentes modalidades de tratamiento para el PA en pacientes mayores.

Para ello se realizó una revisión sistemática de todas las publicaciones hasta mayo de 2020 evaluando la eficacia y seguridad de los tratamientos con PA en pacientes mayores de 80 años.

Los corticoides tópicos tuvieron la tasa de respuesta completa más alta (55%) con un perfil de efectos secundarios bajo. Los biológicos (omalizumab y rituximab) fueron efectivos para lograr la remisión completa con la terapia mínima (29%) sin recurrencia, aunque el rituximab se asoció con una tasa de mortalidad relativamente alta (29%).

Los datos actuales sugieren que los corticoides tópicos son efectivos y seguros y deben seguir siendo la primera línea de tratamiento para el PA en adultos mayores. Los agentes biológicos son efectivos pero requieren una meticulosa selección de pacientes debido a la tasa de mortalidad relativamente alta asociada con rituximab.

Comentarios

Los pacientes mayores de 80 años, la mayoría de ellos con muchas comorbilidades, suelen ser un reto a la hora de iniciar tratamiento eficaz y seguro en nuestras consultas.

Este estudio sugiere que los corticoides tópicos (CtT) siguen siendo el fármaco de elección para los pacientes mayores con PA con una enfermedad limitada. Se podrían asociar antibióticos sistémicos a los CtT como tratamiento de segunda línea para intensificar la respuesta clínica sin poner en peligro al paciente.

En pacientes mayores con una enfermedad generalizada, la aplicación de CtT potente en todo el

cuerpo dos veces al día parece ser la primera línea de tratamiento, siendo los corticoides sistémicos (CtS) la segunda línea. Después de la remisión clínica, la dosis de CtS puede reducirse gradualmente, asociando ahorradores de corticosteroides si falla la reducción progresiva del SCS. Los antime-tabolitos se asocian con una alta incidencia de efectos secundarios (principalmente hematológicos), por lo que deben considerarse solo

como un tratamiento de tercera línea, después del SCS y el omalizumab. La combinación de tres o más modalidades, debido a sus importantes efectos secundarios, pueden reservarse como tratamiento de cuarta línea para la enfermedad resistente generalizada. A pesar de que la revisión incluía varios estudios, concluye que es necesario más estudios para determinar la escala terapéutica exacta para estos pacientes mayores.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



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

¹ Grupo de Investigación CTS-279, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

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

MIOSITIS ESPORÁDICA POR CUERPOS DE INCLUSIÓN EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN

Chung SH, Bent EI, Weiss MD et al. Clin Rheumatol 2021 Apr 21. doi: 10.1007/s10067-021-05740-5. Pendiente de publicación.

En esta ocasión vamos a enfocar el conjunto de nuestros comentarios a una asociación por la que existe en la actualidad un creciente interés: la establecida entre miositis y síndrome de Sjögren.

El objetivo que persiguen los autores de este primer trabajo, pertenecientes a las divisiones de Reumatología y de Enfermedades Neuromusculares de la Universidad de Washington (Seattle), es valorar las características de los pa-

cientes afectados por miositis por cuerpos de inclusión esporádica (sIBM) en asociación con síndrome de Sjögren primario (SSp) en un grupo en que coexistía la positividad de anticuerpos anti-SSA con el diagnóstico de dicha miopatía. Entre enero de 2006 y junio de 2019 se detectaron tan sólo 10 pacientes con dichas características, lo que representa un 1% del total de 1.068 pacientes con sIBM, frecuencia similar a las observadas en otras series de pacientes con esta rara combinación.

Se revisaron las características clínicas, analíticas, inmunológicas, electromiográficas (8/10), de RM (6/10) y de la biopsia muscular (9/10), para los casos identificados. Ocho pacientes (80%) se diagnosticaron de SSp/sIBM. Los dos restan-

tes fueron positivos para anticuerpos anti-SSA sin otras características de SSp. Los datos de la biopsia muscular se analizan cuidadosamente en el trabajo. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas de debilidad muscular hasta el diagnóstico concreto de sIBM fue extremadamente largo (5,4 años; rango 1-15 años). En todos los pacientes se establecieron diagnósticos alternativos erróneos, por sus síntomas miopáticos, antes de la identificación correcta de sIBM: polimiositis (n = 4), miopatía del síndrome de Sjögren (n = 3), dermatomiositis (n = 1) y miopatía inflamatoria inespecífica (n = 2). El anticuerpo NT5c1A (en subsiguientes comentarios analizaremos más extensamente su significado) fue positivo en 7 de los 8 pacientes analizados. En ninguno de 7 pacientes,

que fueron sometidos a tratamiento inmunosupresor, con una media de 3 agentes (prednisona, micofenolato, metotrexato, rituximab, IgIV, hidroxicloroquina y ciclosporina) antes del diagnóstico definitivo de sIBM, se comprobó una respuesta significativamente persistente. Una vez establecido el diagnóstico correcto, dicho tratamiento se redujo drásticamente y se mantuvo sólo en 4 (generalmente metotrexato y / o prednisona en dosis bajas) para tratar la afectación coexistente como artritis inflamatoria o erupción cutánea.

Comentarios

Los autores del trabajo hacen una descripción detallada de las características clínicas e histológicas de los pacientes con la rara asociación de sIBM y SSp. Es muy importante tener en cuenta la posibilidad de este diagnóstico ya que es muy frecuente que la miopatía de estos pacientes se diagnostique y trate erróneamente (dada la ineficacia en ellos, y los posibles perjuicios que les acarreen) con inmunosupresores. Consideran que la positividad de anticuerpos anti-NT5c1A es de gran importancia en la identificación de este proceso ya que su frecuencia (cerca del 90% en el presente trabajo; frecuencia mucho más elevada que la que se observa en el sIBM [37%] aislado) y que, por ello, es muy recomendable que, en todo paciente con SSp en que se adviertan rasgos de miopatía, se realice una determinación de dicho anticuerpo. Aunque hay que tener en cuenta que la especificidad de dicho marcador no es absoluta: se ha detectado en un 10% de pacientes con SSp, sin asociación con síntomas musculares. Un aspecto negativo del trabajo es la inconsistencia, en él, del diagnóstico de SSp, ya que no se valoraron criterios objetivos (biopsia de glándula, tinción ocular, prueba de Schirmer o medida del flujo salivar) pruebas que pueden obviarse en el terreno asistencial pero imprescindibles en investigación.

MÁS ACERCA DEL VALOR DE LOS ANTICUERPOS ANTI-NT5C1A, EN SÍNDROME DE SJÖGREN, COMO MARCADORES DE MIOSITIS

Levy D, Nespola B, Giannini M et al. *Rheumatology*, keab423, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab423>; pendiente de publicación.

Extenso trabajo realizado por varias instituciones francesas con ocasión de que se ha registrado una prevalencia relativamente alta de miositis por cuerpos de inclusión (IBM) en pacientes con síndrome de Sjögren (SS) que oscila entre 0,5 y 1 %. Por otra parte, se ha observado que la positividad de anticuerpos anti 5'-nucleotidasa 1A citosólica (anti cN1A, Mup44 ó NT5C1A) se comporta como marcador en pacientes con IBM y es también frecuente en pacientes con SS. El objetivo del trabajo es evaluar la importancia y características del SS y anti-cN1A en pacientes con miositis.

Analizaron los datos acumulativos de todos los pacientes con miositis, en todo su espectro, con y sin SS (criterios ACR / EULAR, para ambas entidades) en un solo centro (cohorte de miositis de Estrasburgo); incluyeron 99 con una mediana de seguimiento de 6 años [rango 1,0-37,5] y se realizó una valoración extensísima de la frecuencia de numerosos autoanticuerpos (ver en el trabajo original) Los 34 pacientes con miositis y con SS (miositis / SS +) se compararon con los 65 pacientes con miositis sin SS (miositis / SS-). IBM fue la variante de miositis (24%) más frecuente de los pacientes con miositis / SS + frente al 6% del grupo de miositis / SS- (p = 0,020). Ninguno de los pacientes con IBM respondió tratamiento inmunosupresor, tanto si tenían SS como si no. Los autoanticuerpos específicos relacionados de miositis tendían a ser menos prevalentes en miositis / SS + pero, en ellos, el anti-cN1A fue más frecuente (38% vs 6%, p = 0,0005), independientemente de la mayor prevalencia de IBM en este grupo (valor de p multivariado: 0,02). La especificidad del anticuerpo anti-cN1A para IBM

fue 0,96 [IC del 95%, 0,87–0,99] en el grupo de miositis SS- pero cayó a 0,70 [IC del 95%, 0,48–0,85] en el grupo de miositis SS / +.

Comentarios

Los autores concluyen que en pacientes con miositis, el SS se asocia frecuentemente con miositis y, más especialmente, con la variante IBM, así como con la positividad de anticuerpos anti-cN1A, aunque, esta última asociación, es independientemente del diagnóstico de IBM. Como consecuencia, al contrario de lo que comunicaban Chung et al en el trabajo comentado más arriba, el anti-cN1A, en este estudio, tiene una especificidad limitada para IBM en pacientes con miositis y SS por lo que sería poco discriminante en cuanto al tipo de miositis. Realmente los dos trabajos no son totalmente comparables ya que los pacientes objeto de este estudio integran todo el espectro de miositis mientras que, en el otro, son exclusivamente de la variante IBM.

REFINANDO EL CONCEPTO DE ASOCIACION DE MIOSITIS CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO. DATOS DE LA COHORTE ASSESS

Felten R, Giannini M, Nespola B et al. *Rheumatology* 2021;60:675–681. doi:10.1093/rheumatology/keaa257

Y UN NUEVO INTERROGANTE: ¿QUÉ PAPEL JUEGAN LOS GENES?

Zervou MI, Goulielmos GM. Comment on: Refining myositis associated with primary Sjögren's syndrome: data from the prospective cohort ASSESS. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 May 19;keab455. doi: 10.1093/rheumatology/keab455; pendiente de publicación.

En el primero de estos dos trabajos, participan varios de los autores que firman el anteriormente comentado aunque, en esta ocasión, se trata de un estudio prospectivo multicéntrico amplio de varias institucio-

nes francesas, cuyo objetivo es un intento de establecer con precisión la prevalencia, las características clínicas, la evolución, la puntuación comunicada por los pacientes y la respuesta al tratamiento de la miositis asociada al síndrome de Sjögren primario (SSp) en una cohorte de 395 (Assessment of Systemic Signs and Evolution in Sjögren's Syndrome [ASSESS]) con un seguimiento de 60 meses. La miositis se sospechó en 38 pacientes con SSp y se confirmó tan sólo en 4 [1,0% (IC del 95%: 0,40, 2,6)]. Los pacientes con miositis sospechada pero no confirmada tuvieron una mayor puntuación ESSPRI (EULAR Sjögren's Syndrome Patient Related Index) y afectación articular y nerviosa periférica más frecuente que el resto. Por otra parte, la duración de la enfermedad en el momento de la inclusión en el estudio, en pacientes con miositis confirmada, fue 3 veces mayor que en aquellos sin miositis. Dos de los cuatro pacientes con miositis (0,5% de toda la serie estudiada) cumplían los criterios para IBM esporádica (sIBM) y, a pesar de recibir tres o más líneas de tratamiento, no mostraron mejoría muscular, lo que apoyó aún más el diagnóstico de sIBM. Los otros dos pacientes no presentaban características de propias de ningún subtipo de miositis, por lo que se les consideró afectados de SSp "puro". La combinación de esteroides más MTX fue eficaz para lograr la remisión en estos últimos. Sólo en uno de los pacientes con IBM fueron positivos los anticuerpos anti-cN1A; curiosamente en ninguno de los pacientes con afectación muscular fue positivo ninguno de los otros anticuerpos específicos de miositis.

Comentarios

No hay mucha diferencia con respecto a lo que aportan los trabajos comentados anteriormente. Al igual que en ellos, concluyen los autores de este que la asociación IBM/SSp posee características propias y que la miositis, aunque sospechada con frecuencia, ocurre sólo en el 1% de los pacientes con SSp. Especialmente, cuando hay resistencia

al tratamiento inmunosupresor, se debe considerar la IBM esporádica como una complicación tardía de esta enfermedad, inusualmente frecuente (cuando consideramos todo el espectro de las miositis) en los pacientes con SSp. Este trabajo, de Felten et al, ha originado un interesante comentario por parte de Zervou y Goulielmos, investigadores de la Universidad de Creta. Opinan que la creciente evidencia en los últimos años respalda una contribución genética común en la susceptibilidad para ambas enfermedades (miositis y SSp), si bien teniendo en cuenta que la mayoría de variantes genéticas ejercen un efecto débil o moderado, ello implica un papel adicional para los factores ambientales tales como los virus, hormonas y estrés en su patogenia. Tras

hacer una amplia revisión de los distintos genes (recomendamos la lectura completa del trabajo) en los que se ha comprobado relación con uno y otro proceso, concluyen que existen evidencias de un trasfondo genético compartido con respecto a la co-ocurrencia de estas condiciones, lo que demuestra claros vínculos genéticos entre pSS y miositis. Como consecuencia, las vías compartidas inducidas por genes comunes pueden causar una disregulación inmunitaria común en ambas enfermedades. Dada la heterogeneidad de ambos procesos sería muy importante el reconocimiento de biomarcadores genéticos con el fin de identificar subgrupos de pacientes y así facilitar el seguimiento, el pronóstico y el tratamiento de forma personalizada.

NEFROLOGÍA



Adoración Martín Gómez ¹
Francisco Roca Oporto ¹
Ana Ávila Bernabéu ²

¹ Hospital de Poniente. El Ejido Almería.

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

COMORBILIDADES Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON VASCULITIS ANCA

Mercuzot C, Letertre S, Daien CI et al. *Autoimmunity reviews* 2021;20:102708.

La mortalidad de la Vasculitis ANCA (VAA) ha mejorado notablemente en las últimas décadas, pasando de ser la actividad de la propia enfermedad la primera causa de muerte a las infecciones o enfermedad cardiovascular. Este aumento de

supervivencia condiciona la transformación de enfermedad aguda a crónica en la que se suman las recaídas con daño crónico. Esta revisión sistemática se centra en las comorbilidades sobretodo las de causa cardiovascular y su influencia en la calidad de vida del paciente. Analizan cualitativamente 103 publicaciones desde 2001 pero sin estudiar estas variables como principales, la mayoría de naturaleza retrospectiva, 3 prospectivos, 7 ECA y 2 meta-análisis.

Sobre la **enfermedad cardiovascular**, globalmente la encuentran aumentada con respecto a la población general entre un 1.65 y 3.15 más. La incidencia de la coronariopatía a los 1, 5 y 10 años la sitúan entre 0.4-2%, 3-8% y 5.4-12% respectivamente, y de la Enfermedad cerebrovascular entre un 0.96-2%, 3.3.3 y 5-11% respectivamente. La Enfermedad Vascul Periférica es escasamente estudiada. La causalidad atribuida según diferentes estudios de forma no siempre coincidente es a la inflamación vascular y trombosis ocasionada por la propia vasculitis y su tratamiento sobretodo con esteroides y ciclofosfamida, y la mayor prevalencia de factores de riesgo vascular clásicos y su posible infratratamiento. Con respecto a estos, la diabetes es de 2 a 10 veces más frecuente que en la población general, la hipertensión varía entre

un 9-83% según el origen del trabajo sea nefrológico o no, acusando a los corticoides y a la insuficiencia renal como mediadores. La Dislipemia, el sobrepeso y el síndrome metabólico parecen también importantes pero escasamente descritos. También describen la importancia de la obesidad y la patología tiroidea y bronquiectasias con posible bidireccionalidad ambas con la vasculitis ANCA.

Sobre los **eventos tromboembólicos**, en esta revisión informan de un riesgo entre 4-5.2 veces mayor a la población general, más frecuentes en fase aguda por lo que plantean la discusión de anticoagulación en esta fase.

Sobre los **factores psicosociales**, las escalas muestran consistencia en peor Calidad de Vida en los pacientes con VAA, relacionada con la Fatiga (68-74.% prevalencia), la De-

presión (15-64%) y la Ansiedad (29-43%), en la mayoría de los estudios no relacionada con las escalas BVAS ni VDI. El desempleo también es frecuente en esta población (26-43%).

Comentarios

Desde **AADEA** hemos elaborado un trabajo muticéntrico y multidisciplinario sobre la Enfermedad Cardiovascular en 220 pacientes con VAA, en el que objetivamos que la hipertensión y la función renal además de la edad condicionan la morbimortalidad cardiovascular (pendiente de publicación <https://aadea.es/estudio-colaborativo-aadea-y-sahta-riesgo-vascular-en-pacientes-con-vasculitis-anca>). Coincidimos por ello también con los autores en el necesario el cribado y la prevención primaria y secundaria del riesgo vascular en esta población.

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.

MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Huang H, Xie W, Geng Y, et al.
Rheumatology (Oxford). 2021
Apr 20;keab364. doi: 10.1093/
rheumatology/keab364.

El objetivo de esta revisión sistemática y metaanálisis fue evaluar

y ayudar a esclarecer si los pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSp) presentan un riesgo de muerte incrementado con respecto a la población general, así como describir posibles factores de riesgo asociados a una mayor mortalidad en este grupo de pacientes. Para ello, se tuvieron en cuenta todos aquellos estudios de seguimiento con análisis de causas de mortalidad en pacientes con SSp publicados

en Pubmed, EMBASE o la Biblioteca Cochrane hasta octubre de 2020 (14 en total, mayoritariamente de origen europeo). Ello se tradujo en 14584 pacientes con SSp reclutados, predominantemente mujeres y con una edad media de 51-62 años. En ellos, la tasa estandarizada de mortalidad resultó 1.46 veces superior en comparación con la de la población general; además, en el análisis por subgrupos, el riesgo

de mortalidad resultó significativamente mayor en los países europeos (x 1.55), en los estudios retrospectivos (x 1.50) y en estudios con periodos de seguimiento superiores a 8 años (x 1.55). Los principales factores de riesgo asociados a una mayor mortalidad en este grupo de pacientes fueron la edad, el sexo masculino y la presencia de vasculitis, crioglobulinemia, enfermedad pulmonar intersticial, complemento disminuido o positividad del anti-La/SSB. Por último, las principales causas de mortalidad resultaron ser las enfermedades cardiovasculares, las neoplasias (fundamentalmente linfomas) y las infecciones.

Comentarios

Pese a disponer de métodos diagnósticos más precisos y tratamientos más eficaces, es bien conocido que ciertas enfermedades autoinmunes sistémicas, (tales como el lupus eritematoso sistémico o las miopatías inflamatorias), siguen conllevando un significativo incremento de la mortalidad, el cual, frecuentemente es atribuible al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, neoplasias o infecciones. Sin embargo, la reducción de la supervivencia en pacientes con SSp permanecía como un tema controvertido y no aclarado, quizá sustentado bajo la perspectiva de la aparente benignidad de esta enfermedad y que sus manifestaciones clínicas se limiten con frecuencia a las derivadas del síndrome seco. Tras esta revisión y metaanálisis, se pone de manifiesto la importancia de realizar un estrecho seguimiento de nuestros pacientes con SSp con el objetivo de identificar factores de mal pronóstico (tales como la vasculitis o la afectación pulmonar) y, de esta forma, realizar un diagnóstico precoz de posibles complicaciones y mejorar así la supervivencia de esta enfermedad.

EFICACIA DEL BELIMUMAB EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Noelia Álvarez-Rivas, Hye Sang-Park, Petra Díaz del Campo et al.
Reumatol Clin (Engl Ed) 2021;17:170-174. doi: 10.1016/j.reuma.2020.03.003.
Epub 2020 May 22.

Actualmente hay pocas opciones terapéuticas disponibles para esta enfermedad. Los pacientes con SSp muestran una mayor expresión del factor de activación de células B de citocinas (BAAF) en suero y glándulas salivales. Este factor estimula a las células B, cuyos niveles séricos se asocian con actividad de la enfermedad y complicaciones linfoproliferativas. El belimumab inhibe el BAAF, por lo que podría ser eficaz para mejorar la sintomatología. El objetivo de este revisión fue evaluar la eficacia y seguridad del belimumab en pacientes con SSp. Para ello realizaron una revisión sistemática de la literatura para identificar todas las publicaciones, realizando búsquedas en los artículos publicados entre 2004 y 2017 en el MEDLINE, EMBASE o Cochrane. Finalmente, tras aplicar los criterios de inclusión/exclusión, se incluyeron 3 artículos (Mariette y col; De vita et al; Quartuccio et al) que además informaron de resultados diferentes del mismo estudio (estudio BELISS de etiqueta abierta en fase II). Este estudio incluyó a 28 pacientes, todas mujeres, con edad media de 49.5 años y una duración media de la enfermedad de 5.7 años. De estos pacientes, el 71.4% presentaron complicaciones sistémicas, 6.7% linfoma y 10.3% crioglobulinemia. En la semana 28 se consideró que el 60% de los pacientes eran respondedores y en el 86.7% persistió la respuesta en la semana 52. El estudio de Mariette y col informaron de disminución de la sequedad EVA en el 37% de los pacientes, pero no hubo cambios significativos en la prueba de Schirmer, flujo salival completo no

estimulado o en la puntuación de la biopsia de glándulas salivales. Los pacientes también presentaron mejoría en la puntuación EVA de fatiga y dolor pero no de forma significativa. La puntuación media de la actividad de la enfermedad, medida por ESSDAI, disminuyó significativamente. Quartuccio y col informaron, un año después de la finalización de belimumab, de un aumento en la puntuación ESSDAI. Mariette y col demostraron una mejora en la inflamación de la parótida no maligna en el 76.9%, pero empeoró después de la finalización del belimumab. También se demostró una reducción significativa de los niveles de inmunoglobulinas y de cadenas ligeras libres, así como del número medio de células B y de los niveles de FR. La crioglobulinemia desapareció completamente. Los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea y neutropenia leve transitoria. Se informó de un efecto adverso grave (meningitis por neumococo). Se describieron 17 infecciones, siendo las más frecuentes las infecciones del tracto respiratorio superior seguidas de las infecciones urinarias y la gastroenteritis. Una paciente desarrolló cáncer de mama 3 meses después de la última infusión. 1 paciente desarrolló esclerodermia progresiva durante el seguimiento. No se produjeron reacciones a la infusión.

Comentarios

No hay suficiente evidencia para evaluar la eficacia del belimumab en pacientes con SSp. Aun así, la escasa evidencia informa de una mejoría significativa moderada tanto en síntomas subjetivos como en parámetros objetivos, lo que sería interesante para modificar los factores de riesgo de desarrollo de linfoma en pacientes con SSp. Además debido a la heterogeneidad del SSp, es difícil identificar qué pacientes se beneficiarían del tratamiento. Se ha comenzado un ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, pero aún no se dispone de los resultados.

INFLAMACIÓN OCULAR



Encarnación Jiménez Rodríguez

Paloma Rivera de Zea

Carmen Alba Linero

Servicio de Oftalmología.

Hospital Clínico Universitario

Virgen de la Victoria. Málaga.

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS Y UVEÍTIS

Y. Shapira, Y Ben-Arie-Weintrob, B Gilburd, et al. *Eur J Ophthalmol.* 2020 Noviembre 4;1120672120968729. doi: 10.1177/1120672120968729.

El objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia de un espectro de auto anticuerpos en pacientes adultos con uveítis no infecciosa, y compararlo con controles sanos. En total se incluyeron 63 adultos diagnosticados de uveítis no infecciosa, y 78 adultos sanos. Se estudió la presencia en suero de anticuerpos anticardiolipina, anti-B2-glicoproteína I, antifosfatidilserina/protrombina (aPS/ PT), antinucleares (ANA), antinucleosoma, y anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Sólo los anticuerpos antifosfolípidos resultaron ser más prevalentes en el suero de los pacientes diagnosticados de uveítis que en el grupo control. De los 13 pacientes con uveítis que fueron positivos a alguno de los anticuerpos antifosfolípido testado, 10 presentaban uveítis activa, 8 de ellos uveítis anterior, 7 unilateral, y 9 idiopática. La presencia de anticuerpos antifosfolípido fue significativamente mayor entre los pacientes con uveítis y alguna enfermedad sistémica concomitante inmu-

nomediada (33%), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (17,3% en los pacientes con uveítis idiopática). Un 13,3% de los pacientes con uveítis asociada a HLA-B27 presentaron anticuerpos antifosfolípidos, comparado con un 22,9% de los pacientes con uveítis no asociada a HLA-B27.

En las últimas décadas los anticuerpos antifosfolípidos se han relacionado con varias manifestaciones no consideradas dentro de los criterios del síndrome antifosfolípido y de las colagenopatías, así como con algunas infecciones, el uso de ciertos fármacos y en pacientes asintomáticos.

La patogenia de la uveítis se considera polifactorial, y podría sugerirse que los anticuerpos antifosfolípidos podrían jugar un papel aún no identificado dentro de ella. La experiencia demuestra que estos anticuerpos no se relacionan exclusivamente con fenómenos trombóticos, sino también neurológicos (corea, mielitis, migraña, disfunción cognitiva, epilepsia...), hematológicos (trombocitopenia y anemia hemolítica), livedo reticulares, nefropatía y patología valvular cardíaca. Además, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos fue mayor (aunque no con una diferencia significativa) en pacien-

tes con uveítis asociada a alguna patología sistémica inmunomediada (enfermedad de Behçet, enfermedad de Crohn, sarcoidosis, psoriasis o PAN), lo que podría sugerir que los anticuerpos antifosfolípidos representan un epifenómeno inflamatorio en los pacientes con uveítis. A pesar de que en otros estudios realizados en pacientes con uveítis y criterios de síndrome antifosfolípido fue frecuente encontrar la afectación del segmento posterior del globo ocular, especialmente la retinopatía vasooclusiva, en este trabajo la mayoría de pacientes con anticuerpos antifosfolípidos presentaban uveítis anterior unilateral idiopática, lo que podría apoyar la idea de la “agresión inflamatoria” de estos anticuerpos.

De los tres anticuerpos antifosfolípidos, el más prevalente fue el aPS/ PT (11,1% de los pacientes diagnosticados de uveítis).

Comentarios

Las principales limitaciones de este trabajo son el pequeño número de pacientes que incluye, así como su diseño retrospectivo. Sin embargo, dados los resultados encontrados, sería interesante realizar más estudios que aclaren una posible relación entre uveítis y anticuerpos antifosfolípidos, así como la patogenia inflamatoria de éstos.

PEDIATRÍA



Marisol Camacho Lovillo
María José Lirola Cruz

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

EL TRATAMIENTO COMBINADO PRECOZ CON ETANERCEPT Y METOTREXATO EN AIJ ACORTA EL TIEMPO PARA ALCANZAR LA REMISIÓN DE LA ENFERMEDAD

Alexeeva E, Horneff G, Dvoryakovskaya T et al *Pediatric Rheumatology* (2021) 19:5.

Estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, placebo-control realizado en 7 centros de Rusia. Se incluyeron pacientes con AIJ poliarticular y al menos 4 articulaciones activas, entre 2 y 17 años, que no habían recibido FAMES en las 4 semanas previas. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir metotrexate (MTX) + etanercept (ET) o placebo + ETN. Si a las 12 semanas no habían alcanzado al menos una respuesta pedACR 30 pasaban al grupo de ET. A las 24 semanas aquellos que no habían alcanzado la inactividad de la enfermedad según criterios de Wallace pasaban también al tratamiento de rescate. El objetivo primario fue pedACR30 a las 12 semanas y los secundarios fueron, enfermedad inactiva a las 24 semanas y remisión de la enfermedad a las 48 semanas (definido por enfermedad inactiva durante al menos 24 semanas).

Se incluyeron 35 pacientes en el grupo de ET y 33 en el grupo placebo. A las 12 semanas, el 94% de pacientes del grupo de ET alcanzó pedACR30 y el 60% en el grupo placebo, siendo la diferencia estadísticamente

significativa ($p=0.001$). A las 24 semanas el 31 y el 33% de los pacientes en el grupo ET y el grupo placebo alcanzaron la inactividad de la enfermedad, y a las 48 semanas el 31 y 24% alcanzaron la remisión de la enfermedad. El tiempo medio para alcanzar la enfermedad inactiva fueron 24 semanas (14-32) en el grupo con ET y 32 semanas (24-40) en el grupo con MTX + placebo. Se recogieron 17% de efectos adversos en el grupo de ET y 33% en el de MTX solo. Ocurrieron 17 efectos adversos graves en el grupo de MTX y 23 en el grupo de ET + MTX.

Comentarios

Estudio de buena calidad, pero con pocos pacientes incluidos, que demuestra lo que ya podíamos intuir, que en aquellos pacientes en los que se inicia un tratamiento más agresivo de entrada, responden más rápidamente al tratamiento, sobre todo teniendo en cuenta que el inicio de acción de MTX es más lento que el de ET. Lo interesante sería saber que grupo de pacientes no van a tener una buena respuesta a MTX para poder iniciar en ellos precozmente un tratamiento con biterapia. Probablemente se beneficien de esta estrategia aquellos que al diagnóstico presentan una más larga evolución o secuelas. También sería interesante objetivar si esta estrategia permitiría una retirada más precoz de tratamientos a medio/largo plazo. Importante destacar que el grupo de biterapia no tuvo más efectos

adversos, lo cual apoyaría que muchos de estos efectos pueden deberse, en parte, a la enfermedad y la actividad de esta.

ESTUDIO DE “TRATAMIENTO POR OBJETIVO” PARA MEJORAR LOS RESULTADOS EN LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL POLIARTICULAR

Klein A, Minden K, Anton Hospach A et al. *Ann Rheum Dis* 2020;79:969–974.

La evolución y pronóstico de la artritis idiopática juvenil (AIJ) puede alterarse mediante un control temprano y exitoso de la enfermedad (ventana de oportunidades). El tratamiento por objetivos, “treat to target” (T2T) tiene como objetivo la monitorización de la enfermedad a intervalos definidos con objetivos de tratamiento predeterminados, estableciéndose los pasos a seguir en el caso de que no se alcancen estos objetivos.

Los autores presentan los datos de seis centros alemanes de reumatología pediátrica, donde se reclutaron 63 pacientes de entre 2 y 16 años de edad con AIJ poliarticular de inicio (duración de la enfermedad <12 meses), con puntuación basal de actividad de la enfermedad (JADAS10) mayor de 5,4 y en los que se establecieron los siguientes objetivos de tratamiento (T2T): mejora de la pun-

tuación del JADAS después de 3 meses, enfermedad aceptable a los 6 meses, actividad mínima de la enfermedad a los 9 meses (JADAS-MDA) y remisión después de 12 meses. Inicialmente todos los pacientes recibieron metotrexato; el incumplimiento de un objetivo definido requirió la modificación del tratamiento en los intervalos especificados; la elección de los biológicos no se vio influenciada por el protocolo. Finalmente estos pacientes T2T se compararon con una cohorte de controles emparejados (1:3) de pacientes con AIJ poliarticular sin experiencia biológica del registro alemán de biológicos en AIJ (BIKER), que también tenían una enfermedad activa y de corta duración (menos de 12 meses) al inicio de la terapia y comenzaron con MTX como su primer DMARD entre 2005 y 2011.

Los objetivos de tratamiento después de 3/6/9 y 12 meses fueron alcanzados por el 73% / 75% / 77% y el 48% de los pacientes T2T. Cincuenta y cuatro pacientes completaron el protocolo. En comparación con los controles emparejados, los pacientes T2T alcanzaron de forma significativa la remisión (48% vs 32%; OR 1,96 (1,1-3,7); $p = 0,033$) y la actividad mínima de la enfermedad (JADAS-MDA) (76% vs 59%; OR 2,2 (1,1-4,4); $p = 0,028$), estos pacientes además recibieron un biológico con mayor frecuencia (50% vs 9% después de 12 meses; OR 9,8 (4,6-20,8); $p < 0,0001$), aunque hay que decir que aproximadamente la mitad de los pacientes lograron sus objetivos de terapia sin un biológico. Aunque en la cohorte T2T más pacientes recibieron inicialmente esteroides sistémicos, el uso de

esteroides fue significativamente menor en la cohorte T2T después de 12 meses en comparación con la cohorte de control. Otro dato importante a resaltar es que más la mitad de la cohorte de pacientes T2T alcanzó JADAS MDA en monoterapia con MTX.

Comentarios

Los datos que se presentan nos hacen pensar que está justificado el régimen escalonado utilizado por los autores, ya que los productos biológicos no fueron necesarios para alcanzar el objetivo en todos los casos. Con el enfoque progresivo, se podría evitar el sobretratamiento. Quedaría por determinar qué pacientes tienen mayor probabilidad de respuesta al MTX de forma sostenida y cuáles necesitarían productos biológicos al principio del curso de la enfermedad.

ENFERMEDAD DE BEHÇET



Gracia Cruz Caparrós ¹

¹Medicina Interna. Hospital de Poniente. El Ejido. Almería.

Ana Celia Barnosi Marín ²

²Hospital Torrecárdenas. Almería.

AFECTACIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR EN UNA COHORTE GRANDE DE VASCULO-BEHÇET. ¿PODEMOS APROXIMARNOS A LOS FACTORES PREDICTIVOS DE RECURRENCIA?

Eroglu DS, Torgutalp M, Baysal S, et al. Clin Rheumatol. 2021 Apr 27. doi: 10.1007/s10067-021-05748-x. Epub ahead of print.

La afectación trombotica (TAP) y aneurismática (AAP) de la arteria pulmonar debida a la enfermedad de Behçet (EB) siempre ha despertado un gran interés por su elevada recurrencia y mortalidad. Aunque es la afectación arterial mas frecuente de la enfermedad, la prevalencia comunicada en grandes cohortes es del 1,1-1,9%. En este estudio retrospectivo de un único centro de Turquía, se describe las características de los pacientes con

lesión de arteria pulmonar (LAP) en la EB, y se intenta analizar los factores predictivos de recaída vascular. De 2118 pacientes con EB (criterios del grupo internacional) atendidos entre enero 2010 y junio 2020, seleccionaron 460 con vasculo-Behçet (VB). 61 pacientes tenían LAP por angio-TAC y habían completado al menos dos revisiones.

Como es habitual, la mayoría de los pacientes eran varones (72,1%) y jóvenes (29+/-10,1 años), las

lesiones fueron principalmente bilaterales y afectaron a lóbulos inferiores. Es de destacar que 50 pacientes (82%) tenían TAP aislada mientras que solo 11 (18%) tenían AAP, con o sin trombosis asociada. La tasa de eventos vasculares precedentes fue del 34,4%, siendo más frecuente entre los pacientes con TAP ($p=0,079$), con predominio además de trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores (42,3%). No hubo diferencias en las características de los pacientes con y sin LAP en el grupo de VB, excepto por la trombosis intracardiaca, más común en los pacientes con LAP (19,7% vs 0,3%, $p < 0,001$), y la trombosis de senos venosos cerebrales, mayor en LAP, aunque sin alcanzar significación estadística. Más de la mitad de los pacientes (54%) tenían afectación venosa o arterial concomitante, con predominio de la TVP (60,6%) seguida de la trombosis cardiaca (24,2%). La mayoría de los pacientes (83,6%) recibieron corticoides e inmunosupresores y solo 28 (todos TAP) fueron anticoagulados con warfarina o heparina de bajo peso molecular.

Como datos evolutivos, el 39,3% de los pacientes sufrieron al menos una recaída vascular en un tiempo medio de seguimiento de 65,9 meses, siendo la TVP de miembros inferiores la más frecuente (41,7%), seguida de la trombosis de seno venoso cerebral (12,5%). Solo el 9,8% recayó en arteria pulmonar, en forma de trombosis. Al evaluar los indicadores de recaídas en las TAP (todas con inmunosupresor), se encontró una menor recaída en el grupo anticoagulado (25%) frente al que no lo estaba (55%) indicando una reducción del riesgo absoluto del 30%. En el análisis de regresión logística multivariable, ninguno de los predictores se relacionó con la recaída, pero la edad avanzada al diagnóstico de la EB y el uso de anticoagulantes parecían ser protectores (OR 0,92, IC del 95%: 0,86 a 1,02 y OR 0,34, IC del 95%: 0,09 a 1,33, respectivamente). Finalmente, solo fallecieron 2 pacientes (3,3%) en el tiempo de observación.

Concluyen que, en contraste con informes anteriores, la trombosis de la arteria pulmonar es considerablemente más frecuente que la aneurismática y que la trombosis intracardiaca y, en menor medida, la de senos venosos cerebrales, pueden darse concomitantemente con ella. La anticoagulación, además, podría prevenir la aparición de recaídas vasculares.

Comentarios

La afectación de arteria pulmonar en la EB es, por fortuna, poco prevalente, y esta rareza implica dificultad en conseguir una cohorte grande de pacientes que permita analizar, entre otras cosas, los factores predictivos de recurrencia. En esta cohorte, llama la atención la baja mortalidad a pesar de una alta recurrencia, algo que los autores vinculan a la mejora en las técnicas diagnósticas y a la menor gravedad de las trombosis frente a los aneurismas. Añadiríamos el papel decisivo del tratamiento inmunosupresor, especialmente de los anti-TNF, cada vez más utilizados en todas las manifestaciones del Behçet. Cabe esperar, sin embargo, en un futuro, conclusiones más firmes en cuanto al tema de la anticoagulación y su papel en la trombosis de la arteria pulmonar. Esperaremos estudios multicéntricos con más pacientes y con una mayor potencia estadística.

ANTIGUOS Y NUEVOS DESAFÍOS EN LA UVEÍTIS ASOCIADA A LA ENFERMEDAD DE BEHÇET. ¿HEMOS AVANZADO ALGO EN LOS ÚLTIMOS AÑOS?

Gueudry J, Leclercq M, Saadoun D, et al. J Clin Med. 2021 May 26;10(11):2318.

La uveítis es una de las manifestaciones más graves de la EB y su diagnóstico sigue siendo un desafío, especialmente en ausencia de manifestaciones mucocutáneas y cuando la uveítis es la forma de debut. Los

autores de este trabajo ofrecen datos actualizados sobre cómo la innovación en clínica, diagnóstico y tratamiento han mejorado el pronóstico visual de los pacientes. Para ello, hacen una revisión no sistemática mediante selección de artículos escritos en inglés y francés de la base de datos PubMed / MEDLINE publicada hasta marzo de 2021.

En un primer bloque dedicado a diagnóstico, recuerdan que los datos epidemiológicos, como la procedencia de la cuenca mediterránea, Oriente Medio y Asia, y la edad comprendida entre los 15 y 45 años, ayudan a orientar el diagnóstico. Es importante, además, reconocer las otras manifestaciones de la enfermedad y la mejor sensibilidad de los Criterios Internacionales para la Clasificación de la EB (ICBD), que asigna 2 puntos a lesiones oculares.

De los datos exploratorios, repasan que la uveítis de la EB es típicamente crónica y recurrente, con vitritis, sinequias posteriores, focos de retinitis, vasculitis retiniana oclusiva venosa y/o arterial con neovascularización y edema macular quístico. Suele ser bilateral, no granulomatosa y en forma de panuveítis, siendo poco común la uveítis anterior aguda aislada.

Hay técnicas clásicas que siguen siendo buenas y otras más recientes que son prometedoras. La angiografía con fluoresceína (AGF) se mantiene como la técnica estándar para evaluar la actividad inflamatoria del segmento posterior y vasos retinianos. La tomografía de coherencia óptica (OCT) ofrece imágenes de corte axial del fondo de ojo y es complementaria de la AF, en particular para el edema macular, desprendimiento seroso de retina y membrana epirretiniana. La Enhanced Depth Imaging OCT (EDI-OCT), proporciona imágenes detalladas y medibles de la coroides. Un estudio reciente demostró que el grosor coroidal subfoveal medido por esta técnica, podría reflejar vasculitis o inflamación macular, aunque, de momento, los datos no son del todo concluyentes. La angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA) es una

técnica innovadora que detecta, sin contraste, el movimiento en los vasos sanguíneos, permitiendo ver en profundidad los vasos retinianos y coroideos. Los cambios en la microvascularización retiniana observada en pacientes con EB sin uveítis, antes de que aparezcan datos clínicos evidentes, abre la ventana a un diagnóstico precoz con esta técnica. Finalmente, la angiografía de campo ultra ancho a 200° (frente a las estándar, de 60°) ha sido introducida en Oftalmología y se piensa que ocupará en el futuro un lugar destacado en las uveítis.

En un segundo bloque comentan las novedades en el tratamiento biológico y repasan las evidencias históricas y recientes de los anti-TNF, infliximab (INF) y adalimumab (ADA). Entre las recientes, hay un metanálisis de estudios que incluyen uveítis por EB, que encuentra tasas de remisión del 68%, mejora de agudeza visual del 60%, reducción del edema macular y ahorro de corticoides. Y un estudio multicéntrico español que compara ADA

e INF en uveítis refractaria por EB, que describe buenos resultados para ambos aunque mejores en inflamación de cámara anterior, vítritis y en agudeza visual para ADA. En base a los datos de eficacia y seguridad, las recomendaciones EULAR 2018 y las francesas recientemente publicadas, van orientadas a utilizar corticoides a dosis altas junto a un anti-TNF de entrada cuando hay amenaza de pérdida de visión, e, incluso, a administrar una dosis de INF en la recaída aguda de una panuveítis. La reducción o el cese del tratamiento solo puede considerarse después de 2 años de remisión, aunque faltan evidencias.

Para terminar, tocilizumab intravenoso sigue posicionándose, en series de casos, como una alternativa firme en pacientes refractarios a anti-TNF, siendo especialmente eficaz en el edema macular. Los anti-IL-1 (anakinra y canakinumab) comienzan a dar resultados esperanzadores en series cortas. Con los IL-17 los resultados son, de momento, contradictorios y, con otros

fármacos, como los IL-23, alentuzumab, tofacitinib o apremilast la experiencia para la uveítis del Behcet es testimonial o inexistente.

Los autores concluyen que las mejoras en las técnicas de imagen multimodal probablemente permitirán una mejor evaluación de los pacientes y que el arsenal terapéutico sigue creciendo, con alternativas, probablemente útiles, a los anti-TNF.

Comentarios

A pesar de todo lo que hemos aprendido y del avance indiscutible de las últimas décadas, la uveítis en la EB sigue siendo un tema desafiante, en el que hay que actuar rápido, y para el que a veces se nos acaban las opciones terapéuticas. Aunque se intenten dar recomendaciones, aún no hay evidencias suficientes para responder a cuestiones tan importantes como la duración del tratamiento y las estrategias a largo plazo. Faltan estudios prospectivos, controlados y de seguimiento a largo plazo y faltan también estudios comparativos entre fármacos.

INMUNOLOGÍA



Laura Cabo Zabala
Esther Carrasco Pardo
Francisco Javier Muñoz Vico

Servicio de Inmunología.
Hospital Torrecárdenas. Almería

PERFIL DE AUTOANTÍGENOS EN COVID-19

Wang JY et al. *Journal of Autoimmunity* 120 (2021) 102644
doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102644.

Para conocer el espectro de autoantígenos desencadenados por el virus SARS-CoV-2 se utilizaron

células A549 procedentes de adenocarcinoma de pulmón humano y se identificaron 291 proteínas alteradas a nivel de transcripción o de nivel de proteína durante el transcurso de la infección, de las cuales 191 son autoantígenos conocidos confirmados. Estos autoantígenos han sido identificados gracias a su capacidad para formar complejos

de alta afinidad con el dermatán sulfato (DS), siendo capaces de activar con gran afinidad el BCR de células B1 autorreactivas productoras de autoanticuerpos. Estas proteínas alteradas por COVID-19 participan en diferentes procesos metabólicos, incluidas la expresión génica, la biogénesis de ribonucleoproteínas, la transcripción y traducción

mitocondrial, el transporte mediado por citoesqueleto de vesículas. Este estudio demuestra que la infección por SARS-CoV-2 causa grandes alteraciones de las proteínas celulares del huésped, produciendo gran cantidad de autoantígenos potenciales. Existen proteínas virales que interactúan directamente con diferentes proteínas de afinidad al DS, destacando la proteína viral Orf3, cuyo interactoma incluye 14 proteínas con afinidad por DS, de las que 9 son autoantígenos conocidos. Curiosamente, Orf3, cuando es transducida en células A549 como única proteína viral, produce el mayor número de autoantígenos potenciales, siendo capaz de regular positivamente la expresión de 26 proteínas con afinidad al DS y regular negativamente la expresión de otras 36. Varias de estas proteínas son autoantígenos conocidos como PCNA, SSB, XRCC5, XRCC6 y SNRPB. Por lo tanto, se informan varios mecanismos importantes en la infección por SARS-CoV-2 que convierten moléculas celulares en auto-antígenos, incluidas la interacción directa con componentes virales propios, la perturbación por la expresión de proteína viral y la modificación postraducciona de las proteínas por ubiquitinización y fosforilación. Tanto la ubiquitinización como la fosforilación de proteínas son procesos implicados en la apoptosis y cualquier perturbación en el aclaramiento y eliminación de células apoptóticas puede considerarse como un atributo patogénico importante de enfermedades autoinmunes. Este estudio demuestra una relación muy estrecha entre la infección por COVID y los fenómenos de autoinmunidad.

Comentarios

Se ha descrito en varios estudios que COVID-19 se acompaña de un gran repertorio de síntomas autoinmunes, como pueden ser el síndrome multisistémico en niños, púrpura trombocitopénica inmune, síndrome antifosfolípido, enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo, LES,

anemia hemolítica autoinmune y encefalitis autoinmune, entre otros. En particular, este estudio es capaz de abordar los diferentes mecanismos moleculares que permiten al SARS-CoV-2 convertir las auto-moléculas en posibles auto-antígenos. Todos los virus, y en particular el SARS-CoV-2, son patógenos intracelulares obligados que utilizan la maquinaria de transcripción y traducción celular para poder replicarse y expandirse, comprometiendo al sistema inmunológico del huésped para poder evadirlo y evitar su destrucción. Durante dicho proceso producen alteraciones importantes en las moléculas del huésped, ofreciendo gran cantidad de autoantígenos potenciales. Dichos autoantígenos podrían persistir meses después de la resolución de la enfermedad, por lo que pueden provocar daños irreparables que podrían explicar algunos de los síntomas duraderos que se observan en pacientes ya recuperados. Además, sabemos que los fenómenos de autoinmunidad tras una infección vírica no son exclusivos del coronavirus. Sin embargo, es evidente que no todos los pacientes con COVID-19 presentan síntomas autoinmunes ni la presencia de auto-anticuerpos es sinónimo de enfermedad. Esto apoya la teoría del origen multifactorial de las enfermedades autoinmunes, donde un desencadenante viral acompañado de una predisposición genética y ciertos factores ambientales son propicios para el desencadenamiento de la enfermedad.

ANTICUERPOS ANTI-SARS-COV-2 EN PREPARACIONES DE IGIV

Dalakas MC et al. *Frontiers in Immunology* 2021; Vol 12: Article 627285. doi: 10.3389/fimmu.2021.627285.

La evidencia reciente sugiere que la inmunidad anti-SARS-CoV-2 puede ocurrir no solo tras una infección activa, sino también sin infección previa. Se ha detectado reactividad cruzada con péptidos antigénicos

del SARS-CoV-2 en células T y células B de donantes preandémicos debido al reconocimiento de fragmentos de proteínas conservados entre los coronavirus relacionados con el resfriado común. Podemos destacar que se han detectado anticuerpos que reaccionan de forma cruzada con el SARS-CoV-2 en individuos sanos que exhibieron una actividad neutralizante específica contra epítomos conservados de la proteína S.

La inmunoglobulina intravenosa (IgIV), derivada de miles de donantes sanos, contiene autoanticuerpos IgG naturales y con reactividad cruzada contra varios antígenos, los cuales pueden detectarse a niveles clínicamente significativos no solo en las preparaciones de IgIV sino también en el suero de los pacientes que reciben IgIV. Se desconoce si estas preparaciones también contienen anticuerpos que puedan reaccionar de forma cruzada con los epítomos antigénicos del SARS-CoV-2 y es lo que los autores de este trabajo pretenden comprobar.

Para ello se probaron 13 muestras de 5 preparaciones comerciales de IgIV utilizando un ELISA semicuantitativo que mide anticuerpos anti-SARS-CoV-2 dirigidos contra la proteína S1. Se usaron como preparaciones líquidas en diluciones 1: 250 o 1: 500 para igualar la concentración normal de IgG en suero humano (0,5 mg / ml) y como control se utilizaron sueros de pacientes con diversas enfermedades neurológicas autoinmunes, neuropatías autoinmunes y pacientes hospitalizados en UCI no COVID19.

Nueve de las 13 preparaciones fueron positivas (DO muestra/DO calibrador > 1,1). De ellas, siete (77%) tenían títulos similares a los observados en individuos infectados asintóticamente o en pacientes recientemente recuperados de COVID19 mientras que 2 (23%) tenían títulos más altos, comparables a los observados en pacientes con infección sintomática activa por COVID-19. Por lo tanto, estas preparaciones, elaboradas a partir de donantes sanos preandémicos,

exhiben reactividades cruzadas con antígenos S1 del SARS-CoV-2, lo que sugiere que los donantes tenían autoanticuerpos naturales o anticuerpos de reacción cruzada contra fragmentos de proteínas antigénicas conservados entre los coronavirus relacionados con el resfriado común.

Comentarios

Como comentan los autores, la IgIV se ha utilizado eficazmente en algunos pacientes con COVID-19. Un ensayo clínico reciente en pa-

cientes con infección grave por COVID-19 mostró que la tasa de mortalidad hospitalaria era significativamente menor en el grupo tratado con IgIV en comparación con el grupo control. Todo eso, unido a los resultados de este estudio sugiere que la administración de IgIV en pacientes con inmunodeficiencia y enfermedades inmunomediadas puede proporcionar algún beneficio adicional, aunque estos anticuerpos no maduran por afinidad con el SARS-CoV-2. Estas observaciones tam-

bién pueden ser importantes a la hora de evaluar la seroprevalencia del SARS-CoV-2, evitando falsos positivos en pacientes que reciben IgIV. Además la presencia de estos anticuerpos en preparaciones de IgIV puede tener un impacto en el curso natural de la infección por SARS-CoV-2, reduciendo la transmisión. Sin embargo, se requieren estudios adicionales, sobre todo porque no se sabe si estos anticuerpos tienen actividad neutralizante y si en realidad pueden tener efectos protectores.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS



Juan González Moreno

Inés Losada López

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

SUPERVIVENCIA DE ANAKINRA Y CANAKINUMAB EN ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS MONOGENICAS: ESTUDIO OBSERVACIONAL DEL REGISTRO INTERNACIONAL AIDA

Sota J, Rigante D, Cimaz R et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 May 7:keab419. Online ahead of print.

Los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares de las enfermedades monogénicas autoinflamatorias (mAID) han aportado la posibilidad de utilizar tratamientos dirigidos. En concreto, el descubrimiento del papel

central de la desregulación de la IL-1 ha posicionado a los anti IL-1 como fármacos de elección en el tratamiento de estos pacientes.

En este estudio se presentan los datos en vida real de pacientes con mAID tratados con canakinumab (CAN) y anakinra (ANA), haciendo especial hincapié en la eficacia a largo plazo. El objetivo principal es analizar la supervivencia de CAN y ANA en mAID mediante la tasa de retención del fármaco (DDR) y analizar posibles factores predictores de este parámetro en vida real. Se trata de un estudio retrospectivo en el que se incluyen 102 pacientes con mAID en tratamiento con ANA o CAN de 17 hospitales italianos. La duración media del tratamiento fue de 29 meses. La DDR a

los 12,24 y 48 meses fue de 75%, 69% y 51% respectivamente. Aquellos pacientes que experimentaron reacciones adversas tuvieron una DDR significativamente menor. Sin embargo, no se encontraron diferencias teniendo en cuenta si los pacientes eran naive de tratamientos biológicos o no. En aquellos con mutaciones de alta penetrancia se observó una DDR significativamente mayor. La tasa de efectos adversos fue de 6,45/100 pacientes/año, siendo ésta, la única variable asociada con un cociente de riesgo de retirada del tratamiento.

Este estudio sugiere una DDR de CAN y ANA excelente en el tratamiento de mAID, con una posibilidad del 50% de seguir con el tratamiento a los 4 años de su inicio.

Estos resultados confirman los resultados observados en los ensayos clínicos en vida real y posicionan a CAN y ANA como opciones terapéuticas eficaces y seguras en pacientes con mAID. Sin embargo es necesario seguir investigando en la patogénesis de las AID con variantes de baja penetrancia, dado que es en estos pacientes en los que la eficacia no es tan buena, posiblemente porque el mecanismo patogénico no se pueda explicar únicamente por la IL-1.

STILL DEL ADULTO EN EL ANCIANO; ¿LO TENEMOS EN CUENTA?

Mollaeian A, Chen J, Chan NN et al, BMC Rheumatol. 2021 Apr 20;5(1):12.

La enfermedad de Still es una patología de etiología no aclarada típicamente de inicio en la infancia o en el adulto joven, sin embargo, hasta un 10% de los casos descritos en la literatura se diagnostican más allá de los 50 años. La incidencia y características de esta patología en el anciano son desconocidas, por ello, los autores, publican un caso propio y revisan y analizan la literatura en busca de otros casos de enfermedad de Still en el anciano.

Incluyendo su caso clínico, se describen las principales características de 42 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Still > 70 años recogidos en la literatura. En esta revisión la edad media al diagnóstico fue de 76.7 años. De éstos 34 (80.9%) eran mujeres, con un ratio mujer/hombre de 4:1. Los síntomas más comunes fueron: fiebre (100%), artralgia (90.48%) y rash (80.95%). Como característica encuentran que en esta población el rash pruriginoso, en contra del típico rash asintomático del Still, era frecuente (21%). Otros síntomas menos frecuentes fueron odinofagia (52.38%), hepatoesple-

nomegalia (83.33%) y serositis (16.67%). Se describe la presencia de síndrome de activación macrófagica (MAS) en 24% de los casos, sin asociar un aumento de la mortalidad.

A nivel analítico destacaba la presencia de leucocitosis en 78.37% de los casos, asociada inversamente al diagnóstico de MAS. Por otro lado, niveles de ferritina > 1000 ng/ml se asociaron a MAS. Finalmente existía citolisis en 2/3 de los casos.

El tratamiento utilizado se basó principalmente en corticoides, AINE e inmunosupresores clásicos y biológicos.

Por último, el retraso diagnóstico (definido como > 1 mes) fue la norma (presente en 90% de la cohorte).

Comentarios

A pesar de tratarse de una revisión de la literatura a través de un caso clínico, con las limitaciones inherentes a este tipo de trabajos, este artículo tiene interés al revelarnos que la enfermedad de Still puede presentarse en el anciano y tiene algunas características atípicas como la mayor prevalencia en mujeres, el rash pruriginoso o la mayor incidencia de MAS, si bien con menor mortalidad. Evidentemente el esfuerzo del diagnóstico diferencial se debe reforzar en esta población, que habitualmente además tiene más comorbilidad. No obstante la conclusión es clara, tenemos que pensar también en el Still ante fiebres de origen desconocido en el anciano.

SARCOIDOSIS



Carlos Romero

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

TOFACITINIB COMO AHORRADOR DE ESTEROIDES EN SARCOIDOSIS PULMONAR

Friedman MA, Le B, Stevens J, Desmarais J, et al. Lung. 2021 Apr;199(2):147-153.

La base del tratamiento de la sarcoidosis son los corticoides y hasta ahora no hay un consenso sobre el fármaco a usar como

ahorrador de corticoides. Este grupo, que ha investigado el papel patogénico de la vía STAT1 en la sarcoidosis, evalúa la eficacia de tofacitinib, inhibidor de JAK-1 y JAK-3, como ahorrador de esteroides en la sarcoidosis pulmonar.

Se trata de un estudio abierto en un grupo reducido de pacientes. En este caso solo 5 con sarcoidosis pulmonar, comprobada histológicamente, seguidos du-

rante 16 semanas. La capacidad vital forzada tenía que ser >50% y los requerimientos de prednisona entre 15 y 30 mg/día durante más de 4 semanas para el control de los síntomas, y uso de un inmunosupresor distinto de metotrexato en las últimas 8 semanas.

El tratamiento consistió en tofacitinib 5 mg cada 12 horas durante 4 semanas manteniendo la dosis previa de esteroides, con una desescalada según un protocolo fijo. El objetivo primario es una reducción de más del 50% de la dosis de esteroides a la semana 16 sin que se asocie a un empeoramiento de la función pulmonar (disminución > 15% de FEV1 o FVC) o la sintomatología (por medio del cuestionario respiratorio de Saint George). Se consideró que el resultado del estudio era satisfactorio si al menos 3 de los pacientes (60%) lograban el objetivo primario.

De los 5 pacientes uno se perdió, y en otro hubo que aumentar los esteroides por empeoramiento de una neurosarcoïdosis que presentaba además de su afectación pulmonar, logrando el objetivo en los otros tres pacientes.

Comentarios

Desgraciadamente hay escasez de ensayos clínicos que evalúen la eficacia de tratamiento en la sarcoïdosis. Este es el primer estudio que evalúa un inhibidor del JAK en esta enfermedad. Los inhibidores del JAK se están demostrando como una vía terapéutica útil y segura en diferentes enfermedades inmunomediadas.

Este estudio es una prueba de concepto (PoC), cuyo propósito es comprobar si merece la pena ampliar esta vía de investigación, logrando su objetivo preestablecido pero que deberá ser comprobado en un ensayo aleatorizado controlado con placebo. A pesar de sus muchas limitaciones, y cómo se señala en una

editorial en el mismo número de la revista, tiene especial significación que en este ensayo el objetivo primario sea la eficacia como ahorrador de esteroides.

INCIDENCIA DE PRIMER EPIDEMIOLOGÍA DE LA SARCOIDOSIS, UN ESTUDIO ESPAÑOL

Fernández-Ramón R, Gaitán-Valdizán JJ, Sánchez-Bilbao L, et al. Eur J Intern Med. 2021 May 25:S0953-6205(21)00162-X.

Este es un estudio retrospectivo que evalúa la epidemiología de la sarcoïdosis, especialmente focalizado en su incidencia anual y las características clínicas en la comunidad de Cantabria, con unos 600.000 habitantes, en un periodo de 20 años (entre enero de 1999 y diciembre de 2019). Se diagnosticaron en el periodo del estudio 234 pacientes (129 mujeres, 105 hombres). La incidencia anual de sarcoïdosis en este estudio fue de 3,58 casos por 100.000 habitante/año, siendo similar en ambos sexos. Observaron una menor incidencia en los primeros 5 años, 1,73 casos por 100.000 habitante/año, que fue aumentando paulatinamente hasta el último periodo, hasta llegar a 6,91 casos. Se ha descrito ese aumento progresivo de la incidencia en otros estudios habiéndose relacionado principalmente con una mejora en los métodos diagnósticos. Ellos encuentran una incidencia similar a la de otros países mediterráneos. Comparado con otros estudios llevados a cabo en España su incidencia es mayor, (1,2 y 2,3 por 100.000) aunque son estudios que se llevaron a cabo hace más de 20 años.

Desde el punto de vista clínico, la afectación pulmonar fue la más común, presente en 87% de los pacientes, presentando linfadenopatías el 70%. La frecuencia según la clasificación de Scadding fue estadio 0: 12%, estadio I: 53%, estadio II: 26,5%, estadio III: 5% y estadio IV: 3%.

A nivel extrapulmonar los órganos más afectados fueron la piel (34%) y las articulaciones. El síndrome de Löfgren lo presentaron el 12,8% de los pacientes y el de Heerfordt el 0,4%.

Respecto al sexo, con una incidencia similar en cuanto a afectación pulmonar, el estadio I fue más frecuente en mujeres mientras que el estadio II y IV más común en hombres, asociándose a un peor pronóstico.

Comentarios

Este estudio, con un gran número de pacientes y un periodo de observación amplio, arroja unos resultados similares a los de los países vecinos, y nos permite aumentar nuestro conocimiento de cómo se comporta la sarcoïdosis en nuestro medio.

Una dificultad que presentan estudios epidemiológicos como este es la pérdida de pacientes derivado de la multiplicidad de centros asistenciales. Esto se agrava en el caso de la sarcoïdosis una enfermedad atendida por múltiples especialistas. Gran parte de los autores pertenecen al servicio de Reumatología del Hospital Marqués de Valdecilla, liderado por Miguel Ángel González Gay, con gran experiencia en estudios epidemiológicos, siendo un referente internacional en la epidemiología de las vasculitis. La comunidad cántabra, que cuenta con un único hospital de referencia donde se centralizan los estudios diagnósticos (pruebas radiológicas adecuadas y biopsia) permite minimizar esta pérdida.

HIPERTENSIÓN PULMONAR



Julio Sánchez Román ¹
Francisco J. García Hernández ^{1,2}
Rocío González León ^{1,2}

Grupo de Investigación CTS-279 ¹ y
Servicio de Medicina Interna ²,
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

DETERMINADOS MARCADORES PLASMÁTICOS PUEDEN SER DE UTILIDAD EN LA PREDICCIÓN DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTE CON HIPERTENSIÓN PULMONAR

Koudstaal T, van Uden D, van Hulst JAC et al. Plasma markers in pulmonary hypertension subgroups correlate with patient survival. *Respir Res* 2021;22:137.

Este estudio, realizado en colaboración por diferentes departamentos del University Medical Center, de Rotterdam (Holanda), está orientado a investigar si el perfil inflamatorio (valorado a partir de marcadores plasmáticos) de los pacientes con hipertensión pulmonar (HP) se correlaciona con los subgrupos que establece la clasificación de la OMS o con la supervivencia. En el trabajo se discute inicialmente una serie de evidencias acerca de aspectos inmunoinflamatorios en el desarrollo de las lesiones vasculares de estos pacientes. El grupo estudiado comprende 50 con hipertensión arterial pulmonar (HAP), 16 de ellos con su forma idiopática (HAPI), 24 con conectivopatía (HAP-CP) y 10 con etiología congénita (HAP-CG); 37 pacientes con forma asociada a enfermedad tromboembólica crónica (HP-EETEC); y 18 controles sanos (CS). Los marcadores plasmáticos (VEGFA, TGF β , CXCL-9, CXCL-13, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10) se

cuantificaron mediante ELISA, al inicio del estudio y después de un año de seguimiento. Se exploraron los parámetros hemodinámicos y la supervivencia, y los conjuntos de datos se sometieron a análisis multivariado. En el momento del diagnóstico, los niveles plasmáticos de interleucina-6 (IL-6) y de los ligandos a motivo de quimiocinas CXCL9 y CXCL13, en el subgrupo de pacientes con HAP-CP, estaban aumentados significativamente en comparación con los observados en CS. En el subgrupo de pacientes con HAPI, los niveles de factor de crecimiento tumoral- β (TGF β), IL-10 y CXCL9 estaban elevados, en comparación con los CS. El aumento de CXCL9 y las concentraciones de IL-8 en pacientes con HP-EETEC se correlacionaron significativamente con una disminución de la supervivencia, lo que sugiere que dichos indicadores pueden ser marcadores de mal pronóstico. Después de un año de tratamiento, los niveles de IL-10, CXCL13 y TGF β cambiaron significativamente en los subgrupos de HAP y los pacientes con HP-EETEC. El análisis multivariado reveló un agrupamiento de pacientes con HP basado en mediadores inflamatorios y parámetros clínicos, pero no separó los subgrupos de la OMS.

Comentarios

De acuerdo con el análisis de los autores, su estudio reveló niveles plasmáticos elevados de mediadores inflamatorios en diferentes

subgrupos de HAP e HPTEC al inicio y al año de seguimiento, por lo que CXCL9 e IL-8 pueden resultar marcadores de pronóstico de HPTEC estableciendo subgrupos, independientes de los de la clasificación de la OMS, que se correlacionaron con la supervivencia. Es importante intentar ampliar los criterios de supervivencia dependientes de factores ya conocidos (datos clínicos, hemodinámicos...) con estos nuevos marcadores. Este trabajo es accesible, libremente, en: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12931-021-01716-w.pdf>.

VALOR PREDICTIVO DE LA DISTENSIBILIDAD (COMPLIANCE) ARTERIAL PULMONAR EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO E HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Xiaoxiao Guo, Jinzhi Lai, Hui Wang et al. *Hypertension* 2020;76: 1161-8.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una complicación grave del lupus eritematoso sistémico (LES) caracterizada por incremento de la poscarga del ventrículo derecho (PcVD), parámetro que viene definido principalmente por la distensibilidad arterial pulmonar

(DAP) y por la resistencia vascular pulmonar (RVP). Este trabajo, conjunto de miembros de los Departamentos de Cardiología y Reumatología del *Peking Union Medical College Hospital*, de Pekín (China), analiza por primera vez, de forma prospectiva, el papel de la DAP en la predicción de la evolución del LES asociado a HAP (LES/HAP).

Desde febrero de 2012 a diciembre de 2016, se incluyeron 120 pacientes consecutivos diagnosticados de LES/HAP mediante cateterismo cardiaco derecho (CCD). Se valoraron las características clínicas, ecocardiográficas, radiológicas (angio TC), de función respiratoria y hemodinámicas basales. La PcVD basal fue estratificada según la DAP y la RVP. El *end point* fundamental de valoración estaba compuesto por mortalidad por todas las causas y empeoramiento clínico. Se alcanzó en 49 (41%) pacientes después de 15 meses (rango intercuartílico, 8.5-24.0). Los pacientes con DAP <1,39 ml / mm Hg tenían un riesgo 3,09 veces mayor (IC del 95%, 1,54-6,20, P = 0,001) para los eventos del *end point* que los pacientes con DAP ≥1,39 ml / mm Hg. Con el análisis multivariante de regresión se comprobó que la PcVD estratificada fue el único predictor independiente para el *end point* (índice de riesgo, 2,009 [IC del 95%, 1,390-2,904], P <0,001). Se establecieron 3 grupos de predicción de riesgo: grupo A (menor PcVD) con menor RVP (<10.3 UW) y mayor DAP (≥1.39 mL/mm Hg); grupo C (mayor PcVD) con mayor RVP (≥10.3 UW) y DAP reducida (<1.39 mL/mm Hg); y grupo B con PcVD de grado intermedio. El de los pacientes del grupo C tuvo el mayor riesgo (χ^2 , 6,10; P <0,014) de alcanzar el *end point*.

Comentarios

Los autores sugieren que la DAP es un buen predictor de mortalidad y empeoramiento clínico en pacientes con LES/HAP. Este parámetro, además de la RVP, a la que completa, puede ser una herramienta

ta muy eficaz para el cribado de estos pacientes, obteniendo una información que permita aplicar un tratamiento más agresivos en los de mayor riesgo; información muy superior a la que se obtiene cuando se valora la RVP de forma aislada. Hacen un análisis detallado sobre la información parcial que proporcionan los parámetros hemodinámicos habituales (PAPm, RVP), haciendo hincapié en que la RVP lo hace de una forma “estática” respecto a la PcVD, siendo superada por la DAP, que proporciona una valoración “pulsátil” de la circulación pulmonar precapilar de forma mucho más completa. Recomendamos la lectura detenida de este trabajo al que se puede acceder libremente desde:

<https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15682>

¿SON MÁS DESFAVORABLES LA EVOLUCIÓN Y LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR CUANDO SE ASOCIA UNA CONECTIVOPATÍA? ¿CÓMO HAN INFLUIDO, EN AMBAS, LAS NUEVAS TERAPIAS?

Khanna D, Zhao C, Saggarr R et al. *Arthritis & Rheumatol* 2021;73: 837-47. DOI 10.1002/art.41669.

El objetivo de este metaanálisis (realmente combinación de dos metaanálisis distintos, uno sobre estudios aleatorizados y controlados [EAC] y otro sobre estudios observacionales, para cuya descripción aconsejamos leer el trabajo original) es valorar la magnitud del beneficio de las terapias modernas para la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes con enfermedad del tejido conectivo (ETC) asociada.

Se analizaron las bases de datos PubMed y Embase en busca de artículos que informaran acerca de EAC o registros publicado entre el 1 de enero de 2000 y el 25 de noviembre de 2019. Los criterios de elegibilidad incluyeron estudios multicéntricos con ≥30 pacientes con ETC-HAP. Para ser aceptados, los EAC tenían que evaluar una terapia de HAP aprobada e informar de riesgos de morbilidad y mortalidad o de la distancia recorrida en la prueba de la marcha en 6 minutos. En cuanto a registros, se exigió que informaran acerca de las tasas de supervivencia

Se incluyeron 11 EAC (con un total de 4.329 pacientes; 1.267 de ellos con ETC-HAP) y 19 registros (con un total de 9.739 pacientes; 4.008 de ellos con ETC-HAP). La terapia investigada dio lugar a una reducción del 36% en el riesgo de morbilidad clínica /eventos de mortalidad tanto en la población general de HAP (cociente de riesgo [HR] 0,64, intervalo de confianza del 95% [IC del 95%] 0,54; 0,75; P <0,001) como en pacientes ETC-HAP (HR 0,64; IC del 95%: 0,51; 0,81; P <0,001) en comparación con los sujetos control. La tasa de supervivencia fue menor en pacientes ETC-HAP en comparación con todos los pacientes con HAP (tasa de supervivencia 62%, IC del 95% 57, 67% versus 72%, IC 95% 69, 75% a los 3 años). Sin embargo, la tasa de supervivencia en los pacientes ETC-HAP tratados después de 2010 fue más alta que la de estos mismos pacientes tratados antes de ese año (tasa de supervivencia 73%, IC del 95% 62, 81% versus 65%, IC del 95% 59, 71% a los 3 años) alcanzando valores semejantes a los observados en la población total con HAP.

Comentarios

Se trata de un estudio extensísimo, tanto por el número de pacientes que incluye como por el periodo que abarca. Los criterios de selección son rigurosos pese a la variabilidad esperable cuando se emplean, como en este caso,

diferentes fuentes de información, y el complejo estudio estadístico llevado a cabo ofrece resultados muy sólidos. La conclusión de este estudio es que, aunque inicialmente, sufrir concomitantemente una ETC, ensombrecía marcadamente el pronóstico de los pacientes con HAP, los adelantos en los tratamientos logrados en la “nueva era” han minimizado (prácticamente

anulado) estas diferencias con el resto de variantes de HAP. Mejorar el pronóstico de pacientes con ETC-HAP responde además a otra circunstancia: constituyen un grupo de riesgo reconocido: ello da lugar, conocida su conectivopatía de base, a establecer una vigilancia protocolizada que nos permita un diagnóstico precoz y, a su vez, iniciar el tratamiento en fases muy

iniciales, prácticamente asintomáticas, de la HAP (circunstancia imposible en pacientes con HAP idiopática). En resumen: diagnóstico precoz y terapia intensiva (“nueva era”; los últimos 10 años), también precoz, han modificado drásticamente el pronóstico desfavorable que gravaba la evolución de estos pacientes.

DIGESTIVO



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

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

PERSONALIZACIÓN DE LA TERAPIA ANTI-TNF EN LA ENFERMEDAD DE CROHN (PANTS): ESTUDIO PROSPECTIVO, MULTICÉNTRICO

Kennedy NA, Heap GA, Green HD et al. *Lancet Gastroenterol Hepato.* 2019;4: 341-353.

Se estima que entre el 10-40% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), tratados con anti-TNF no responden a la inducción, y que entre un 24-46% pierden respuesta en el primer año. Identificar precozmente, a aquellos pacientes con mayor riesgo de fallo al tratamiento permitiría desarrollar estrategias individualizadas más coste-efectivas y seguras.

El objetivo principal de este estudio es investigar los mecanismos que subyacen en la no-respuesta clínica en semana 14 (fallo primario) en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) luminal activa en el primer año de tratamiento con anti-TNF.

Para ello se diseña un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico, entre 2013-2016, en el que participan 120 hospitales de Reino Unido.

Se incluyen 1610 pacientes, con EC luminal activa que no habían sido previamente tratados con anti-TNF: [955 tratados con Infliximab (IFX) original o biosimilar y 655 tratados con adalimumab (ADA)]

El 21,9% (95% CI 19.1-25.0) de los pacientes tratados con IFX y el 26.8% (95% CI: 22.9-31.1) de los tratados con ADA no alcanza-

ron respuesta en semana 14; en semana 54, el 61% (95% CI 57.4-64.0) de los tratados con IFX y el 67% (95% CI 62.3-71.3) de los tratados con ADA no cumplieron criterios de remisión clínica.

En el estudio multivariante, el único factor independiente para ambos fármacos que se asoció con el fallo primario y con la no-remisión en semana 54, fue el nivel bajo de los fármacos en sangre en semana 14. Las concentraciones óptimas de anti-TNF en semana 14 asociadas con el no-fallo primario y con la remisión en semana 54 fueron de 7mg/L para IFX y de 12 mg/L para ADA.

El factor que se asoció con un mayor riesgo de no alcanzar niveles terapéuticos en la semana 14, para ambos fármacos, fue el desarrollo de inmunogenicidad, a la vez que

concentraciones bajas de anti-TNF en sangre era el estímulo más importante para desarrollar anticuerpos. Además, en el grupo tratado con ADA el porcentaje de pacientes con anticuerpos frente al fármaco fue mayor en obesos, mientras que en el grupo del IFX este porcentaje fue mayor en pacientes fumadores.

En cuanto al tratamiento combinado con inmunomoduladores, se demostró que la proporción de pacientes con anticuerpos frente a los anti-TNF era menor en el grupo con tratamiento combinado sin que hubiera diferencias significativas entre la asociación de azatioprina o metotrexate. En el caso de la azatioprina este efecto fue dosis dependiente. En el grupo en tratamiento combinado con IFX e inmunosupresores la tasa de remisión clínica fue mayor que en el grupo de pacientes en monoterapia, sin embargo estas diferencias no se observaron en los pacientes tratados con ADA.

Comentarios

El mejor conocimiento sobre los mecanismos de acción de los anti-TNF nos permiten adaptar su uso a las características de la enfermedad y del paciente.

Actualmente, este es el estudio prospectivo con mayor número de pacientes con EC naïve a anti-TNF que investiga los factores que pueden predecir la ausencia de eficacia de estos fármacos. Niveles subóptimos de IFX y ADA y el desarrollo de inmunogenicidad son los principales factores modificables que se asocian al fallo terapéutico.

Conocer estos factores nos permiten modificar nuestra práctica clínica e implementar estrategias proactivas de tratamiento como las pautas intensificadas en la inducción o la asociación de inmunomoduladores en aquellos pacientes con más riesgo de desarrollar inmunogenicidad, para conseguir un uso más eficaz, seguro y coste-efectivo de estos fármacos.

LA PRESENCIA DEL ALELO HLA-DQA1*05 ESTÁ ASOCIADA AL DESARROLLO DE ANTICUERPOS FRENTE A INFLIXIMAB Y ADALIMUMAB EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN.

Aleksejs Sazonovs, Nicholas A. Kennedy, Loukas Moutsianas et al. *Gastroenterology* 2020; 158:189-199.

Las terapias anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) son los fármacos biológicos más utilizados para el tratamiento de las enfermedades inmunomediadas. Su administración repetida, a menudo induce la formación de anticuerpos anti-fármaco que provoca el fracaso del tratamiento. La inmunogenicidad, más común en el tratamiento con infliximab que con adalimumab, es una de las principales causas de la baja concentración del fármaco, de las reacciones a la infusión y de la falta de respuesta en pacientes con enfermedad de Crohn. La terapia inmunomoduladora combinada reduce el riesgo de formación de anticuerpos, pero aumenta los efectos secundarios, infecciones oportunistas y neoplasias.

La capacidad de identificar a los pacientes con mayor riesgo de inmunogenicidad puede influir en la elección del fármaco y el uso de estrategias preventivas. Sin embargo, nuestra comprensión de los mecanismos celulares y moleculares que sustentan la inmunogenicidad de los biológicos es limitado.

En este estudio, realizan un GWAS (*Genome-wide Association Study*) utilizando la cohorte PANTS (*Personalising anti-TNF Therapy in Crohn's disease*). Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo y observacional realizado en Reino Unido, que incluye 1610 pacientes *naïves* con enfermedad de Crohn, que inician tratamiento con infliximab o adalimumab. Los pacientes

son seguidos durante 12 meses, realizando visitas tras la primera dosis, postinducción (semana 12-14), semana 30, semana 54 y en caso de fracaso del tratamiento. En cada visita se determinan los niveles de infliximab o adalimumab y la presencia de anticuerpos frente al fármaco. Los autores definen inmunogenicidad como la concentración de anticuerpos mayor de 10 AU/ML independientemente del nivel del fármaco en uno o más momentos del seguimiento. El ADN fue extraído antes del tratamiento y genotipado usando *Illumina CoreExome microarray*.

En el estudio se identifica que la presencia del alelo HLA-DQA1*05 aumenta por dos el riesgo de inmunogenicidad frente a los fármacos anti-TNF, independientemente del tratamiento inmunomodulador concomitante o el tipo de fármaco. El 90% de los pacientes portadores de este alelo tratados con infliximab en monoterapia presentaban inmunogenicidad en la semana 54. Sin embargo, los portadores del alelo que realizaban tratamiento combinado presentaban anticuerpos anti-fármaco similares a los que no presentaban el alelo y se encontraban en monoterapia. Este alelo está presente en el 30-40% de la población y se relaciona también con la enfermedad celíaca. Los resultados con adalimumab fueron equiparables aunque con menor incidencia al ser menos inmunogénico.

Comentarios

La pérdida de respuesta a los anti-TNF ocurre hasta en el 50% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. La identificación en este estudio y otros posteriores de un marcador genético que aumenta el riesgo de inmunogenicidad nos permite adaptar las terapias a las características del paciente. De esta manera, en el caso de la presencia del alelo HLA-DQA1*05 en pacientes con contraindicación a

terapia combinada sería más conveniente la elección de un fármaco con menos potencial inmunogénico (vedolizumab, golimumab o ustekinumab) o realizar una monitorización de niveles proacti-

va durante todo el tratamiento en caso de ser imprescindible el uso de infliximab o adalimumab.

El alelo HLA-DQA1*05 puede convertirse en un marcador genético clínicamente significativo

que podría permitir adaptar el tratamiento de acuerdo con el riesgo de pérdida de respuesta secundaria al fármaco, un paso más hacia la medicina personalizada.

COVID-19 Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



María del Mar Ayala Gutiérrez

Enrique de Ramón Garrido

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

CORONAVIRUS Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Liu Y, Sawalha A H, and Lu Q. Curr Opin Rheumatol 2021;33:155-162.

En este artículo se hace una revisión literaria, característica de esta publicación, de las relaciones que existen entre la infección por el coronavirus responsable de la actual pandemia COVID-19 y la autoinmunidad. El agente responsable de la COVID-19 es un betacoronavirus denominado SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome associated coronavirus 2). Muchos de los sujetos infectados se mantienen asintomáticos, pero una peque-

ña proporción de ellos desarrollan graves complicaciones con afectación de múltiples órganos y sistemas corporales. Se destaca que la enfermedad COVID-19 comparte similitudes en sus manifestaciones clínicas (piel, riñones, aparato respiratorio, sistema cardiovascular, sistema nervioso y hematológicas), respuestas inmunes y mecanismos fisiopatológicos (tabla 1) con las EEAA, de forma que potentes reacciones inmunes participan en la patogénesis de ambas entidades. Los autoanticuerpos, tan característicos de las EEAA, pueden estar presentes en la COVID-19, por ejemplo, ANA, ANCA, aPL, anti-Ro, crioaglutininas o test de Coombs positivo (tabla 2). Ade-

más, se ha descrito el desarrollo de algunas EEAA, tales como el síndrome de Guillain-Barré, lupus eritematoso sistémico, o síndrome de crioglobulinemia tras la COVID-19. Uno de los mecanismos a través de los que puede mediatizarse la autoinmunidad en las enfermedades infecciosas es el “mimetismo molecular”, lo que se ha descrito en la infección por virus de Epstein-Barr, retrovirus endógenos humanos, Coxsackievirus B3 o el propio SARS-CoV-2, de forma que la alteración de la tolerancia inmunológica de debería a la exposición de epítopos antigénicos con reactividad cruzada a los anticuerpos. Por otra parte, algunos medicamentos utilizados para tratar las

EEAA pueden tener efecto terapéutico en pacientes con las formas graves de la COVID-19 (corticosteroides, inhibidores JAK, bloqueantes de IL-1, del receptor de IL-1 y del receptor de IL-6). En resumen, se considera que el SARS-CoV-2 puede alterar la autotolerancia y disparar las respuestas autoinmunes a través de la reactividad cruzada con las células del paciente. Estas observaciones sugieren que el estudio de las vías que contribuyen a la patogénesis de la autoinmunidad podrían darnos información sobre las claves para un mejor conocimiento y tratamiento de la COVID-19. El riesgo de infección y el pronóstico de la COVID-19 en pacientes con EEAA sigue siendo controvertido, aunque no parece que los pacientes con EEAA tengan mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2, ni peor evolución clínica que la población general. Durante la pandemia, una proporción de pacientes han podido suspender su medicación por el temor a presentar problemas con su sistema inmune o ha disminuido sus visitas médicas por los riesgos de contagio. En cualquier caso, la recomendación para los pacientes con EEAA es que mantengan su tratamiento habitual, con el objetivo de evitar el desarrollo de brotes de actividad de su enfermedad autoinmune y, por otra parte, que recurran a la asistencia virtual para continuar con sus revisiones habituales.

Comentarios

Esta publicación se resumen las opiniones de los autores sobre las relaciones existentes entre la COVID-19 y las EEAA. En los distintos puntos tratados se destacan los datos sobre las evidencias disponibles, hasta el momento, en relación a la fisiopatología, clínica y tratamiento de los aspectos comunes a ambas entidades.

RESULTADOS FALSOS POSITIVOS EN LA SEROLOGÍA PARA EL SARS-COV-2 EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Kharlamova N, Dunn N, Bedri SK, et al. *Front Immunol* 12:666114

El objetivo de este estudio fue evaluar la especificidad de la serología frente al SARS-CoV-2 en pacientes con EEAA. Se utilizaron muestras de suero recogidas antes de abril de 2019, definidas entonces como negativas para el virus, de pacientes con diferentes EEAA (esclerosis múltiple (EM) [n=10], artritis reumatoide (AR) [n=47], con o sin factor reumatoide (FR) y/o anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado y lupus eritematoso sistémico (LES) [n=10], también con y sin FR. Se utilizaron 17 pruebas rápidas comerciales de inmunocromatografía (LFA-lateral Flow immunochromatographic assays) diferentes, dos kits de ELISA y una prueba casera multiplex IgG. Seis de las pruebas LFA y la prueba casera validada daban resultados correctos negativos en todas las muestras. No obstante, la mayoría de las pruebas (n=13), daban señales positivas en los pacientes con AR y LES. Esto era más apreciable en las muestras de pacientes con AR y FR positivo. No hubo muestras serológicas falsas positivas en los pacientes con EM. Los autores consideran que la baja especificidad de las pruebas serológicas comerciales podría deberse, al menos parcialmente, a la interferencia de los anticuerpos presentes en los pacientes con EEAA y recomiendan que se tenga especial cuidado en la interpretación de dichas pruebas serológicas de SARS-CoV-2 en este tipo de pacientes.

Comentarios

Las determinaciones serológicas permiten establecer la situación

de un paciente, y de la población en general, durante el transcurso de las enfermedades infecciosas, confirmando un contagio por un germen y/o presencia de inmunidad. En el caso de la COVID-19 el desarrollo de las diferentes técnicas ha sido muy rápido. Por otra parte, la exactitud de una prueba diagnóstica requiere su validación, estableciendo tanto su sensibilidad como su especificidad. Este último estadístico requiere incluir una amplia gama de sujetos que pudieran dar resultados falsos positivos no estando infectados, especialmente descartar interferencias con otros coronavirus (Nat Biotechnol 2020;38:1174). Los pacientes con EEAA presentan dificultades para conseguir una respuesta inmune adecuada en caso de infecciones o vacunaciones. Para el caso de la COVID-19, no ha sido frecuente incluir pacientes con EEAA en los estudios correspondientes (Nat Biotechnol 2020;38:1174). Los pacientes con EEAA pueden presentar problemas (autoanticuerpos, fármacos, anticuerpos anti-fármacos o presencia de macroagregados e inmunocomplejos) que interaccionen con los reactivos que se utilizan en las pruebas serológicas para su determinación, siendo responsables de una positividad inespecífica (J Pharm BioMed Anal 2011;55:878), por lo que es importante verificar la situación en su caso concreto. Al incluir en este estudio sueros de pacientes con EEAA, obtenidos antes del inicio de la actual pandemia de COVID-19, como controles negativos, es más factible establecer las bases para la validación y verificación de los estudios serológicos en este grupo de pacientes. Esto no parece fácil, dada la abundancia de pruebas serológicas disponibles para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2.

ESTUDIO OBSERVACIONAL, MULTICÉNTRICO, SOBRE LA INMUNOGENICIDAD Y SEGURIDAD DE LA VACUNA FRENTE A LA COVID-19, BNT162B2 MRNA, EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS (EAS) COMPARADO CON LA POBLACIÓN GENERAL.

Furer V, Eviatar T, Zisman D, et al. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2021-220647. Epub ahead of print.

Este estudio observacional, multicéntrico, llevado a cabo en Israel, planteó aspectos de inmunogenicidad (respuesta inmune humoral) y seguridad de la vacuna BNT162b2 mRNA vaccine (Pfizer/BioNTech), que se administra en dos dosis, en pacientes adultos con EEAA (artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, lupus eritematoso sistémico, miopatía inflamatoria idiopática, vasculitis de grandes vasos, vasculitis anca y oras vasculitis) (n=686), comparados con la población general de su entorno (n=121), en este caso, personal sanitario. Se midieron, al cabo de 2-6 semanas de la segunda dosis de la vacunación, los niveles séricos de anticuerpos IgG frente a las proteínas S1/S2 de

la espícula del SARS-CoV-2, y se consideraron como seropositivos niveles de IgG ≥ 15 unidades de unión de anticuerpos (BAU)/mL. Tras la vacunación, la tasa de seropositividad y los niveles IgG frente a S1/S2, fueron inferiores en los pacientes con EEAA, frente a los controles (86% [n=590] vs 100%, $p < 0.0001$, y 132.9 ± 91.7 vs 218.6 ± 82.06 BAU/mL, $p < 0.0001$, respectivamente). Los factores que se asociaron a una menor inmunogenicidad fueron, la edad más avanzada y el tratamiento que se estaba recibiendo, glucocorticoides (GC), rituximab (RTX), micofenolato de mofetilo (MMF) y abatacept (ABT). El RTX fue la principal causa de respuesta seronegativa (39% seropositividad). Muy importante fue el hecho de que no hubo casos sintomáticos de COVID-19 entre los pacientes con EEAA y solo un caso moderado en un sujeto del grupo de control. Se observaron efectos adversos en el grupo de pacientes, incluidas dos muertes varias semanas después de la última dosis de vacunación, seis casos de herpes zóster, dos de uveítis y uno de pericarditis. Con escalas de medida validadas, mediante la valoración clínica de cada sujeto, se cuantificó también la actividad de la enfermedad en los pacientes tras la vacunación, que permaneció estable en casi todos ellos. Los autores

concluyen que la vacuna mRNA BNTb262, obtiene inmunogenicidad en la mayoría de los pacientes con EEAA, con un nivel de seguridad aceptable. Por otra parte, el tratamiento con GC, RTX, MMF y ABT, se asociaron con reducción de su inmunogenicidad.

Comentarios

La vacunación frente a actual pandemia de la COVID-19 se considera la mejor intervención para su control poblacional. Su inmunogenicidad y efectos adversos son los aspectos a destacar cuando se plantea la oportunidad de su aplicación. Los pacientes con EEAA suponen un desafío mayor que la población general. Se han publicado algunas opiniones o recomendaciones relativas a la vacunación frente al SARS-CoV-2 en dichos pacientes (*J Autoimmun* 2021;121:102649)(*J Korean Med Sci* 2021;36:e95)(*Int J Rheum Dis* 2021;24:746). Esta publicación supone la constatación de los resultados de la vacunación en un amplio grupo de pacientes con EEAA, en seis grandes centros de tres importantes ciudades de Israel. También es importante destacar que, en la elaboración del protocolo de estudio, las preguntas planteadas y los resultados evaluados, participaron representantes de los pacientes, lo que aporta conocimiento añadido a la valoración de los clínicos.

Estimados Asociados:

¡A partir de ahora nos podemos comunicar también a través de Facebook y Twitter!

Agradecemos a la doctora Martín Gómez (Dorita, para los amigos), nuestra Coordinadora de Relaciones con otras Asociaciones, su iniciativa de abrir las comunicaciones en las redes.

Colgaremos información actualizada sobre eventos e investigaciones, tanto de la AADEA como del mundo de las Enfermedades Autoinmunes en general.

Síguenos e interacciona con nosotros.

¡Juntos aprenderemos más y mejor!



INVESTIGACIÓN, VISIBILIDAD Y RECONOCIMIENTO: EL IMPULSO QUE NECESITAN LAS ENFERMEDADES RARAS

¿Sabías qué...?

¿Se conocen alrededor de 7.000 enfermedades raras y, en España, más de 3 millones de personas conviven con una enfermedad poco frecuente¹? ¿Y que, además, en España solo se investigan un 20% de ellas³?

¿Sabías que existe una necesidad de investigación y que se estima que solo el 5% de las 7.000 enfermedades raras tienen tratamientos efectivos y disponibles⁴?

¿Sabías que el impacto social, emocional y económico que tienen las enfermedades raras en los pacientes, sus familias y la sociedad es profundo⁵?

Por esto es tan importante fomentar iniciativas como "3 millones ya no es raro".

Todas estas son las razones por las que en Alexion queremos **mejorar la vida de los pacientes con enfermedades raras** y para ello trabajamos diariamente, tanto en el campo de la investigación como para concienciar y visibilizar las enfermedades raras y mostrar cuál es la vida real de las personas que conviven con alguna de estas enfermedades y los retos a los que se enfrentan.



Por ello, surgió "**3 millones ya no es raro**", una campaña de concienciación con el fin de mostrar la realidad de las enfermedades raras y conseguir apoyos para incrementar la investigación.

Eso fue posible a través de su web "3 millones ya no es raro" y de iniciativas como "Luces por la investigación" gracias a la cual se mostró el impacto colectivo que tienen las enfermedades raras, además de conseguir que Alexion pueda donar 16.000€ a la Fundación FEDER al haberse cumplido el objetivo del reto marcado de encender 5.000 luces, un logro alcanzado en menos de 24 horas.



Hay muchas personas viviendo esta situación, por eso es urgente e importante dar a conocer la realidad diaria de las personas que conviven con estas patologías y también de sus familias, así como trabajar en las necesidades no cubiertas de estos pacientes y para conseguirlo, la colaboración entre instituciones público-privadas es fundamental. Desde Alexion seguiremos trabajando para reconocer y encontrar soluciones para los pacientes con enfermedades raras y mejorar su calidad de vida.

¿Quieres saber más? Entra en

<https://3millonesyanoesraro.com/>

alexion.com/worldwide/Spain

ALEXION

1. Global Genes, Datos sobre enfermedades raras. Acceso: mayo 2020.

2. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. 2009. Acceso: febrero 2021.

3. FEDER. Estudio sobre situación de Necesidades Sociosanitarias de las personas con Enfermedades Raras en España. 2009. Acceso: febrero 2021.

4. Orphan Drugs in the United States – Providing Context for Use and Cost. Quintiles IMS Institute. October 2017. Acceso: febrero 2021.

5. FEDER. Estudio sobre situación de Necesidades Sociosanitarias de las personas con Enfermedades Raras en España Estudio ENSERIO. 2016-2017. Acceso: febrero 2021.

6. FEDER. Acceso: febrero 2021.

Con la colaboración de:



Próximos eventos:

- Octubre 2021: **Mesa de actualización : belimumab en manifestaciones renales y extrarrenales del lupus**
Online
- Noviembre 2021: **Seminario Autoinmunidad y MUJER**
El Ejido (Almería)
- Diciembre 2021: **Curso de Residentes**
Málaga

Programa Seminario Autoinmunidad y Mujer

VIERNES 05

16.15-16:30.- Bienvenida e Inauguración oficial

Director Gerente de la Agencia Pública Sanitaria Hospital de Poniente: D. Pedro Acosta Robles.

Presidente de la AADEA: Dr. Ignacio Martín Suárez

Comité Local: Medicina Interna y Nefrología de Hospital de Poniente. El Ejido, Almería.

Dras. Adoración Martín Gómez (Nefrología), Gracia Cruz Caparrós (Medicina Interna) y Esmeralda Manzano López (Residente de 5º año de Medicina Interna)

16:30-17h.- Charla Inaugural: Mujer y Autoinmunidad.

Aspectos genéticos y epigenéticos

Dra. Ana Márquez Ortiz. Instituto de Parasitología y Biomedicina "Lopez-Neyra". Granada

17-19h. MESAS 1 y 2. OBSTETRICIA Y AUTOINMUNIDAD

Moderadores:

Dra. Mª Dolores Sánchez Piedra. Ginecología y Obstetricia. Hospital de Poniente. El Ejido, Almería

Dr. Francisco José García Hernández. Medicina Interna. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

17:00- 18:00h.- MESA 1.- Etapa pre-Obstétrica

- Fertilidad. Preservación ovárica y espermática.

Dr. Juan Fontes Jiménez. Unidad de Reproducción.

Ginecología y Obstetricia. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

-Valoración preconcepcional. Planificación de la Gestación.

Dr. Guillermo Ruiz Irastorza. Unidad de Enfermedades Autoinmunes. Medicina Interna. Hospital Cruces. Bilbao.

18:00- 19:00h.- MESA 2.- Etapa Obstétrica y Neonatal

- Anti Ro y Lupus neonatal.

Dr. José Mario Sabio Sánchez. Unidad de Enfermedades Autoinmunes. Medicina Interna. Hospital Virgen de las

Nieves. Granada.

- Embarazo en la Esclerodermia.

Dra. Milagros Cruz Martínez. Ginecología y Obstetricia. Hospital San Cecilio. Granada

19.00-19.15h.- DESCANSO

19:15-20.15h.- MESA 3.- Riesgo trombótico en la mujer con Enfermedad Autoinmune

Moderadores:

Dra. Mª Ángeles Aguirre Zamorano. Reumatología.

Hospital Reina Sofía. Córdoba

Dra. Gracia Cruz Caparrós. Medicina Interna. Hospital de Poniente. El Ejido, Almería

- Terapia Hormonal y Riesgo Trombótico.

Dra. Ángeles Blanco Molina. Medicina Interna. Hospital Reina Sofía. Córdoba

Hospital Reina Sofía. Córdoba

- Abortos de repetición en la mujer con anticuerpos antifosfolípidos negativos. ¿Tiene algún papel la anticoagulación?

Dr. Francisco Rivera Cívico. Medicina Interna. Hospital de Poniente. El Ejido. Almería

Hospital de Poniente. El Ejido. Almería

SÁBADO 06

9.00h-10:30h.- MESA 4.- Riñón y Embarazo.

Moderadores:

Dra. Eva Mª Robles Cuadrado. Ginecología y Obstetricia.

Hospital de Poniente. El Ejido, Almería

Dra. Ana Ávila Bernabéu. Nefrología. Hospital Peset.

Valencia

- Estados Hipertensivos. Pre-eclampsia.

Dra. Mª Dolores Martínez Esteban. Nefrología. Hospital Regional de Málaga. SAHTA

Hospital Regional de Málaga. SAHTA

- Glomerulopatías Secundarias y

Enfermedad Renal Crónica

Dra. Mª Dolores Sánchez de la Nieta. Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

- Complemento y Microangiopatía Trombótica.

Dra. Ana Huerta Arroyo. Nefrología Hospital Puerta de Hierro. Madrid

10:30-11:30h. MESA 5. Osteoporosis y Dermatología

Moderadores:

Dr. Carlos Romero Gómez. Unidad de Enfermedades Autoinmunes. Medicina Interna. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga.

Dra Esmeralda Manzano López. Medicina Interna.

Hospital de Poniente. El Ejido, Almería.

- Mujer, Autoinmunidad y Osteoporosis.

Dr. Norberto Ortego Centeno. Unidad de Enfermedades Autoinmunes. Medicina Interna. Hospital San Cecilio.

Granada.

Catedrático de Medicina. Universidad de Granada.

- Dermatitis en el embarazo

Dr. Carlos Hernández Montoya. Dermatología. Hospital de Poniente. El Ejido, Almería

- Dermatitis en el embarazo

Dr. Carlos Hernández Montoya. Dermatología. Hospital de Poniente. El Ejido, Almería

- Dermatitis en el embarazo

Dr. Carlos Hernández Montoya. Dermatología. Hospital de Poniente. El Ejido, Almería

11:45- 12:00h.- Proyectos Investigación y Docencia AADEA

Dra. Adoración Martín-Gómez. Nefrología. Hospital de Poniente. El Ejido, Almería

Hospital de Poniente. El Ejido, Almería

12:00-12:30h. Conferencia de CLAUSURA

Presenta:

Dr. Enrique de Ramón Garrido. Presidente saliente de la AADEA. Málaga.

- Síndrome Antifosfolípido Obstétrico.

Dra. Mª José Cuadrado Lozano. Directora del Servicio de Reumatología. Clínica Universitaria de Navarra

Reumatología. Clínica Universitaria de Navarra

- Síndrome Antifosfolípido Obstétrico.

Dra. Mª José Cuadrado Lozano. Directora del Servicio de Reumatología. Clínica Universitaria de Navarra

Reumatología. Clínica Universitaria de Navarra

- Síndrome Antifosfolípido Obstétrico.

Dra. Mª José Cuadrado Lozano. Directora del Servicio de Reumatología. Clínica Universitaria de Navarra

Reumatología. Clínica Universitaria de Navarra