

AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes

REVISIONES

Aproximación al paciente con Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa con datos de Autoinmunidad. Fibrosis Pulmonar Progresiva

Esclerodermia con Enfermedad Pulmonar Intersticial Asociada: Entidad en Proceso de Cambio

Enfermedad Pulmonar Intersticial en pacientes con Miopatía Inflamatoria Idiopática

Afectación Pulmonar Intersticial en la Artritis Reumatoide

Literatura Comentada

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

- 3 Presentación**
Norberto Ortego Centeno

REVISIONES

- 4 Aproximación al paciente con Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa con datos de Autoinmunidad. Fibrosis Pulmonar Progresiva**

José Luis Callejas Rubio
María Montes

- 13 Esclerodermia con Enfermedad Pulmonar Intersticial Asociada: Entidad en Proceso de Cambio**

Carmen Pilar Simeón Aznar
Alfredo Guillén del Castillo
Vicent Fonollosa Plá

- 25 Afectación Pulmonar Intersticial en la Artritis Reumatoide**

Belén Atienza Mateo
Miguel Ángel González-Gay
Mantecón

- 33 Enfermedad Pulmonar Intersticial en pacientes con Miopatía Inflamatoria Idiopática**

Albert Selva O'Callaghan
Ernesto Trallero Araguás
Albert Gil Vila

LITERATURA COMENTADA

- 39 Lupus Eritematoso Sistémico**

María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido

- 41 Artritis Reumatoide**

Manuel Tenorio Martín

- 43 Síndrome de Sjögren**

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

- 45 Esclerodermia**

Raquel Ríos Fernández
Marta García Morales
Norberto Ortego Centeno

- 48 Síndrome Antifosfolípido**

José Luis Rodríguez García

- 51 Enfermedad relacionada con IGG4**

Cristina Borrachero Garro
Ignacio Martín Suárez

- 52 Vasculitis**

José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera

- 53 Enfermedad de Behçet**

Gracia Cruz Caparrós

- 55 Pediatría**

Marisol Camacho Lovillo
María José Lirola Cruz

- 57 Enfermedades Autoinflamatorias**

Inés Losada López
Juan González Moreno

- 58 Sarcoidosis**

Carlos Romero

- 61 Genética**

Adela Madrid Paredes
Ana María Márquez Ortiz

- 62 Nefrología**

Adoración Martín Gómez
Ana Ávila Bernabeu

- 66 COVID-19 y Enfermedades Autoinmunes**

Enrique de Ramón Garrido

- 68 Dermatología**

Ricardo Ruiz Villaverde
Francisco De la Torre Gomar
David Moyano Bueno

- 70 Infecciones y Autoinmunidad**

Javier de la Hera Fernández
Leopoldo Muñoz Medina

- 73 Inmunología**

Laura Cabo
Esther Carrasco Pardo
Francisco Javier Muñoz Vico

- 75 Hipertensión Pulmonar**

Francisco José García Hernández
Julio Sánchez Román
Rocío González León

- 77 Inflamación Ocular**

Encarnación Jiménez Rodríguez
Paloma Rivera de Zea
Berta Sánchez Fernández

- 78 Digestivo**

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

- 80 Miopatías Inflamatorias**

Francisco José García Hernández
Julio Sánchez Román
Rocío González León

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

Coordinador: Norberto Ortego Centeno

Colaboradores: Ana Ávila Bernabeu, María del Mar Ayala Gutiérrez, Francisco Javier Beltrán Ávila, Cristina Borrachero Garro, Laura Cabo, José Luis Callejas Rubio, Marisol Camacho Lovillo, Esther Carrasco Pardo, Gracia Cruz Caparrós, Javier de la Hera Fernández, Francisco De la Torre Gomar, Enrique de Ramón Garrido, Francisco José García Hernández, Javier García Verdejo, Albert Gil Vila, Rocío González León, Miguel Ángel González-Gay Mantecón, Juan González Moreno, Alfredo Guillén del Castillo, María José Lirola Cruz, Inés Losada López, Encarnación Jiménez Rodríguez, Adela Madrid Paredes, Adoración Martín Gómez, Ignacio Martín Suárez, María del Pilar Martínez Tirado, Ana María Márquez Ortiz, María Montes, Leopoldo Muñoz Medina, Manuela Moreno Higuera, David Moyano Bueno, Francisco Javier Muñoz Vico, Nuria Navarrete Navarrete, Norberto Ortego Centeno, Raquel Ríos Fernández, Paloma Rivera de Zea, José Luis Rodríguez García, Carlos Romero, Ricardo Ruiz Villaverde, José Mario Sabio Sánchez, Berta Sánchez Fernández, Julio Sánchez Román, Albert Selva O'Callaghan, Carmen Pilar Simeón Aznar, Manuel Tenorio Martín, Ernesto Trallero Araguás, José Antonio Vargas Hitos, Mónica Zamora Pasadas, Beatriz Zúñiga de Mora Figueroa.

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

Año 14, Volumen 3. Diciembre de 2021



Depósito legal: M-2346-2009

ISSN: 1889-3031

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

TRIGESIMOCUARTO NÚMERO

Queridos amigos,

Poco antes de que termine el año os hacemos llegar un nuevo número de Cuadernos que creemos de especial interés. Hemos incluido 4 artículos de fondo en los que se tratan diferentes tópicos relacionados con la fibrosis pulmonar en enfermedades autoinmunes sistémicas: aspectos generales (escrito por los Dres. María Montes y José Luis Callejas, del hospital Clínico Universitario San Cecilio), fibrosis pulmonar en esclerodermia (escrito por los Dres. Carmen Pilar Simeón Aznar, Alfredo Guillén del Castillo y Vicent Fonollosa Plá, del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona), fibrosis pulmonar en miopatías inflamatorias (por los Dres. Albert Selva-O'Callaghan, Ernesto Trallero-Araguás y Albert Gil-Vila, del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona) y fibrosis pulmonar en artritis reumatoide (de la mano de los Dres. Belén Atienza Mateo y Miguel Ángel González-Gay Mantecón del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander). El conjunto es extraordinario con un contenido actualizado y eminentemente práctico.

Por otra parte contamos con las revisiones habituales a las que sumamos dos nuevos apartados: la enfermedad relacionada con IgG4, que a partir de ahora nos escribirán los Dres. Cristina Borrachero Garro e Ignacio Martín Suárez, de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva y otra dedicada a infecciones y autoinmunidad que correrá a cargo de los Dres. Leopoldo Muñoz Medina, del Servicio de Enfermedades Infecciosas y Javier de la Hera Fernández, de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, ambos del Hospital Clínico Universitario san Cecilio de Granada. En los números previos se incluyó un apartado de Covid-19 y Enfermedades Autoinmunes a cargo del Dr. Enrique de Ramón Garrido.

Agradecer a todos los que han hecho posible este nuevo número que considero es de una notable calidad e interés. Como verá la luz en el mes de diciembre aprovecho para desearos una felices y, ojalá, tranquilas fiestas de Navidad y un próspero 2022.



Norberto Ortego Centeno
Coordinador de "Cuadernos de Autoinmunidad"

REVISIÓN



José Luis
Callejas
Rubio ¹



María
Montes ²

¹ Unidad de Enfermedades Sistémicas, Servicio de Medicina Interna. Miembro del Comité Multidisciplinar de EPID del Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada

² Servicio de Neumología. Miembro del Comité Multidisciplinar de EPID del Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada

APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA CON DATOS DE AUTOINMUNIDAD. FIBROSIS PULMONAR PROGRESIVA

INTRODUCCIÓN

A la hora de escribir este artículo de revisión sobre la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) tuvimos muchas dudas sobre cómo abordarlo ya que es un tema muy amplio, en el que están involucradas muchísimas especialidades, desde el médico de atención primaria hasta el médico responsable del trasplante pulmonar, cada uno de ellos con diferentes intereses. Por ello, hemos pensado dar unas pinceladas superficiales de los aspectos clínicos, radiológicos e histológicos de las EPID para, siendo esta una revista destinada fundamentalmente a médicos interesados en las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), centrarnos en las EPID asociadas a ellas y en la denominada IPAF (interstitial pneumonia with autoimmune features). La parte específica de EPID asociada a artritis reumatoide, miopatías inflamatorias y esclerosis sistémica, serán tratadas específicamente.

Hemos pensado que para hacer una aproximación práctica podemos partir de un caso clínico de nuestra consulta y a partir de ahí, responder a una serie de preguntas.

CASO CLÍNICO

Mujer de 48 años de edad, exfumadora desde hace 15 años, administrativa de profesión, sin antecedentes neumológicos y sin historia familiar de neumoopatía intersticial; sin factores de riesgo exposicional conocidos tras la revisión detallada con la paciente de posibles agentes en domicilio o ambiente laboral. Antecedente de hipotiroidismo primario en tratamiento sustitutivo. Diagnosticada en Dermatología de una dermatitis irritativa al presentar lesiones de aspecto eccematoso en parte lateral de dedos (imagen 1). Remitida por su médico de familia a la consulta de Neumología por tos y disnea progresiva de 6 meses de evolución. En la anamnesis dirigida no refería datos de enfermedad sistémica salvo sequedad ocular y bucal (no Raynaud, artritis, fiebre, aftas, dolor ni debilidad muscular, ni otras lesiones cutáneas distintas a las ya conocidas de sus manos). La auscultación respiratoria fue normal. Se realizó una radiografía simple de tórax y una TCAR torácica (imagen 2 y 3) con hallazgos sugerentes de neumoopatía intersticial no específica (NINE) al objetivarse áreas extensas en vidrio deslustrado.



Imagen 1: manos de mecánico

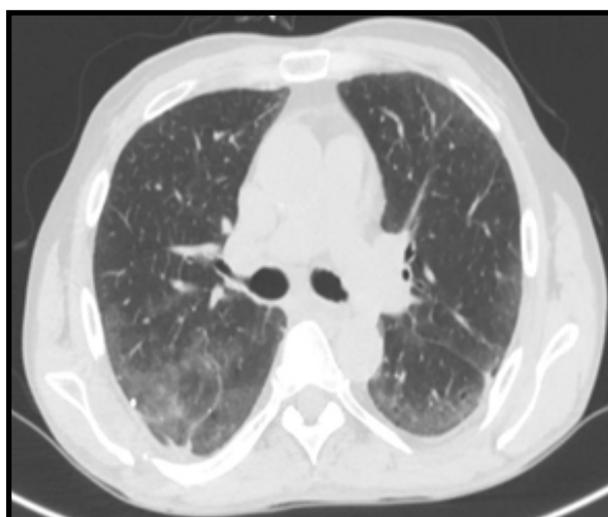


Imagen 2 y 3: vidrio deslustrado en TCAR compatible con EPID tipo NINE.

Por tanto, la orientación diagnóstica inicial es de una NINE.

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA

La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) define a un grupo de patologías caracterizadas fundamentalmente por la presencia de inflamación y/o fibrosis del parénquima pulmonar y que se clasifican en base a la integración de características clínicas, radiográficas, analíticas e histopatológicas. Aunque se definen como intersticiales, debido a que la lesión asienta fundamentalmente a este nivel, puede coexistir también con daño alveolar y de las vías respiratorias.

Para una adecuada evaluación de la EPID son necesarias: a) una buena anamnesis y exploración física, b) una función pulmonar en la que nos centraremos fundamentalmente en la capacidad vital forzada (CVF) y en la difusión de CO (DLCO), c) un estudio analítico completo que incluya autoanticuerpos, en los que nos centraremos con posterioridad, y precipitinas (fundamentalmente frente a antígenos aviares y hongos), d) una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) y e) a menudo, una muestra de tejido pulmonar obtenida mediante biopsia transbronquial, criobiopsia o biopsia pulmonar quirúrgica.

CLASIFICACIÓN

Las EPID difusas se clasifican en las que están asociadas a una causa conocidas y las idiopáticas (tabla 1).

Tabla 1.

| |
|---|
| DE CAUSA CONOCIDA |
| Asociadas a enfermedades del colágeno |
| Neumoconiosis |
| Inducida por fármacos y radioterapia |
| Neumonitis por hipersensibilidad: alveolitis alérgica extrínseca |
| Asociadas a enfermedades hereditarias: neurofibromatosis, síndrome de Hermansky-Pudlak, hipercalcemia hipercalcemia...) |
| IDIOPÁTICAS |
| Crónicas fibrosantes: FPI/NINE |
| Agudas/subagudas fibrosantes: NOC/NIA |
| Relacionadas con el tabaco: BRI/NID |
| FORMAS GRANULOMATOSAS |
| Sarcoidosis |
| OTRAS EPID |
| Linfangioleiomiomatosis, histiocitosis / histiocitosis X de células de Langerhans pulmonar, neumonía eosinofílica... |

EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; NINE: neumonía intersticial no específica; NOC: neumonía organizada criptogénica; NIA: neumonía intersticial aguda; BRI: bronquiolitis respiratoria intersticial; NIID: neumonía intersticial descamativa

PRE-ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL, ANORMALIDADES INTERSTICIALES PULMONARES Y ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

El desarrollo y la progresión de la EPID ocurre en un espectro que va desde individuos con “riesgo o predisposición” a desarrollar una EPID hasta aquellos con enfermedad establecida. Por otro lado puede ocurrir que encontremos hallazgos de enfermedad pulmonar intersticial como hallazgo incidental al realizar una TCAR torácica por otro motivo.

A partir de estas situaciones clínicas se han definido nuevos conceptos como son: a) anomalías pulmonares intersticiales y b) pre-EPID, que a veces son difíciles de entender desde un punto de vista práctico.

En la tabla 2 se recogen las principales características de cada una de ellas.

La anomalía pulmonar intersticial (ILA) se define como la identificación incidental en el TCAR de anomalías tipo vidrio esmerilado, patrón reticular, distorsión pulmonar, bronquiectasias/bronquiolectasias por tracción, panal de abejas y quistes no enfisematosos, que afectan a menos del 5% de los pulmones, en pacientes en los que no se sospecha la presencia de una EPID.

Se clasifican en 3 subgrupos, atendiendo fundamentalmente a su localización:

1. No subpleurales: ILAs sin predominio por la región subpleural
2. Subpleurales no fibróticas: ILAs con predominio por la región subpleural, sin datos de fibrosis
3. Subpleurales fibróticas: ILAs con predominio por la región subpleural, con datos de fibrosis, definiendo fibrosis como la presencia de distorsión pulmonar con bronquiectasias de tracción, panal de abeja o ambas.

Ante un paciente con ILA tenemos que plantearnos la posibilidad de desarrollo de una EPID. Los pacientes con ILA y EPID preclínica y datos de alto riesgo deben ser estrechamente monitorizados por riesgo de progresión a una EPID, si bien la duración e intervalos no están bien definidos.

Tabla 2.

| | Definición | Comentarios |
|------------------------|---|--|
| EPID preclínica | <ul style="list-style-type: none"> • Cualquier anomalía radiológica, fisiológica, molecular y/o histopatológica sugestiva de EPID. • Individuos asintomáticos o no diagnosticados. | <ul style="list-style-type: none"> • También referida como EPID subclínica o precoz. • Puede también referirse a individuos con mayor riesgo para una EPID. |
| ILA | <ul style="list-style-type: none"> • Anormalidades en los campos pulmonares en TCAR. • Afectan al menos al 5% de zonas pulmonares • La EPID no era sospechada cuando el paciente se hace el TCAR. | <p>Excluye:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hallazgos identificados durante el cribado de pacientes de alto riesgo. • otros hallazgos en TCAR diferentes a los referidos. |
| EPID | <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas de disnea, tos o cansancio tanto en reposo como en esfuerzo. • Crepitantes en la AR. • Hipoxemia en reposo o esfuerzo. • Alteración de las pruebas funcionales o de la DLCO. • Hallazgos extensos en TCAR afectando a 3 o más de las 6 zonas pulmonares. | <p>Las zonas pulmonares hacen referencia a zonas inferiores, medias y superiores de lado derecho e izquierdo, demarcadas por el arco aórtico inferior y la vena pulmonar inferior derecha.</p> |

Algunos conceptos en enfermedad pulmonar intersticial (EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; ILA: anomalía pulmonar intersticial)

¿QUÉ ES UNA IPAF?

Para entender el concepto de IPAF lo primero que hay que tener en cuenta es la diferencia que existe entre definición, criterios diagnósticos y criterios clasificatorios en las EAS, porque muchas veces se confunden, especialmente en las vasculitis. Sirva de ejemplo las vasculitis asociada a ANCA en la que muchas veces se confunde su definición por la Conferencia de Consenso Internacional de Chapel Hill de 2012, con su clasificación por los criterios del Colegio Americano de Reumatología, con los criterios diagnósticos que muchas veces son definidos por el propio clínico. Por tanto, la prevalencia de la EPID en las EAS va a variar dependiendo de los criterios que utilicemos.

Pues bien, en este contexto existen pacientes con EPID que no tiene criterios de una EA definida, pero que sí presentan datos sugestivos de ella, y a esto es lo que se denomina IPAF. Los datos que sugieren enfermedad autoinmune pueden estarlo en varios niveles o lo que se ha denominado dominios, que son 3: 1) el dominio clínico, 2) el dominio serológico y 3) el dominio morfológico (este último incluye datos radiológicos e histológicos).

Atendiendo a las recomendaciones publicadas en 2015 por la Sociedad Europea de Neumología y Cirugía Torácica, un paciente se diagnostica de IPAF si:

1. Tiene presencia en la TCAR o en una biopsia quirúrgica de hallazgos compatibles con una neumopatía intersticial

2. Se excluyen otras etiologías
3. No reúne criterios de una enfermedad autoinmune sistémica definida
4. Y presenta al menos un dato de dos de los siguientes dominios:

A. Dominio clínico

1. Fisuras digitales distales o manos de mecánico
2. Ulceras digitales
3. Artritis inflamatoria o rigidez poliarticular matutina de más de 1 hora de duración
4. Telangiectasias palmares
5. Fenómeno de Raynaud
6. Edema de manos
7. Pápulas de Gottron

B. Dominio serológico

1. ANA positivos a título mayor o igual a 1/320 patrón homogéneo, difuso o moteados:
 - a) cualquier título de ANA con patrón nucleolar
 - b) cualquier título de ANA con patrón centromérico
2. Factor reumatoide elevado, multiplicado por dos o más su valor de referencia
3. Anticuerpos anti-péptido citrulinado
4. Anticuerpos anti-DNA
5. Anticuerpos anti-Ro (SS-a)
6. Anticuerpos anti-La (SS-b)
7. Anticuerpos anti-RNP
8. Anticuerpos anti-Sm
9. Anticuerpos anti-Scl-70
10. Anticuerpos antisintetasa
11. Anticuerpos anti-PM-Scl
12. Anticuerpos anti-MDA-5

C. Dominio morfológicos

1. Patrón radiológico sugestivo por TCAR
2. Patrón histopatológico
3. Afectación multicompartimental (además de la afectación intersticial) no explicado por otras causas.
 - a. Engrosamiento o derrame pleural
 - b. Engrosamiento o derrame pericárdico
 - c. Afectación de la vía aérea (por pruebas funcionales, imagen o histología)
 - d. Vasculopatía pulmonar

CONTINUACIÓN DEL CASO CLÍNICO

En el caso que presentamos la paciente presentaba unas manos de mecánico, que forman parte del dominio clínico de IPAF.

PAPEL DE LOS ANTICUERPOS EN EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE LA EPID ASOCIADA A EAS

Las enfermedades autoinmunes sistémicas más frecuentemente asociadas con la EPID son la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren, la esclerosis sistémica y las miopatías inflamatorias. No es de extrañar por tanto que en el dominio serológico se incluyan el perfil de autoinmunidad característico de cada una de estas patologías.

Nos llama poderosamente la atención la no presencia en el dominio serológico de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA). Si bien es cierto que, en diferentes series la prevalencia de ANCA en EPID y FPI es baja, su presencia puede no solo modificar la actitud terapéutica sino también el seguimiento, ya que se ha publicado un mayor riesgo de desarrollar verdaderas vasculitis asociada a ANCA en estos pacientes.

CONTINUACIÓN DEL CASO CLÍNICO

En el caso que presentamos se solicitó un estudio de inmunidad con ANA 1/320 patrón citoplasmático con anti-Ro positivos, anti Jo-1 negativos y anti PL-7 positivos. Con estos resultados se completó el estudio siendo el diagnóstico final un solapamiento entre un síndrome de Sjögren y un síndrome antisintetasa.

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE DIAGNOSTICAR UNA IPAF?

Las siguientes preguntas a responder serían:

- ¿Qué connotaciones tiene para el paciente hacer el diagnóstico de una IPAF?
- ¿Tienen mayor riesgo de desarrollar una enfermedad autoinmune sistémica definida?
- ¿Se tratan igual que las idiopáticas?
- ¿Tienen el mismo pronóstico?

Desde la publicación en 2015 de los criterios de la IPAF, se han comunicado numerosos estudios, la mayoría retrospectivos, intentando valorar diferentes aspectos de esta entidad, sobre todo en lo que hace referencia al pronóstico y al tratamiento. Se han hecho también algunas críticas a algunos de los dominios, como por ejemplo el clínico, al estar muy

representadas las manifestaciones clínicas de la esclerosis sistémica y las miopatías inflamatorias y dejar ausentes síntomas asociados al lupus eritematoso sistémico o al síndrome de Sjögren. Así mismo, en el dominio inmunológico se echa en falta, como hemos comentado anteriormente, la positividad de los ANCA por IFI y su especificidad por ELISA

De los escasos estudios prospectivos, nos ha parecido muy interesante el publicado en 2021 en Thorax por Enemoro N et al., que nos sirve de referencia para comentar el perfil de los dominios y la evolución de las IPAF a formas definidas de EAS.

Se trata de un estudio multicéntrico realizado en 28 hospitales de Japón que incluyó a 376 pacientes con neumopatía intersticial. Se excluyeron los casos en los que se diagnosticaba una EAS en los 3 meses siguientes. Los síntomas y signos relacionados con una posible EAS se encontraron en el 13% de los pacientes, fundamentalmente las manos de mecánico, el fenómeno de Raynaud y el eritema periungueal con capilaroscopia patológica. Respecto al perfil de autoinmunidad la positividad de ANA a título superior a 1/160 fue del 14,6% y superior a 1/320 del 8%; no se describe la positividad de ANCA, desgraciadamente. Globalmente 70 pacientes (18,6%) reunieron criterios inicialmente de IPAF, siendo significativamente mayor (50%), en los que presentaban un patrón radiológico tipo NINE. Las combinaciones más frecuentes de los dominios de IPAF fueron la serológica y morfológica (41 pacientes) seguida de la combinación clínica y serológica (30 pacientes), cumpliendo 11 pacientes los 3 dominios. Durante el tiempo medio de seguimiento que fueron 35 meses, 17 pacientes (4,5%) reunieron criterios clasificatorios de una enfermedad autoinmune definida, principalmente una AR (29%) seguido de síndrome de Sjögren (24%), poliangeitis microscópica (18%) y dermatomiositis. El desarrollo de una enfermedad definida fue, como era esperable, más prevalente en el grupo de las IPAF (12,9%) que en grupo no-IPAF (2,6%), con una incidencia acumulada al año para las IPAF de 4,43%. La mayoría de las enfermedades definidas se diagnosticaron en los primeros dos años de seguimiento.

Respecto al pronóstico, se ha publicado que los pacientes con IPAF tienen mejor pronóstico que las FPI.

En cuanto al tratamiento, la clave está en la identificación de los pacientes que presentan formas progresivas y en los pacientes de alto riesgo. Los fármacos habitualmente empelados son los corticoides y los inmunosupresores como la azatioprina, metotrexate, micofenolato y la terapia biológica como el rituximab y el tocilizumab. La idea sería que cada EAS tiene su fármaco inmunosupresor específico. En formas fibrosantes progresivas a pesar del tratamiento óptimo de la EAS, está indicado el tratamiento con fármacos antifibróticos.

¿QUÉ ES UNA FORMA FIBROSANTE PROGRESIVA?

Antes de entrar en conceptos numéricos nos gustaría hacer hincapié en varios aspectos cruciales:

- La forma fibrosante progresiva (EPID-FP) es un fenotipo en el que los pacientes continúan progresando a pesar de seguir un tratamiento dirigido frente a la enfermedad de base.
- Incluye en su definición la combinación de deterioro en la función pulmonar, en los hallazgos en la TCAR y de los síntomas.
- Es muy importante, y para nosotros esto nos parece clave, hacer un correcto diagnóstico para asegurar que el paciente está siendo tratado de forma óptima antes de que la forma progresiva pueda ser establecida. Para ello, es fundamental un equipo multidisciplinar.

En general, en la práctica clínica diaria se define la forma FP como:

- Caída relativa del 10% o más en la capacidad vital forzada (CVF) en 24 meses a pesar de tratamiento.
- Caída relativa en CVF del 5% o más con descenso en la difusión de monóxido de carbono (DLCO) del 15% o más en 24 meses a pesar de tratamiento.
- Caída relativa en CVF del 5% o más con aumento de la fibrosis en la TCAR en 24 meses a pesar de tratamiento.
- Caída relativa de la CVF del 5% o más con progresión de los síntomas en 24 meses a pesar del tratamiento.
- Progresión de los síntomas con incremento de la fibrosis en TCAR en 24 meses a pesar del tratamiento.

Existen una serie de factores de riesgos para el desarrollo de las FP, unos generales y otros inherentes a la propia enfermedad subyacente. Respecto a los generales, son los principales, el patrón radiológico de NIU, la presencia de bronquiectasias de tracción extensas en TCAR, la progresión rápida, la no regresión o estabilización con el tratamiento inicial y la edad. Los específicos se describirán en cada una de las EPID asociadas a enfermedades autoinmunes.

EPID ASOCIADAS A ENFERMEDADES AUTOINMUNES DEFINIDAS

Las principales enfermedades incluidas en este grupo son la artritis reumatoide (AR), la esclerosis sistémica (ES), el lupus eritematoso sistémico (LES), las miopatías inflamatorias, el síndrome Sjögren (SSj) y la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC).

Se pueden manifestar con diferentes patrones siendo el más frecuente la NINE. Aun así, podemos identificar otros patrones asociados: NIU, neumonía organizativa (NO), daño alveolar difuso (DAD), bronquiolitis respiratoria, neumonía intersticial descamativa (NID) y neumonía intersticial linfocítica (NIL). La aparición preferente de uno u otro patrón de EPID varía según el tipo de EAS.

En la tabla 3 se recogen las principales EAS y los patrones radiológicos:

Tabla 3.

| | AR | ES | SSj | MII | LES | EMTC |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| NINE | ++ | +++ | +++ | +++ | | +++ |
| NIU | +++ | ++ | + | ++ | | |
| NO | ++ | + | + | + | + | |
| NIL | + | | ++ | | + | |
| NID | + | | | | | |
| DAD | + | + | | + | + | |

Patrones radiológicos más prevalentes en cada una de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) que más frecuentemente cursan con enfermedad pulmonar intersticial. AR: artritis reumatoide; DAD: daño alveolar difuso; ES: esclerosis sistémica; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo; LES: lupus eritematoso sistémico; MII: miopatías inflamatorias idiopáticas; NID: neumonía organizativa; NINE: neumonía intersticial no específica, NIU: neumonía intersticial usual; SSj: síndrome de Sjögren

1. EPID ASOCIADA A LES

En los pacientes con LES se han descrito prácticamente todas las formas de EPID, siendo en la mayoría de las ocasiones de presentación subclínica y pronóstico más leve que en otras EAS. Su presencia se ha correlacionado con lupus de inicio

tardío, de evolución prolongada y curiosamente con baja actividad inmunológica con mínimos consumo de complemento y anti-DNA a títulos bajos. La asociación con otros perfiles de anticuerpos como los RNP, los Ro y los Scl-70 sugieren un cierto grado de solapamiento con la enfermedad mixta del tejido conectivo, el síndrome de Sjögren y la esclerosis sistémica. El patrón radiológico más frecuente es el de una NINE

2. EPID ASOCIADA A SINDROME DE SJÖGREN

El patrón NINE es el más frecuente, seguido del patrón NIU (23,8%), neumonía intersticial linfocítica y la neumonía organizada, con un porcentaje elevado de patrón indeterminado por TCAR. Existe un sistema de clasificación de la actividad pulmonar en este síndrome denominado ESSDAI (tabla 4).

Tabla 4.

| Grado de actividad | Descripción |
|----------------------|--|
| Sin actividad | Sin afectación pulmonar activa |
| Leve | <ul style="list-style-type: none"> • Tos persistente secundaria a afectación bronquial. • Se debe descartar afectación pulmonar mediante TCAR y PFR. • El paciente no presenta disnea |
| Moderada | <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia de enfermedad pulmonar intersticial por TCAR de tórax • Alteración de las PFR: DLCO entre 40-70% o CVF entre 60-80% • Puede haber disnea de esfuerzo con una clase funcional NYHA II |
| Alta | <ul style="list-style-type: none"> • Evidencia de enfermedad pulmonar intersticial con disnea de esfuerzo con una clase funcional NYHA III-IV • Alteración de las PFR con DLCO <40% y CVF <60% |

Clasificación de los signos y síntomas pulmonares según el índice de actividad del síndrome de Sjögren (ESSDAI) de la EULAR

Recientemente se ha publicado un protocolo de tratamiento con prednisona a dosis medias (0,5mg/kg peso/día), con un descenso progresivo de la dosis hasta 5 mg/día, junto con micofenolato a dosis progresivas. En caso de que el paciente presente bronquiectasias se prioriza el uso de azatioprina (1-2mg/kg/día) en vez de micofenolato, dado el riesgo de infecciones respiratorias asociadas al uso de dicho fármaco en este grupo de pacientes. En los pacientes que presentan una enfermedad pulmonar progresiva a pesar del tratamiento inmunosupresor se inicia tratamiento con rituximab. En los pacientes con una EPID fibrosante progresiva se inicia tratamiento antifibrótico.

3. EPID ASOCIADA A VASCULITIS ANCA

Las vasculitis asociadas a ANCA (v-ANCA) son un grupo heterogéneo de vasculitis que afectan predominantemente a vasos de pequeño calibre e incluye la granulomatosis con poliangiítis (GPA), la poliangiítis microscópica (PAM) y la granulomatosis eosinofílica con poliangiítis. Se suelen asociar con la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) que tienen especificidad frente a la mieloperoxidasa (MPO) o proteinasa-3 (PR3). La prevalencia de EPID es mayor en la PAM que en el resto de las v-ANCA, siendo los MPO los ANCA más prevalentes. La patogenia es desconocida pero se hipotetiza que puede ser consecuencia de sangrados pulmonares de repetición por un lado, y por otro de la lesión inducida a nivel pulmonar por los MPO por diferentes mecanismos, incluida la NETosis. Clínicamente desde el punto de vista respiratorio es indistinguible de otras EPID salvo por presentar hemoptisis con más frecuencia. Generalmente se asocia con otros datos de actividad de la v-ANCA como fiebre, pérdida ponderal, artritis, afectación del sistema nervioso periférico o, por supuesto, renal. En el TCAR el patrón radiológico predominante es el de una NIU. Muy importante es saber que la EPID puede preceder en el tiempo al desarrollo clínico de la v-ANCA y que es posible que los pacientes nunca la desarrollen; el papel del tratamiento de la EPID asociada a ANCA podría evitar de alguna manera la evolución natural de la enfermedad a una posible v-ANCA son manifestaciones sistémicas. De forma significativa, los pacientes que debutan con EPID con MPO y que posteriormente evolucionaron a una PAM tienen mayor títulos de ANCA, lo que sugiere un valor predictivo de los mismos; por tanto, en estos pacientes habría que hacer un seguimiento clínico estrecho, fundamentalmente de la función renal para su diagnóstico precoz.

En capítulos aparte se comentarán con más detalle las EPID asociadas a ES, miopatías inflamatorias y AR.

CONCLUSIONES

Después de haber escrito esta revisión, nos quedamos con las siguientes conclusiones:

- La primera sería que para un correcto manejo de la EPID es necesario un equipo multidisciplinar experto en esta patología y que debe incluir a neumólogos, radiólogos, médicos dedicados a las enfermedades autoinmunes sistémicas, cirujanos torácicos, y anatomopatólogos y farmacéuticos de hospital; el papel del médico de familia es crucial tanto a la hora del diagnóstico para remitir al paciente con sospecha de EPID como en su seguimiento.
- Las IPAF suponen un auténtico reto, en la que la conjunción de los dominios es clave para hacer un correcto diagnóstico lo más precoz posible.
- No existen guías en el tratamiento de las IPAF; la idea es que la suma de corticoides y de tratamiento inmunosupresor son los pilares, y que hay que individualizarlo en función de cada paciente y de cada EAS que hay subyacente.
- En caso de formas fibrosantes progresivas, con los resultados del estudio INBUILD, está indicado el uso de nintedanib.

BIBLIOGRAFÍA

- Hino T, Lee KS, Yoo H, Han J, Franks TJ, Hatabu H. Interstitial lung abnormality (ILA) and nonspecific interstitial pneumonia (NSIP). *Eur J Radiol Open*. 2021 Mar 16;8:100336. doi: 10.1016/j.ejro.2021.100336. PMID: 33796637; PMCID: PMC7995484.
- Oldham JM, Spagnolo P, Streck ME, Tomassetti S, Washko GR, White ES; ILA Study Group. Detection and Early Referral of Patients With Interstitial Lung Abnormalities: An Expert Survey Initiative. *Chest*. 2021 Jun 28:S0012-3692(21)01263-0. doi: 10.1016/j.chest.2021.06.035. Epub ahead of print. PMID: 34197782.
- Hunninghake GM, Goldin JG, Kadoch MA, Kropski JA, Rosas IO, Wells AU, et al. Clinical Relevance and Management of "Pre-Interstitial Lung Disease". *Clin Chest Med*. 2021 Jun;42(2):241-249. doi: 10.1016/j.ccm.2021.03.009. PMID: 34024400; PMCID: PMC8144543.

- Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranell J, Corte TJ, du Bois RM, et al. “ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD”. An official European Respiratory Society/ American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015 Oct;46(4):976-87. doi: 10.1183/13993003.00150-2015. Epub 2015 Jul 9. PMID: 26160873.
- Kuwana M, Gil-Vila A, Selva-O'Callaghan A. Role of autoantibodies in the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in autoimmune rheumatic disorders. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021 Jul 27;13:1759720X211032457. doi: 10.1177/1759720X211032457. PMID: 34377160; PMCID: PMC8320553.
- Panagopoulos P, Goules A, Hoffmann-Vold AM, Matteson EL, Tzioufas A. Natural history and screening of interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic disorders. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021 Aug 28;13:1759720X211037519. doi: 10.1177/1759720X211037519. PMID: 34471427; PMCID: PMC8404673.
- Hu H, Keat K. Myeloperoxidase and associated lung disease: Review of the latest developments. *Int J Rheum Dis*. 2021 Sep 9. doi: 10.1111/1756-185X.14213. Epub ahead of print. PMID: 34498802.
- Liu GY, Ventura IB, Achar-Zadeh N, Elicker BM, Jones KD, Wolters PJ, et al. Prevalence and Clinical Significance of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in North American Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2019 Oct;156(4):715-723. doi: 10.1016/j.chest.2019.05.014. Epub 2019 Jun 7. PMID: 31181198; PMCID: PMC6859239.
- Enomoto N, Homma S, Inase N, Kondoh Y, Saraya T, Takizawa H, et al. Prospective nationwide multicentre cohort study of the clinical significance of autoimmune features in idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax*. 2021 Jul 16:thoraxjnl-2020-216263. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216263. Epub ahead of print. PMID: 34272335.
- George PM, Spagnolo P, Kreuter M, Altinisik G, Bonifazi M, Martinez FJ, et al. ILD working group. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med*. 2020 Sep;8(9):925-934. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30355-6. PMID: 32890499.
- Di Bartolomeo S, Alunno A, Carubbi F. Respiratory Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Mar 18;14(3):276. doi: 10.3390/ph14030276. PMID: 33803847; PMCID: PMC8003168.
- Mestre-Torres J, Solans-Laqué R. Pulmonary involvement in Sjögren's syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2021 Aug 12:S0025-7753(21)00398-5. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2021.06.016. Epub ahead of print. PMID: 34392987.
- Luppi F, Sebastiani M, Silva M, Sverzellati N, Cavazza A, Salvarani C, et al. Interstitial lung disease in Sjögren's syndrome: a clinical review. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Jul-Aug;38 Suppl 126(4):291-300. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33095142.
- Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, Cassone G, Faverio P, Cavazza A, S et al. Epidemiology and management of interstitial lung disease in ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Mar-Apr;38 Suppl 124(2):221-231. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32324122.
- Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. *Eur Respir Rev*. 2021 Jun 23;30(160):210011. doi: 10.1183/16000617.0011-2021. PMID: 34168062.

REVISIÓN



Carmen Pilar
Simeón
Aznar



Alfredo
Guillén
del Castillo



Vicent
Fonollosa
Plá

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Universitat Autònoma de Barcelona
Barcelona

ESCLERODERMIA CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA: ENTIDAD EN PROCESO DE CAMBIO

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) asociada a Esclerodermia o Esclerosis Sistémica (ES) (ES-EPI) afecta al 80% de los pacientes. En la actualidad, es la primera causa de muerte en la mayoría de las series¹⁻⁴. Dada su alta prevalencia y su implicación en el pronóstico es fundamental realizar una detección precoz y valorar el inicio de tratamiento^{5,6}. La EPI es una de las manifestaciones viscerales incluidas en los criterios de clasificación de ES⁷ y puede ser manifestación inicial de cualquiera de los 3 subtipos cutáneos de ES (ES difusa (EScd)/ES limitada (EScl)/ES sin esclerosis cutánea (ESse))^{8,9}. La evolución de la EPI es muy variable y en la actualidad se han identificado factores que se asocian a progresión^{1,3,5,6}. En los últimos años se han producido grandes avances tanto en la clasificación en subtipos pronósticos como en el tratamiento lo que ha permitido realizar algoritmos terapéuticos teniendo en cuenta las características basales de la ES-EPI y el riesgo de progresión¹⁰⁻¹⁵.

MECANISMOS PATOGENÉTICOS, JUSTIFICACIÓN DE OPCIONES TERAPÉUTICAS Y HALLAZGOS PATOLÓGICOS

Los mecanismos patogénicos de la ES-EPI son complejos y están implicados distintos compartimentos celulares. Existe una interacción compleja a diferentes niveles: epitelio alveolar, células endoteliales y fibroblastos. Se desconoce cuál es el agente que provoca la lesión inicial, lo más probable es que, de manera paralela, se produzca alteración vascular (células endoteliales) y lesión alveolar (células epiteliales). La activación de estas células produce diferentes mediadores (citoquinas, factores de crecimiento) que activan los fibroblastos transformándose en miofibroblastos. Los miofibroblastos provocan un depósito de la matriz extracelular y finalmente la fibrosis perpetúa el proceso fibrótico^{3, 13,14} (Figura 1)

En cuanto a los hallazgos histológicos, el patrón de neumonía intersticial no específica (NINE) es el más característico y predominante, está presente en más del 75% de los pacientes. El patrón histológico de neumonía intersticial usual (NIU) es menos frecuente (8%). En ocasiones, coexisten los 2 patrones histológicos. El patrón histológico de la ES-EPI no se correlaciona con la gravedad de la EPI, por lo que no es necesario realizar biopsia pulmonar ni para el diagnóstico ni para estratificación por riesgo de progresión. En el lavado broncoalveolar (LBA) hay un aumento de las células inflamatorias. Tampoco existe una correlación entre los resultados del LBA y la progresión o gravedad de la EPI por lo que únicamente se realiza cuando se sospechan procesos infecciosos o neoplásicos.³

CATACTERÍSTICAS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICAS

Prevalencia según subtipos clínicos e inmunológicos:

El 80% de los pacientes con ES se diagnostican de EPI por TACAR pero sólo un 30-40 % una EPI clínicamente significativa. La prevalencia de EPI por subtipos cutáneos y perfil inmunológico es la siguiente: EScd 75% y EPI moderada-grave (FVC < 70% del valor esperado), en el 40%; EScl/ESse 40 % con un 12% de EPI moderada-grave en EScl y del 21% en ESse; ATA I positivos 70% y moderada o grave en el 44%; ACA positivos 31% y EPI moderada o grave 10%⁸.

Figura 1. Mecanismos patogénicos de la Enfermedad Pulmonar Intersticial en la Esclerodermia (ES-EPI). Perelas et al (Ref 3)

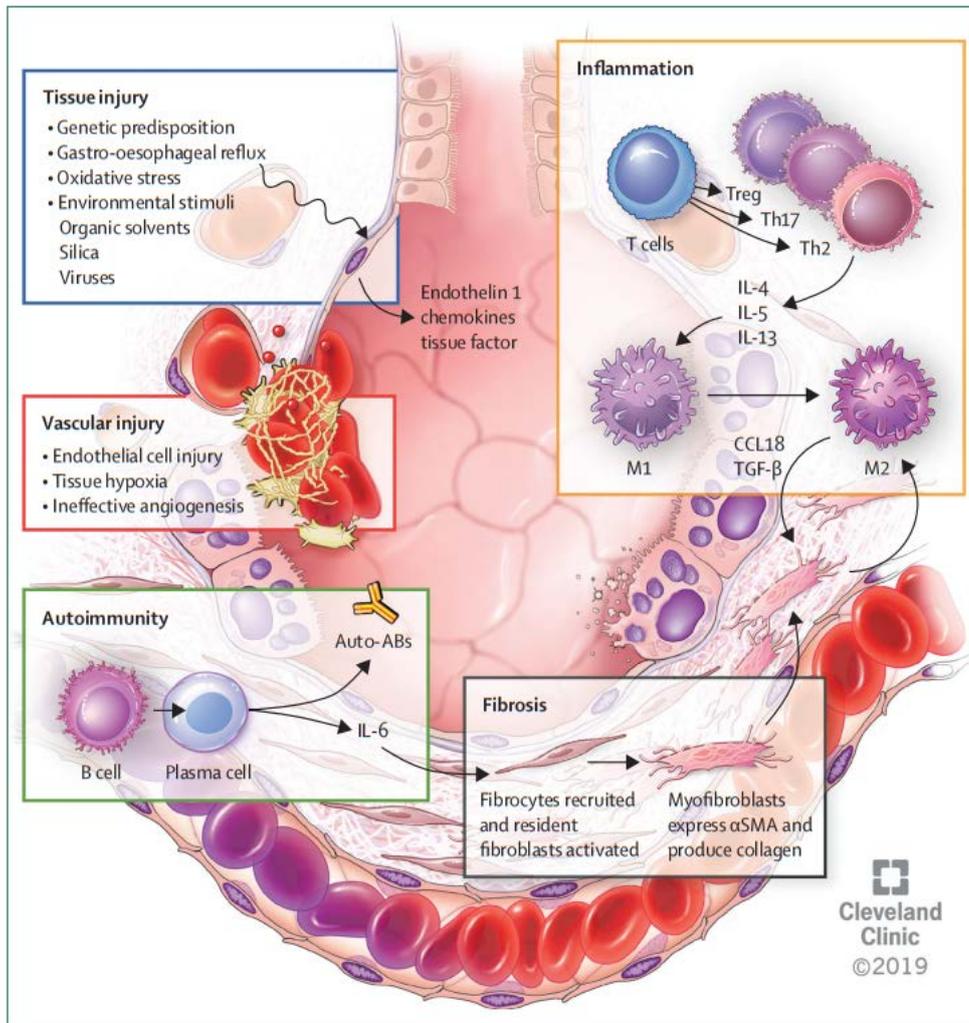


Figure 2: Inflammation, autoimmunity, and epithelial and microvascular injury culminate in myofibroblast activation leading to pulmonary fibrosis

Th=T helper cell. IL=interleukin. TGF=transformative growth factor. CCL=chemokine (C-C motif) ligand. M1=M1-type macrophage. M2=M2-type macrophage. αSMA=α smooth muscle action. Figure reprinted with permission, Cleveland Clinic Center for Medical Art and Photography © 2019. All rights reserved.

Implicación en el pronóstico:

La EPI es la primera causa de muerte en la mayoría de las cohortes de pacientes con ES y justifica el 25-35% de las muertes relacionadas con la ES ⁴. Es un factor independiente asociado a mal pronóstico. El riesgo más alto de progresión de la EPI ocurre en los primeros 5 años de su inicio. La disminución de la FVC en este periodo de tiempo se asocia a una progresión de la EPI.

Factores predictivos y pronósticos:

Además del subtipo ES_{cd} y los ATA I positivos se han descrito otros factores asociados a un mayor riesgo de presentar EPI (Tabla 1)³. En los últimos años y con los subanálisis de los ensayos más recientes se han definido factores asociados a progresión de ES-EPI de diferentes dominios: clínico epidemiológicos, anticuerpos, espirométricos, radiológicos y biomarcadores. (Tabla 2). ^{5,17}

Tabla 1. Factores asociados a la presencia de Enfermedad Pulmonar Intersticial en pacientes con Esclerodermia Sistémica.

| |
|--------------------------------------|
| Datos Epidemiológicos |
| Raza afroamericana |
| Sexo masculino |
| Polimorfismos genéticos |
| Mayor edad al diagnóstico |
| Características clínicas |
| Esclerodermia cutánea subtipo difusa |
| Úlceras digitales |
| Corta duración de la enfermedad |
| Autoanticuerpos |
| Anti-topoisomerasa I o Scl 70 |
| Ausencia de ACA |
| Anti-U11 / U12 o RNP C3 |
| Anti-Ro52 |
| Anti-NOR90 |
| Anti-Th / To |
| AntiPM/Scl |

Considerando las características propias de la EPI, los valores de FVC y DCO menores del valor esperado en el momento del diagnóstico y la extensión del patrón intersticial por TACAR se han asociado a un peor pronóstico. En el 2008, Goh et al ¹⁸, realizaron un estudio en una cohorte de pacientes con ES- EPI. Basados en el análisis de supervivencia, clasificaron por primera vez a los pacientes con ES-EPI en 2 subtipos que se definían por la extensión del patrón intersticial (vidrio esmerilado, patrón reticular, patrón fibrótico) por TACAR y el valor de la FVC. El sistema de estadiaje combinado permitió clasificar la EPI en

Tabla 2. Factores asociados a gravedad y progresión de la Enfermedad Pulmonar Intersticial en pacientes con Esclerodermia Sistémica.

| |
|--|
| Datos Epidemiológicos |
| Raza afroamericana |
| Sexo masculino |
| Edad avanzada |
| Tabaquismo |
| Características clínicas |
| Esclerodermia cutánea subtipo difusa |
| Induración cutánea de instauración rápida con valores altos en la escala de Rodnan |
| Autoanticuerpos |
| Anti-topoisomerasa I o Scl 70 |
| Ausencia de ACA |
| Anti-U11 / U12 o RNP C3 |
| Parámetros Espirométricos |
| Valores de FVC basales inferiores al valor esperado (FVC <70% valor esperado)* Goh |
| Valores de DCO basales inferiores al valor esperado |
| Caídas de FVC > 10 % o entre 5-10% con caídas de DCO >15% en los últimos 12 o 24 meses |
| Hallazgos radiológicos |
| Extensión del patrón intersticial en el TACAR de más del 20% del parénquima pulmonar |
| Biomarcadores |
| Interleucina-6 |
| Proteína C reactiva |
| KL 6 |
| Quimioquina CCL18 |

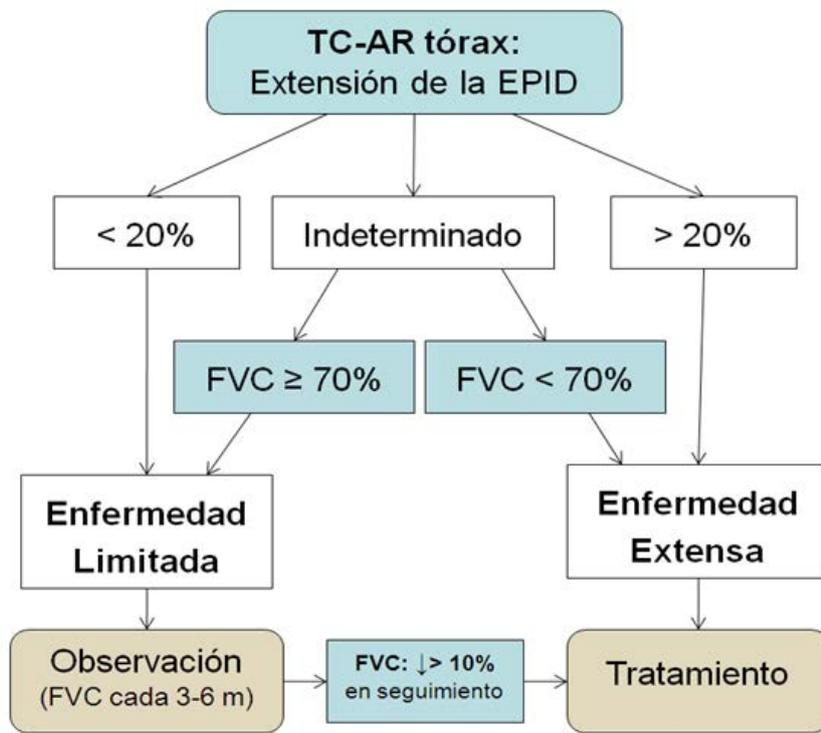
KL 6: glicoproteína Krebs von den Lungen

extensa y limitada. EPI extensa: extensión del patrón intersticial en el TACAR > al 20% del parénquima pulmonar y/o FVC<70% del valor esperado. EPI limitada: extensión del patrón intersticial < 20% y/o FVC≥70% del valor esperado. Los autores propusieron un algoritmo de clasificación y de tratamiento (Figura 2). A los pacientes con enfermedad extensa se recomienda tratamiento inmunosupresor (IS) y si cumplen criterios de enfermedad limitada se debe realizar seguimiento con PFR cada 4 meses. En un trabajo posterior, el mismo grupo confirmó que las

caídas de de FVC superior al 10% en relación al basal o entre 5-9% con caídas de DCO > al 15% en 12 meses se asociaban a una mayor morbilidad y mortalidad¹⁹. Por lo tanto los cambios espirométricos en los primeros meses de evolución tienen una importante implicación en el pronóstico de la EPI a largo plazo.

Existen biomarcadores séricos predictores de progresión de EPI como los reactant es defase aguda y otros que no se utilizan en la práctica clínica diaria (Tabla 2).

Figura 2. Algoritmo de indicación de tratamiento según extensión de la EPI : modificación de algoritmo de Goh, et al. ^{18,19}



TC-AR: Tac de alta resolución. EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa.
FVC: capacidad vital forzada

Manifestaciones Clínicas:

En las fases iniciales, los pacientes pueden estar asintomáticos. Los síntomas más frecuentes son la disnea de esfuerzo progresiva y la tos seca. En ocasiones, los síntomas respiratorios son el primer motivo de consulta de los pacientes con EScl y ESse y por lo tanto, ante el diagnóstico de EPI, es necesario realizar un interrogatorio dirigido para descartar

síntomas sugestivos de ES y exploración física para descartar la presencia de telangiectasias o esclerodactilia así como perfil inmunológico y capilaroscopia. Si un paciente con ES-EPI refiere disnea de esfuerzo rápidamente progresiva se debe descartar hipertensión pulmonar (HP). En la exploración física e pueden auscultar crepitantes secos bibasales. No es frecuente la acropaquia

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de ES-EPI se obtiene con la TACAR y por lo tanto a todos los enfermos diagnosticados de ES o de pre-ES (fenómeno de Raynaud y alteraciones capilaroscópicas sugestivas de ES y/o presencia de anticuerpos específicos de ES) se debe realizar TACAR en el diagnóstico aunque estén asintomáticos ⁶. La detección de EPI modifica la clasificación ya que si un paciente catalogado de pre-ES tiene EPI se clasifica de ES definida por presentar una afección visceral característica de ES. La TACAR es la prueba más sensible y específica con la que podemos diagnosticar la EPI y también categorizarla dependiendo de la extensión del patrón intersticial. En más del 50% de los casos la extensión es < al 10% del parénquima pulmonar. El 85% de los pacientes con TACAR basal sin alteraciones se mantiene normal a los 5 años de evolución. En un estudio prospectivo se analizaron 305 pacientes, en 108 pacientes la TACAR basal fue normal y 4,2 años después del inicio no aparecieron alteraciones radiológicas y las caídas de FVC fueron del 2.9%. Por lo tanto, si la TACAR basal es estrictamente normal hay pocas posibilidades de aparición de EPI en la evolución ²⁰.

El patrón más frecuente del TACAR es el de NINE, se caracteriza por la presencia de imágenes en vidrio esmerilado y patrón reticular de distribución basal, posterior y subpleural. También pueden visualizarse bronquiolectasias por tracción. Hasta en un 30 % de los casos se observa patrón en "panal de abeja" característico del patrón radiológico tipo NIU que se define por la presencia de pérdida de volumen pulmonar, patrón reticular y bronquiectasias por tracción. En ocasiones, los 2 patrones se pueden visualizar en un mismo paciente. El patrón en vidrio esmerilado se considera proceso fibrótico intra-alveolar y raramente regresa ¹³. En un estudio realizado en 41 pacientes se visualizó vidrio esmerilado en el 75%, a los 2 años de seguimiento, se observó regresión en 2 casos. La ausencia de vidrio esmerilado no implica que no respondan al tratamiento, en el estudio Scleroderma Lung Disease (SLS I) ²¹, los pacientes que mejor respondieron a la ciclofosfamida (CYC) oral fueron los que presentaban mayor extensión del patrón fibrótico en la TACAR. También se observó que la extensión de la fibrosis basal > al 25% se asociaba a mayor pérdida de la FVC.

A todos los pacientes diagnosticados de pre-ES o ES definida se les debe realizar PFR (volúmenes respiratorios, espirometría forzada, DCO y KCO en el momento basal y cada 4-6 meses los primeros 5 años en los grupos de alto riesgo de EPI (ES difusa, ES temprana, ATA I, reactantes de fase aguda) y anualmente en el grupo de bajo riesgo de desarrollo de EPI (ES limitada, ACA) ⁶. Hasta en un 60 % de los casos con EPI inicial tienen FVC normal y, por lo tanto las PFR no pueden utilizarse como única prueba diagnóstica de EPI. En estadios

avanzados se observa un patrón ventilatorio restrictivo con reducción de todos los volúmenes pulmonares. La reducción en la DCO es más sensible y temprana pero también es un factor predictor de Hipertensión Pulmonar (HP). Si en el seguimiento se detecta descenso de la DCO no proporcional a la pérdida de FVC con cociente FVC/DCO ≥ 1.6 , se debe descartar HP asociada secundaria a EPI (HP Grupo 3) si las FVC son $\leq 60\%$ o hipertensión arterial pulmonar (HAP, HP Grupo 1) si la FVC es $> 60\%$. Ante caídas de FVC $>$ al 10% sin otros datos de progresión de EPI en TACAR se debe descartar insuficiencia ventilatoria secundaria a miopatía o a menor distensibilidad de caja torácica por afección cutánea. Para el diagnóstico se aconseja determinar las presiones espiratorias e inspiratorias máximas.

La prueba de caminar 6 minutos se debe realizar en el momento del diagnóstico de la ES para disponer del valor basal. Si el paciente se diagnostica de EPI debe repetirse si presenta disnea de esfuerzo progresiva para detectar pérdida de la capacidad esfuerzo (metros caminados) que nos obligaría a descartar HP. En cuanto a la saturación, hay que tener en cuenta que los pacientes con ES presentan fenómeno de Raynaud en dedos lo que dificulta la medición de la saturación de oxígeno.

Para el diagnóstico de la EPI no es necesario realizar fibrobroncoscopia con LBA y/o biopsia. Sólo está indicado si se sospecha un proceso infeccioso o neoplásico.

CLASIFICACIÓN Y ESTRATIFICACIÓN POR RIESGO DE PROGRESIÓN

Dada la heterogeneidad de la ES-EPI es de suma importancia clasificar a los pacientes en subtipos clínicos pronósticos para implementar un protocolo de seguimiento y tratamiento individualizado y evitar la progresión de la EPI. La clasificación en subtipos debe realizarse estratificando a los pacientes dependiendo del riesgo en base a las características basales de la ES y de la EPI (hallazgos en TACAR y espirométricos) y a los factores asociados a progresión de la EPI. Este enfoque multidimensional es útil en una enfermedad compleja como la ES y ha sido defendido en el reciente consenso europeo de diagnóstico y tratamiento de la ES-EPI ⁶.

Por otra parte, hasta la actualidad no hay una definición validada de progresión de la EPI. La más utilizada es la propuesta por diferentes expertos y sociedades científicas ^{3, 5, 6, 15} definiendo como "progresión clínicamente significativa" a la disminución relativa $\geq 10\%$ del valor basal de % FVC esperado o la disminución relativa $\geq 5\%$ y $< 10\%$ del valor basal de % FVC esperado con una disminución relativa $\geq 15\%$ en el valor basal de % DLCO esperado.

Clasificación de la ES-EPI en subtipos pronósticos según características basales radiológicas y espirométricas de la EPI:

En relación al patrón radiológico, la extensión de la fibrosis en la TACAR se correlaciona con la gravedad de la EPI^{18,19}. En el estudio de Goh la EPI extensa se asoció con una mayor mortalidad. Sin embargo, la clasificación en EPI limitada y EPI extensa basada en el grado de extensión del patrón intersticial ha sido cuestionada en un estudio reciente²² en el que, la mera presencia de EPI se asoció a una disminución de la supervivencia, en comparación con la población general de la misma edad y sexo. En relación a las variables espirométricas, los valores de FVC <70% se correlacionan con aumento mortalidad¹⁸ pero en el estudio de Hoffman-Vold et al²², se observó que pacientes con EPI y con FVC en el rango de la normalidad (80–100% del valor esperado) tenían una supervivencia reducida. Estos resultados ponen en tela de juicio la estrategia de tratar sólo a los pacientes con EPI extensa tal y como se aconsejaba en las recomendaciones del EULAR²³ y que hemos aplicado en la práctica clínica (Figura 2). Por lo tanto, la clasificación de la gravedad de la EPI basada sólo en la extensión del patrón intersticial y/o los valores de FVC basal puede ser insuficiente para evaluar las indicaciones de tratamiento en pacientes con ES-EPI.

Clasificación de la ES-EPI en subtipos pronósticos según factores de riesgo basales y asociados a progresión de la EPI:

Para evitar la progresión de la EPI se tienen que identificar los factores basales asociados a riesgo de progresión y así realizar algoritmos de tratamiento antes de que la EPI progrese. Recientemente^{10,15}, se ha propuesto dividir las trayectorias de los pacientes con ES-EPI en dos grandes grupos, dependiendo de la presentación clínica inicial. La **EPI subclínica** se define por la presencia de EPI con extensión mínima en la TACAR (5-10%) en pacientes asintomáticos (diagnosticados por cribaje protocolizado) y con FVC y DLCO normales iniciales y estables en el seguimiento. En el subtipo **EPI clínica se incluyen** pacientes con síntomas específicos de EPI o con impacto en la calidad de vida y que presenten al menos una de las siguientes características: 1) EPI limitada o extensa por TACAR y/o 2) FVC y/o DLCO basales bajos y/o 3) disminución significativa de FVC y/o DLCO en el seguimiento. Estos dos subtipos de pacientes se pueden subdividir en **EPI de bajo riesgo de progresión**: sin reactantes de fase aguda elevados y/o ACA + y **EPI con alto riesgo de progresión** (Figura 3, 4).^{10,15} El subgrupo de pacientes con EPI subclínica y con factores de alto riesgo de progresión (EScd, ATA I, reactantes de fase aguda elevados), así como todos los pacientes con EPI clínica, se beneficiarán de una terapia temprana. En pacientes con EPI subclínica

con bajo riesgo de progresión precisan una estrecha monitorización (al menos cada 6 meses) para confirmar la estabilidad. (Figura 3 y 4).^{10,15}

TRATAMIENTO

El algoritmo de la figura 1 ha sido el más utilizado para decidir el inicio del tratamiento en pacientes con una duración de la ES desde el primer síntoma entre 5 ó 7 años. Con este esquema se recomienda prescribir tratamiento IS a los pacientes con Enfermedad extensa (patrón intersticial > 20% y/o valor de FVC < 70% del valor esperado). Si los pacientes con Enfermedad limitada presentan durante el seguimiento progresión de la EPI (caída > 10% del valor previo de FVC o entre un 5-9% con caídas de DCO >15%) se debe iniciar tratamiento.

En el último año, el algoritmo de tratamiento propuesto por diferentes expertos ha cambiado y se recomienda iniciar tratamiento en todos los pacientes con EPI clínica y los pacientes con EPI subclínica con factores de riesgo de progresión: EScd tempranas (en la práctica todos los pacientes con EScd temprana se les inicia tratamiento IS) o con reactantes de fase aguda o presencia de ATA I¹⁵ (Figura 4). Nosotros proponemos una pauta de tratamiento en la que también consideramos el perfil del paciente y los nuevos fármacos aprobados (Figura 5)

Los fármacos que más se han utilizado hasta la actualidad son los IS no selectivos. La terapia inmunosupresora se fundamenta en que los mecanismos patogénicos que ponen en marcha y perpetúan el proceso fibrótico son inflamatorios. En la actualidad también se dispone de los resultados de ensayos en los que se han utilizado antifibróticos y terapia biológica.

Ciclofosfamida (CYC):

En las recomendaciones realizadas por el grupo EULAR²³ se considera la CYC como fármaco de elección con grado de recomendación A por los resultados de 2 ensayos aleatorizados y controlados. En el SLS I²¹ se comparó la pauta oral de CYC 2mg/kg/día durante 1 año con placebo (pbo). Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos (e.s) a favor de CYC pero la diferencia en la FVC fue de un 2,5 %. El efecto de la CYC se perdía a los 12 meses de suspensión del tratamiento y además tenían un mayor número de efectos adversos y peor calidad de vida. Los mismos autores concluyeron que el beneficio de la CYC era modesto. En la editorial se comentó que ante estos resultados no se puede recomendar CYC oral durante 1 año teniendo en cuenta los efectos adversos del fármaco. En el estudio Fibrosis Alveolitis Scleroderma Trial FAST²⁴ se comparó CYC ev durante 6 meses seguida de azatioprina (AZT) durante 6 meses frente a pbo.

No se consiguieron resultados e.s. y la diferencia en el valor de la FVC fue del 4.19%. Concluyeron que el efecto de la CYC se basa en la estabilización de la FVC pero teniendo en cuenta que el efecto desaparece al suspender el tratamiento y conociendo que la toxicidad de CYC se relaciona con las dosis acumuladas era necesario utilizar otros IS con un mejor perfil de seguridad. Hasta la publicación del estudio SLS II ²⁵, en 2016, la CYC se consideraba indicada como tratamiento de inducción de los pacientes con una EPI grave, preferiblemente por vía ev y durante 6 o 12 me-

ses. Como terapia de mantenimiento se aconsejaba AZT o micfenolato (MF). En nuestra experiencia en el año 2008 comunicamos los resultados de un estudio en el que se incluyeron los primeros 16 pacientes tratados con CYC ev (dosis 0.6 g/m²; esquema nefropatía lúpica de NYHA) desde el año 2002 hasta 2006. Observamos estabilidad o mejoría de los valores FVC en el 75% de los pacientes pero a los 24 meses de la retirada del tratamiento se observaba caída de FVC por lo que se repetían los bolus de CYC (dosis acumuladas <15 gramos) o iniciábamos AZT. ²⁶

Figura 3. Algoritmo de tratamiento para la ES-EPI realizado con las recomendaciones basadas en evidencia y opinión de expertos / experiencias clínicas. Modificado del curso en línea EULAR sobre Esclerodermia sistémica, Módulo de discusión 9 (Manejo de SSc-ILD), actualizado 2020. * En pacientes con ES temprana, subtipo difusa, con induración cutánea progresiva y elevación reactantes de fase aguda. Cambio clínicamente significativo: si hay más de una PFR disponible, se define como disminución clínicamente significativa por caída de FVC de más del 10% del basal o entre el 5% y el 9% con disminución relativa del 15% en DLCO. *Figure 1 de Roofeh et al* ¹⁰

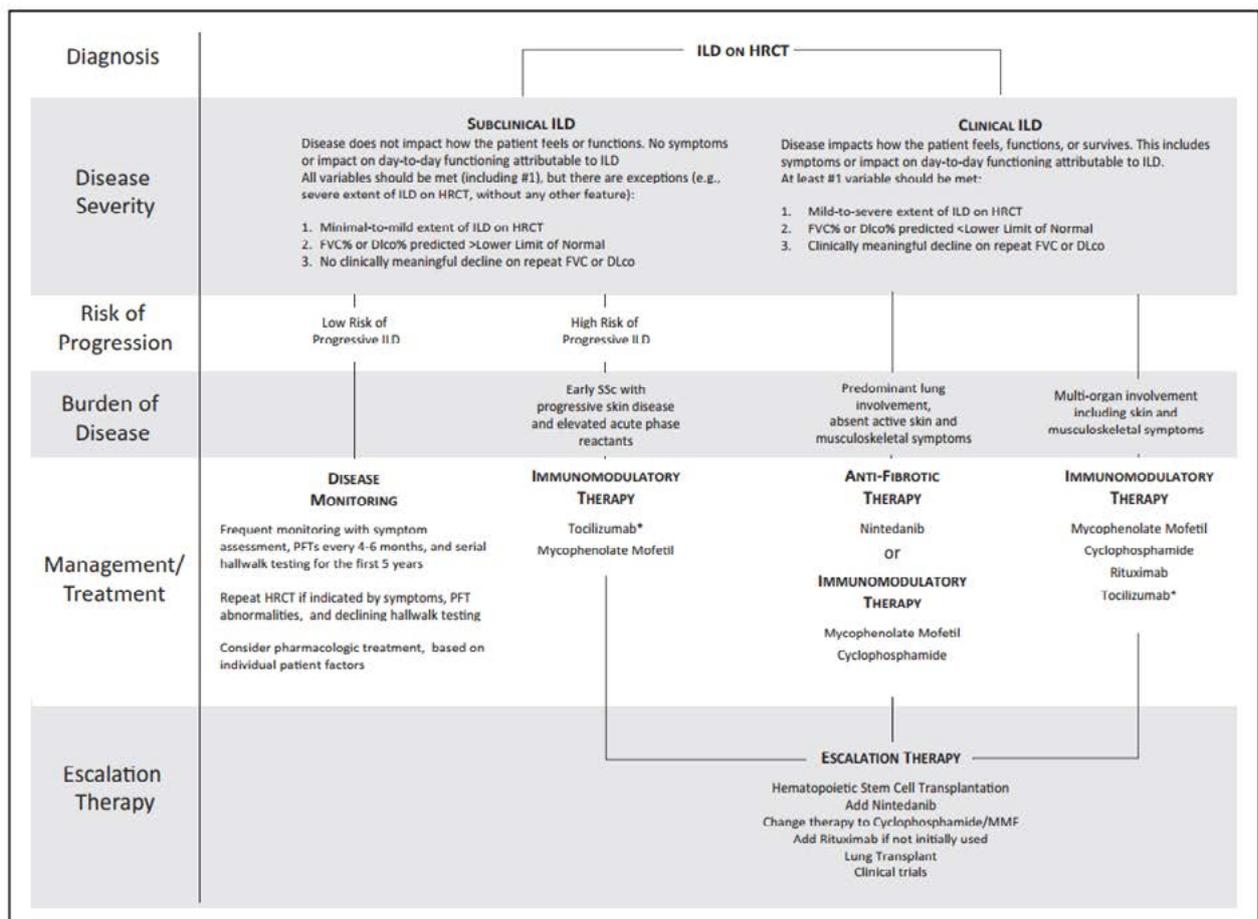
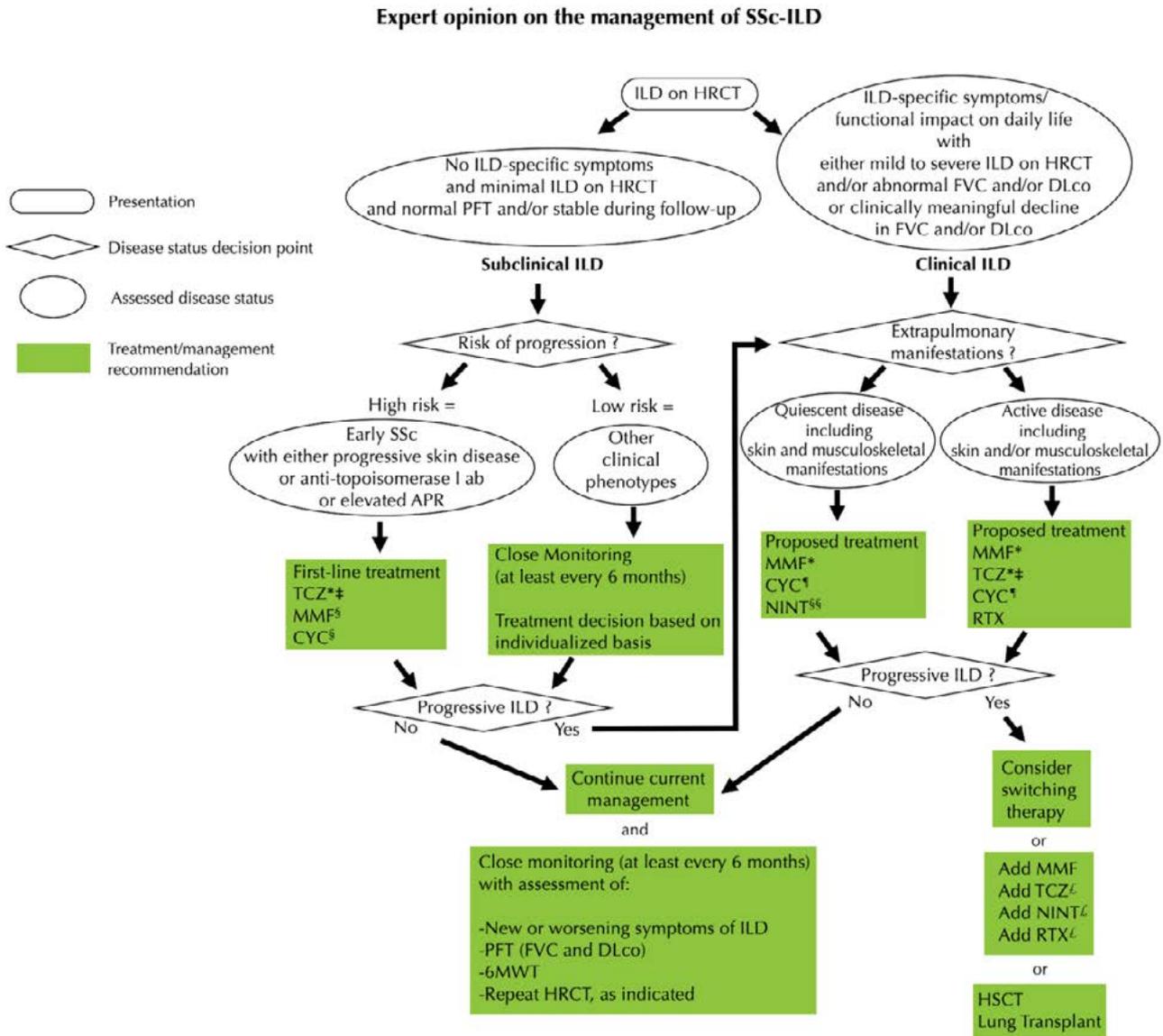


Figura 4. Algoritmo del tratamiento de de ES-EPI. Khanna et al ¹⁵



*Initial preference.

‡TCZ has only been evaluated in early active dcSSc, no specific data available in early lcSSc.

§ Based on expert opinion and extrapolation of the data from SLS 1 and SLS II.

§§ Although nintedanib was shown to be superior to placebo in a Phase 3 trial, there were no beneficial effects on skin, musculoskeletal and quality of life.

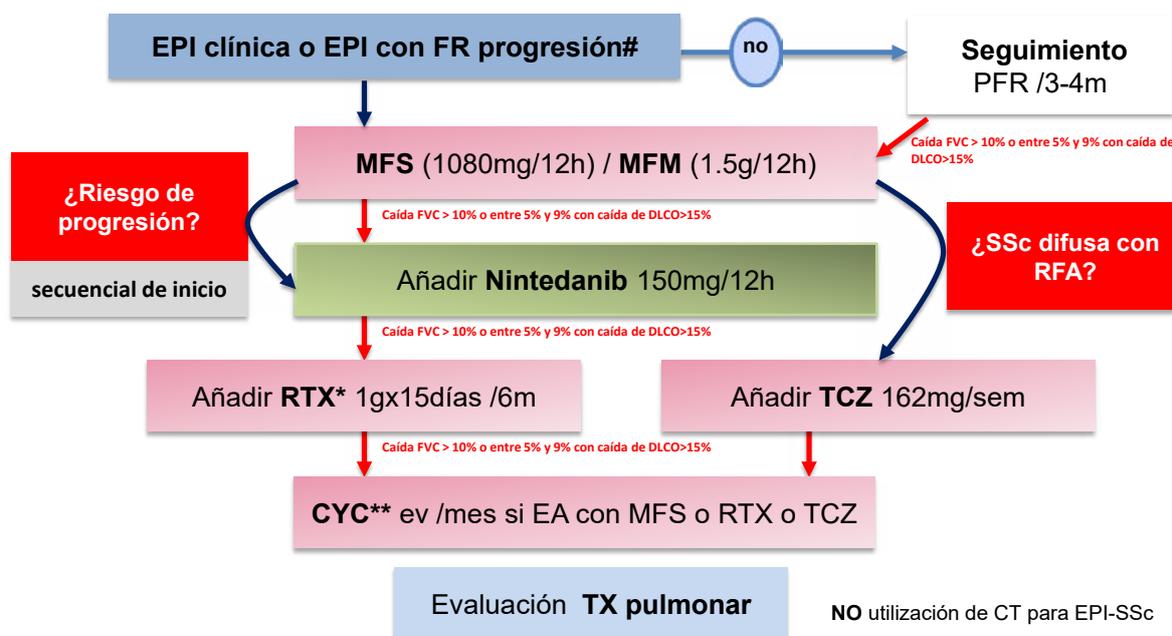
¶ Although CYC has two RCTs in SSc-ILD, the toxicity precludes us for advocating it as first line treatment.

£No data supporting combined therapy of two biologic DMARDs or Tyrosine kinase inhibitor with biologic DMARDs.

6MWT = six-minute walk test, Anti-topo = anti-topoisomerase I antibodies, APR = acute phase reactants, CYC = cyclophosphamide, DLco = diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide, FVC = forced vital capacity, HRCT = high resolution computed tomography, HSCT = hematopoietic stem cell transplant, ILD = interstitial lung disease, MMF = mycophenolate mofetil, NINT = nintedanib, PFT = pulmonary function tests, RTX = rituximab, SSc = systemic sclerosis, TCZ = tocilizumab

Figura 5. Algoritmo de seguimiento y tratamiento de la Unidad de Enfermedad Autoinmunes Sistémicas. Hospital Vall d’Hebron.

2021. Algoritmo de tratamiento. Unidad de EAS.HVH



FR: factores de riesgo; MFS: micofenolato sódico MMF: micofenolato mofetilo; dcSSc: subtipo difusa; RFA: reactantes de fase aguda; RTX: rituximab; TCZ: tocilizumab; CYC: ciclofosfamida; EA: efectos adversos Tx: trasplante. CT: corticoides

RTX* utilizar en segunda línea asociado a MFS si presenta miositis o presenta artritis y no es SScd temprana ni presenta RFA o no tolera TCZ

CYC**: si RTX o TCZ no se toleran o no son eficaces

Azatioprina (AZT):

Los resultados de los estudios retrospectivos y/o abiertos prospectivos son menos favorables que los que utilizan CYC y MF.

Micofenolato (MF):

A partir del año 2000 se publicaron estudios retrospectivos y/o observacionales en los que se observaba una estabilización o mejoría de la FVC. En un estudio retrospectivo en el que compararon la evolución de 109 pacientes tratados con MF y 100 tratados con otros fármacos IS o antifibróticos se observó que el grupo tratado con MF tenía mejor supervivencia a los 5 años y menor incidencia de EPI grave (FVC<50% valor esperado). En el 2011, comunicamos la evolución de los primeros 14 pacientes tratados con MF sódico a dosis de 720mg/12horas durante 1 año, el 78% presentaron estabilidad o

mejoría de la FVC ²⁷. En el año 2016 se publicó el estudio SLS II ²⁵ se comparó CYC oral durante 1 año y posteriormente 1 año de pbo con la pauta de MF mofetilo 1,5 g/12 horas durante 2 años. No se observaron diferencias significativas en la evolución de la FVC. El grupo MF presentaba mejoría de la KCO con diferencias e.s respecto al grupo de CYC. El perfil de seguridad y de tolerancia del MF fue superior al de CYC: 1) 36 pacientes del grupo con CYC (la mitad) tuvieron que abandonar el tratamiento por efectos adversos, 2) 11 pacientes del grupo CYC vs 5 grupo MF murieron y 3) el 25% del grupo con CYC necesitaron tratamiento alternativo frente a un 4% del grupo con MF. Ante estos resultado, recomendamos utilizar MF como fármaco de primera línea, preferiblemente MF sódico, a dosis de 1,080 mg/12h, por su mejor tolerancia y menor interacción con los inhibidores de la bomba de protones.

Nintedanib(NIN):

Nintedanib (NIN), inhibidor de la tirosina quinasa, es el primer fármaco aprobado por la FDA y la EMEA para ES-EPI en base a los resultados del estudio SENCIS¹¹, (ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con pbo) que evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con NIN (150 mg/12h) en pacientes con ES-EPI durante al menos 52 semanas. Los pacientes tratados con NIN presentaron una menor caída de la FVC anual (52,4 ml NIN vs 93,3 ml pbo) la caída de FVC en el grupo pbo alcanzó el valor considerado como diferencia mínima clínicamente significativa (3,3%). El efecto sobre la FVC se observó también en los pacientes tratados con MF observándose una caída menor en los pacientes con tratamiento combinado NIN y MF. NIN tuvo un perfil de seguridad similar al observado en pacientes con FPI (75,7% presentaron diarrea) y se requirió ajuste de dosis / interrupción temporal en casi la mitad de los pacientes tratados. El perfil de seguridad fue similar en los pacientes que recibían también MF.

Tocilizumab(TCZ):

Los estudios sobre TCZ (FaSScinate) (FocuSSced)¹², anticuerpo monoclonal receptor soluble anti-IL-6, no consiguieron el objetivo principal (mejoría de m-Rodnan) pero sí que se observó estabilización de la FVC en el grupo tratado. En el estudio FocuSSced (doble ciego, aleatorizado y controlado con pbo) se incluyeron 210 pacientes con EScd temprana (menos de 2 años de evolución). En el análisis secundario se observó estabilidad de la FVC en el grupo con TCZ y caída significativa en el grupo pbo. Los pacientes con ES-EPI del grupo pbo presentaron caídas de FVC de 6,4% y en el grupo con TCZ se observó aumento de 0,1% (diferencia 6,5% (IC del 95%: 3,4-9,5) p <0,0001). En un análisis post-hoc se observó que la ES-EPI temprana no era sinónimo de EPI mínima en la TACAR, ya que el 41% tenían una extensión en TACAR entre el 10-20% y el 36% > 20%. La estabilización de la FVC se consiguió independientemente de la extensión de la afección. Por lo tanto TCZ tiene un potencial beneficio para tratar pacientes con EPI subclínica con características de alto riesgo (EScd temprana con reactantes de fase aguda y/o ATA I). La FDA ha aprobado el fármaco para disminuir el declive de la FVC en adultos con ES-EPI independientemente de las características de la ES.

Rituximab(RTX):

Aunque cada vez existe más evidencia a favor de utilizar Rituximab (RTX) (anticuerpo monoclonal quimérico anti CD20) para tratar la ES-EPI todavía no disponemos de los resultados de un ensayo aleatorizado y controlado con pbo¹⁰. En un estudio en el que se incluyeron 60 pacientes con EScd

temprana se comparó RTX (dos pulsos de 1000 mg a los 0 y 15 días) con CYC (500 mg / m² cada 4 semanas durante 24 semanas). Se observó que los pacientes del brazo RTX presentaban mejoría significativa de la FVC (61,3-67,5%) mientras que en el brazo CYC no se observó mejoría (59,3-58,1%) (p 0,002) (28). En un meta-análisis en el que se revisaron 20 estudios (575 pacientes) se observó que el tratamiento con RTX mejoraba de manera significativa la FVC y DLCO durante el primer año de tratamiento²⁹. En cambio en un estudio observacional y prospectivo de la cohorte del EUSTAR en que se compararon 146 pacientes en tratamiento con RTX vs 497 pacientes sin RTX no se observaron diferencias en caída > 10% de FVC ni > 15% de DLCO. Si que se observó que los pacientes en tratamiento combinado con MF presentaban una tendencia a una mejor evolución respecto RTX sólo (FVC aumentó 5.22% en RTX+MF vs 3% en RTX)³⁰. En espera de resultados de los ensayos clínicos, aconsejamos añadir RTX a MF como fármaco de 2ª o 3ª línea si se objetiva una pérdida de más de un 10% de la FVC (Figura 5)

Trasplante autólogo de células progenitoras:

En el estudio ASTIS (Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma)³¹ se observó una mejoría significativa de la FVC pero la mortalidad en el primer año fue del 10%. En el estudio o SCOT (Scleroderma Cyclophosphamide or Transplantation)³² se observó que el 17% de los pacientes trasplantados presentaban caídas de FVC >10% frente a un 41% del grupo de CYC. La supervivencia a los 54 meses fue del 91 % en el grupo trasplantado vs 77% en el grupo CYC pero los efectos adversos de grado 3 fueron más altos en el grupo trasplantado por lo que es necesaria una selección exquisita de los pacientes que se pueden beneficiar del trasplante.

Trasplante pulmonar:

Se debe considerar en los pacientes que presentan caídas de la FVC significativas a pesar del tratamiento IS y antifibrótico. Se recomienda evaluarlos en Unidades expertas en trasplante pulmonar cuando el paciente tiene una FVC alrededor del 50% del esperado o se asocia HP. La afección esofágica no es una contraindicación para el trasplante pulmonar. En la mayoría de estudios publicados los enfermos presentan supervivencias similares a los trasplantados por otras causas. En nuestra experiencia la curva de supervivencia de 15 enfermos con ES trasplantados era similar a la de 500 pacientes sin ES que habían sido trasplantados por otros motivos (supervivencia acumulada a los 3 años: 68% ES vs 63% no ES)³³

CONCLUSIONES

La EPI es una afección frecuente y con importante implicación en el pronóstico de los pacientes con Esclerodermia. El cribaje de EPI se debe realizar a todos los pacientes con ES mediante la realización de TACAR. La espirometría forzada y el test de DCO se realizan de manera basal y son indispensables para realizar el seguimiento clínico. En la clasificación actual de la EPI asociada a ES se debe tener en cuenta las características basales de la EPI (Subclínica y Clínica) y los factores de riesgo de progresión (Bajo/Alto riesgo). El algoritmo de tratamiento se individualiza según la clasificación de la EPI y se basa en la terapia inmunomoduladora y antifibrótica

BIBLIOGRAFÍA

- Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet* 2017; 390: 1685–99.
- Sanchez-Cano D, Ortego-Centeno N, Callejas JL, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: data from the Spanish Scleroderma study group. *Rheumatol Int* 2018; 8(3):363-74.
- Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med* 2020; 8:304–320.
- Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, et al. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and metaanalysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44(2): 208–219.
- Hoffmann-Vold M, Molberg. Detection, screening, and classification of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis *Curr Opin Rheumatol* 2020; 32:497–504.
- Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philpot EE, et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. et al. *Lancet Rheumatol* 2020;2(2):e71-e83.
- van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2737–47.
- Simeón CP, Fonollosa V, Tolosa C, et al. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis: clinical pattern according to cutaneous subsets and immunological status. *Semin Arthritis Rheumatism* 2012; 41 (6): 789-800
- Simeón-Aznar CP, Tolosa-Vilella C, Gabarró-Juliá L et al. Systemic sclerosis sine scleroderma and limited cutaneous systemic sclerosis: similarities and differences. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (6 Suppl. 86): S3
- Roofeh D, Lescoat A, Khanna D. Treatment for systemic sclerosis-associated interstitial lungdisease. *Curr Opin Rheumatol* 2021; 33: 240–248.
- Distler O, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019; 380(26):2518-2528.
- Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess the Efficacy and Safety of Tocilizumab Versus Placebo in Patients With Systemic Sclerosis. *Lancet Resp Med* 2020; 8:963-964
- Wells A. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Presse Med* 2014; 43: e329–e343
- Christopher P Denton , Athol U Wells, John G Coghlan. Major lung complications of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2018 Sep;14(9):511-52
- Khanna D , Roofeh D , Bernstein E, et al. SYSTEMIC SCLEROSIS-ASSOCIATED INTERSTITIAL LUNG DISEASE: How to incorporate two Food and Drug Administration-approved therapies in clinical practice *Arthritis Rheumatol* 2021; doi:10.1002/art.41933. Online ahead of print
- Simeón CP, Fonollosa V, Tolosa C, et al. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis: Survival, Prognostic Factors and Causes of Death. *Medicine (Baltimore)* 2015, 94 (43): e1728.
- Callejas-Moraga EL, Guillén-Del-Castillo A, Perurena-Prieto J et al. Anti-RNPC-3 antibody predicts poor prognosis in patients with Interstitial Lung Disease associated to Systemic Sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2021; Mar 20:keab279. doi: 10.1093/rheumatology/keab279. Online ahead of print
- Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1248–54
- Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, et al. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69:1670–1678.
- Hoffmann-Vold, Aaløkken T, Lund MB et al. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67:2205–221.

21. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655–2666
22. Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Halse AK, et al. Tracking impact of interstitial lung disease in systemic sclerosis in a complete nationwide cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200:1258–1266.
23. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:1327–1339.
24. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3962–3970.
25. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*, 2016; 4(9):708-719.
26. Simeón CP, V. Fonollosa-Plá, C. Tolosa-Vilella, et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a long term study. *Open Respir Med J* 2008;2:39-45
27. Simeón-Aznar CP, Fonollosa V, Tolosa C, et al. Effect of mycophenolate sodium in scleroderma-related interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2011 Nov; 30 (11):1393-8.
28. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, et al. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57:2106–2113.
29. Goswami RP, Ray A, Chatterjee M, et al. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 60:557–567.
30. Elhai M, Boubaya M, Distler O, et al., for EUSTAR network. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:979–987
31. Van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al., EBMT/ EULAR Scleroderma Study Group. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311:2490–2498.
32. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al., SCOT Study Investigators. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med* 2018; 378:35–47.
33. Fernández-Codina A, Berastegui C, Pinal-Fernández I, et al. Lung transplantation in systemic sclerosis: A single center cohort study. *Joint Bone Spine* 2018 Jan; 85(1):79-84

REVISIÓN



Belén
Atienza
Mateo



Miguel Ángel
González-Gay
Mantecón

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla,
IDIVAL, Universidad de Cantabria

AFECTACIÓN PULMONAR INTERSTICIAL EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta al 0,5-1% de la población mundial. Se caracteriza principalmente por dolor y tumefacción de las articulaciones que reflejan el daño de la membrana sinovial. El factor reumatoide (FR) y los anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (ACPA) se pueden detectar años antes de la aparición de los síntomas articulares, definiendo la AR como una enfermedad autoinmune sistémica con frecuentes manifestaciones extraarticulares¹. La afectación pulmonar es común en la AR e incluye un amplio espectro de manifestaciones, que van desde enfermedades de las vías respiratorias y pleurales, bronquiectasias y nódulos, hasta infecciones y toxicidad por fármacos² (Tabla 1). Entre las complicaciones pulmonares, la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) es una de las más frecuentes.

La EPID puede ocurrir en cualquier momento de la evolución de la AR con frecuencia y gravedad variables, a veces incluso precede a la clínica articular. La prevalencia de EPID asociada a AR (EPID-AR) varía dependiendo de la heterogeneidad poblacional, las definiciones de EPID y las herramientas de diagnóstico empleadas en cada estudio^{3,4}. Aunque la EPID clínicamente evidente suele registrarse en el 7-10% de

los pacientes con AR^{5,6}, la prevalencia reportada de EPID subclínica, objetivada en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) torácica, es mayor, llegando al 20-30%⁷⁻⁹. Los datos sobre la incidencia anual de EPID-AR son más escasos, reportándose en algunos estudios incidencias entre 2 y 4 por cada 100.000 pacientes/año^{6,10}.

PATOGENIA, GENÉTICA Y FACTORES DE RIESGO

La patogenia de la EPID-AR es sólo parcialmente conocida. Se ha propuesto la influencia de factores genéticos y ambientales en su desarrollo¹¹. En los últimos años, se han sugerido dos vías diferentes que vinculan la afectación pulmonar y la articular. En el primer caso, una respuesta inmune contra proteínas citrulinadas inicialmente reconocidas en el tejido sinovial reaccionaría sucesivamente de forma cruzada con antígenos similares en el pulmón¹². La segunda vía se basa en un modelo en el que la alteración de

la respuesta inmune comenzaría en el pulmón. En este sentido, la vía del receptor toll-like 4 (TLR4) se ha investigado como un posible mecanismo patogénico común en la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y la EPID-AR. Se ha sugerido un vínculo entre la estimulación de TLR4 y la respuesta autoinmune adaptativa en pacientes con AR, lo que desempeñaría un papel en la producción de ACPA^{13,14}. El tabaquismo u otros desencadenantes ambientales o infecciosos inducirían localmente la citrulinación de proteínas y la consiguiente activación inmunitaria estimularía la for-

mación de tejido linfoide bronquial y la producción de anticuerpos. La detección de altas concentraciones de péptidos citrulinados en el parénquima pulmonar previamente al desarrollo de EPID-AR se podría explicar por este modelo.

Todos estos mecanismos se pueden resumir en un modelo patogénico en el que un desencadenante ambiental (tabaco o agentes infecciosos) provoca estrés oxidativo celular, induciendo un proceso inflamatorio con modificaciones postraduccionales y activación de la respuesta inmune. Junto con los factores de crecimiento, muchas citocinas promueven la diferenciación y proliferación de fibroblastos, lo que proporciona un vínculo potencial entre la inflamación y la fibrosis. Al mismo tiempo, las metaloproteinasas de la matriz extracelular de los epitelios dañados promueven el reclutamiento celular, así como la activación de citocinas y mediadores profibróticos, contribuyendo a la intercomunicación entre las cascadas inflamatorias y las vías de remodelación tisular^{11,15}.

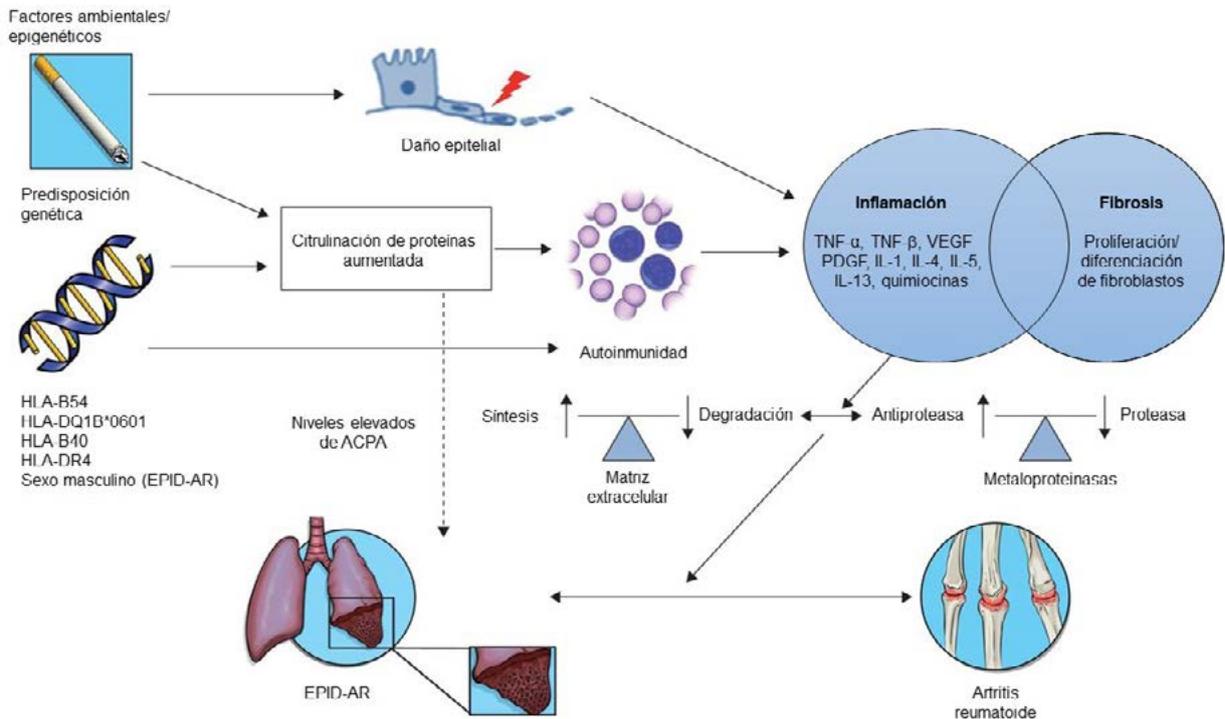
Algunos polimorfismos genéticos se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar EPID. En este sentido, se ha encontrado una fuerte asociación entre el polimorfismo rs35705950 (G>T) del gen MUC5B, que codifica la mucina 5B, y el desarrollo de FPI¹⁶. Ese mismo polimorfismo también contribuye al riesgo de EPID entre los pacientes con AR, en concreto con el patrón de neumonía intersticial usual (NIU)¹⁷. Sin embargo, no se ha encontrado asociación de dicho polimorfismo con el síndrome antisintetasa¹⁸, lo que sugiere diferencias genéticas entre las EPID presentes en las distintas enfermedades autoinmunes. Se han implicado otros genes en la EPID-AR, pero ninguno tan fuertemente asociado con el MUC5B. Finalmente, diferentes variantes de alelos del antígeno leucocitario humano (HLA) se han asociado con EPID en pacientes con AR, incluidos el HLA-B54, HLA-DQB1*0601, HLA-B40, HLA-DRB1*15, HLADRB1*16 y HLA-DR4^{11,15}.

Los factores de riesgo de desarrollo de EPID más conocidos, principalmente de NIU, en pacientes con AR son: el sexo masculino, la edad más avanzada al inicio de la enfermedad y el tabaco^{3,4,10,19}. Entre las características serológicas, los ACPA se han asociado con manifestaciones extraarticulares de la AR, incluida la EPID^{4,19-21}. Recientemente, se han investigado otros biomarcadores como factores de riesgo de EPID en pacientes con AR, como LDH, CA-125, CXCL10, fibronectina y PD-L1^{15,19}. Al igual que en otras enfermedades, las concentraciones séricas de KL-6 (Krebs von den Lungen-6) se han relacionado con la gravedad y progresión de la EPID-AR²². De igual manera, la presencia de células progenitoras endoteliales es significativamente mayor en los pacientes con AR con EPID que sin EPID, lo que representa un mecanismo compensatorio de reparación en estos pacientes²³.

En la Figura 1 se ilustra de forma esquemática el concepto actual de patogénesis de la EPID-AR.

Tabla 1. Manifestaciones pulmonares de la Artritis Reumatoide.

| |
|--|
| Parenquimatosas |
| Enfermedad pulmonar intersticial |
| Neumonía intersticial usual |
| Neumonía intersticial no específica |
| Neumonía organizada |
| Daño alveolar difuso |
| Neumonía intersticial linfocítica |
| Neumonía intersticial descamativa |
| Nódulos necrobióticos |
| Síndrome de Caplan (neumoconiosis) |
| Neumonía infecciosa |
| Neumonitis por toxicidad medicamentosa |
| De la vía aérea |
| Artritis cricoaritenoides |
| Bronquiectasias |
| Bronquiolitis |
| Bronquiolitis folicular |
| Bronquiolitis obliterante |
| Panbronquiolitis |
| Pleurales |
| Derrame pleural |
| Pleuritis |
| Neumotórax |
| Fístula broncopleural |
| Vasculares |
| Hipertensión pulmonar |
| Vasculitis pulmonar |
| Tromboembolismo venoso |
| Hemorragia pulmonar |

Figura 1. Esquema de la patogénesis de la EPID-AR.

(Adaptado de Shaw M, et al. Eur Respir Rev. 2015 Mar;24(135):1-16, con licencia CC BY-NC 4.0)

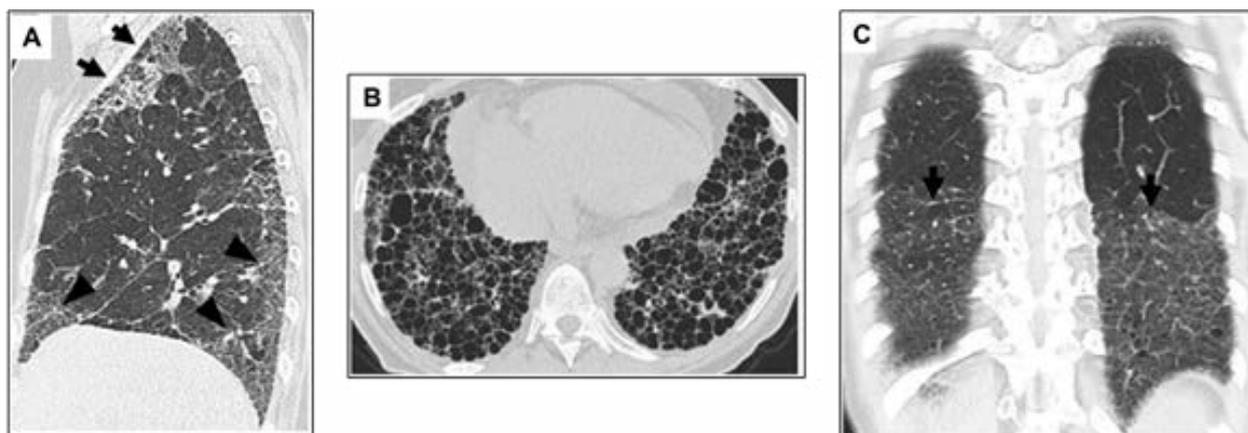
ACPA, anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados; AR, artritis reumatoide; EPID, enfermedad pulmonar intersticial; IL, interleucina; HLA, antígeno leucocitario humano; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; TNF, factor de necrosis tumoral; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PATRONES DE AFECTACIÓN

Las manifestaciones clínicas de la EPID-AR son similares a las de otras EPID, fundamentalmente la disnea de esfuerzo y la tos seca. En pacientes con AR de larga duración, la evaluación de la disnea podría subestimarse por su movilidad limitada²⁴. En la exploración física es frecuente auscultar crepitantes inspiratorios bibasales, pudiendo observarse la presencia de acropaquias en etapas más avanzadas.

Se han definido diferentes patrones radiológicos de EPID asociada a AR, con su correspondiente histología^{25,26}. Al contrario que en otras conectivopatías, como la esclerosis sistémica, el patrón más frecuente en la EPID-AR es el de NIU, caracterizado radiológicamente como la presencia de reticulación subpleural de predominio basal, con o sin "panal de abeja"²⁷. Se han descrito algunas características

radiológicas (por TCAR) diferenciales de la NIU en la AR de la FPI: en la EPID-AR los quistes en panal se pueden localizar en la parte media o superior de los pulmones, siendo muy infrecuentes en la FPI²⁸, también se ha reportado una fibrosis broncocéntrica en el contexto de NIU en una minoría de pacientes con EPID-AR²⁹. Además, se han descrito tres signos característicos de la NIU asociada a enfermedades autoinmunes^{30,31}, incluida la AR (Figura 2): (1) el "signo del lóbulo superior anterior", caracterizado por una concentración de fibrosis en las caras anteriores de los lóbulos superiores y una relativa preservación de las otras caras de los lóbulos superiores, pero con fibrosis concomitante en los lóbulos inferiores, (2) el "signo de panal de abejas exuberante", en el que los quistes en panal ocupan >70% de las regiones fibróticas, y (3) el "signo del borde recto", es decir, el aislamiento de la fibrosis en las bases pulmonares con una marcada demarcación en el plano craneocaudal.

Figura 2. Signos típicos de la neumonía intersticial usual en las conectivopatías.

(Imágenes obtenidas de Yoo H, et al. Eur J Radiol Open. 2020 Dec 16;8:100311, con licencia CC BY-NC-ND 4.0)

A: “signo del lóbulo superior anterior”; B: “signo de panal de abejas exuberante”; C: “signo del borde recto”.

A nivel histológico, en la NIU se evidencia un aumento de fibrosis con focos fibroblásticos y distorsión de la arquitectura de las áreas afectadas. En los pacientes con EPID-AR la NIU coexiste con frecuencia con la presencia de infiltrados celulares, bronquiolitis folicular y/o pleuritis. Esta combinación de hallazgos es indicativa de una conectivopatía subyacente¹⁵.

Otros patrones asociados a la EPID-AR son el de neumonía intersticial no específica (NINE), caracterizado radiológicamente por opacidades en vidrio deslustrado de predominio basal y subpleural e histológicamente por infiltrados inflamatorios a expensas de linfocitos en ausencia de focos fibroblásticos, y el de neumonía organizada, caracterizado radiológicamente por consolidaciones focales irregulares del espacio aéreo de predominio subpleural e histológicamente por tejido de granulación en la luz de bronquios, conductos alveolares y algunos alvéolos con cierto grado de infiltración de células mononucleares y macrófagos. Menos frecuentemente, se pueden observar otros patrones, como el de neumonía intersticial linfoide, en la que se observan típicamente espacios aéreos quísticos con aumento del tamaño de los ganglios linfáticos.

La afectación de pequeñas vías aéreas también es frecuente en la AR, estando asociada con la bronquiolitis obliterante², que se presenta radiológicamente como un patrón en mosaico, reflejando el atrapamiento aéreo, con nódulos centrolobulillares. Histológicamente se observa un infiltrado nodular linfoide localizado en la pared bronquiolar.

Aunque los nódulos parenquimatosos sean las manifestaciones pulmonares más características de la AR, son poco frecuentes y generalmente asintomáticos. Los nódulos reumatoides suelen ser septales o subpleurales y consisten en una necrosis fibrinoide central con un borde periférico de histiocitos en empalizada¹⁵.

Por último, al igual que en otros tipos de EPID, los pacientes con AR-EPID pueden desarrollar una exacerbación aguda de la afectación pulmonar³², definida clínicamente como un empeoramiento brusco o aparición de disnea, no explicado completamente por otras causas, asociado con opacidades bilaterales en vidrio deslustrado y/o consolidaciones en la TCAR de nueva aparición y superpuestas al patrón de EPID previo. Histológicamente se corresponde con un patrón de daño alveolar difuso (DAD) superpuesto en el de una EPID crónica. Las características de esta complicación son similares al síndrome de distrés respiratorio del adulto, que conlleva una elevada mortalidad. Entre las enfermedades reumatológicas asociadas a EPID, se ha reportado mayores tasas de agudización de la EPID en la AR, entre el 7 y el 11%^{32,33}. La edad avanzada, la afectación funcional pulmonar grave y el patrón de NIU se han descrito como los factores más importantes de exacerbación de la EPID³².

DIAGNÓSTICO Y ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR

El diagnóstico de la afectación pulmonar en pacientes con AR puede ser difícil si se basa solamente en los síntomas respiratorios. De hecho, los pacientes pueden estar asintomáticos al inicio de la enfermedad, y algunas manifestaciones clínicas sugestivas, como fatiga, disnea y tos, se pueden deber a causas extrapulmonares, como artritis, deformidades o síndrome seco². La radiografía de tórax se es poco sensible en la EPID, y se utiliza principalmente para identificar complicaciones pulmonares, como derrame pleural, infección o cáncer de pulmón^{2,8}.

La TCAR es la prueba de elección para el diagnóstico de EPID³⁴. Sin embargo, no se recomienda el uso rutinario de esta técnica como cribado, tanto por el alto coste económico como por la intensa exposición a radiación ionizante.

De esta manera, la exploración física pulmonar se ha propuesto como un método de cribado fácil y reproducible para el diagnóstico precoz de la neumonía intersticial, tanto idiopática como secundaria a otras enfermedades³⁵.

En los últimos años, la ecografía pulmonar se ha planteado como una técnica de imagen útil, factible, no invasiva, con alta sensibilidad y especificidad para el cribado de EPID en pacientes con conectivopatías, principalmente en la esclerosis sistémica. En la AR, los datos publicados son escasos y aún no se ha establecido la reproducibilidad y utilidad de la ecografía pulmonar³⁶.

Con respecto a las pruebas de función respiratoria, los pacientes con EPID-AR suelen presentar un patrón ventilatorio restrictivo³⁷, caracterizado por una capacidad vital forzada (CVF) reducida, un volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1) aumentado y un cociente VEF1/CVF normal, junto con una capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) disminuida. La DLCO generalmente se altera antes, incluso en ausencia de síntomas, por lo que es más sensible para detectar EPID, mientras que la CVF puede ser más útil para evaluar la extensión de la enfermedad. Además, en ocasiones, los pacientes presentan una combinación de EPID con patología de vía aérea, mostrando unos valores espirométricos normales pero una DLCO disminuida¹⁵. Aunque sea infrecuente en la AR, los pacientes pueden desarrollar hipertensión arterial pulmonar, la cual se debería de sospechar ante la presencia de una desproporción entre la DLCO y la CVF, con una reducción de la DLCO y estabilidad de la CVF en pacientes con EPID establecida.

La valoración conjunta de neumólogos y reumatólogos de pacientes con sospecha de EPID-AR puede facilitar el correcto diagnóstico y manejo de estos pacientes. La discusión en un equipo multidisciplinar que incluya además radiólogos y patólogos es fundamental para definir los patrones radiológicos e histológicos de cada caso³⁸, así como posibles complicaciones en el curso evolutivo de la enfermedad.

MORTALIDAD Y PRONÓSTICO

Los pacientes con AR tienen una mayor tasa de mortalidad en comparación con la población general. Este es el resultado de una serie de comorbilidades que incluyen enfermedades cardiovasculares (CV), trastornos respiratorios, principalmente secundarios a EPID, neoplasias y complicaciones infecciosas³⁹. En

los últimos años, la mortalidad CV en pacientes con AR está disminuyendo, probablemente debido a una mejor conciencia de esta complicación y un manejo más adecuado de la enfermedad^{40,41}. Sin embargo, la EPID sigue siendo un desafío en los pacientes con esta enfermedad reumatológica.

La mortalidad de los pacientes con EPID aumenta significativamente en comparación con los pacientes con AR sin EPID y con la población general, con tasas de supervivencia reportadas de entre 3 y 10 años tras del diagnóstico de EPID^{3,5,42}. Algunos estudios han demostrado diferencias de supervivencia entre los patrones de EPID en la AR²⁸. En este sentido, se ha descrito una tasa de supervivencia a 5 años del 36% en pacientes con NIU y del 94% en pacientes con NINE⁴³. Por el contrario, otros estudios no han encontrado asociación del patrón radiológico con la tasa de supervivencia^{44,45}. No obstante, la presencia del “panal de abejas” es el hallazgo radiológico más importante relacionado con una menor supervivencia⁴⁶. Asimismo, la evolución de la función pulmonar se ha descrito como un factor predictivo independiente de mortalidad en pacientes con EPID-AR⁴⁷. Los pacientes con peor función pulmonar al inicio o con progresión de la enfermedad a lo largo del tiempo tienen un mayor riesgo de muerte^{47,48}.

Es bien conocido que las exacerbaciones agudas de la EPID y la neumonía infecciosa grave son las causas más frecuentes de muerte en los pacientes con EPID-AR, con un desenlace fatal más temprano en los varones y los pacientes de edad avanzada^{47,48}. Sin embargo, la asociación de seropositividad de APCC y presencia de EPID con una menor supervivencia es más controvertida^{5,42}. Además, el tabaquismo, un factor de riesgo de AR bien establecido, también se ha relacionado con un mayor riesgo de EPID y de cáncer de pulmón⁴⁹. En consecuencia, los pacientes con AR fumadores tienen un peor pronóstico de la EPID en comparación con los no fumadores.

MANEJO TERAPÉUTICO

El tratamiento de la EPID-AR es un reto para los médicos debido a la gran heterogeneidad de la clínica y el curso de la enfermedad, los subtipos histopatológicos y la presencia de otras manifestaciones articulares o sistémicas de la AR^{50,51}. Especialmente, la gravedad y la progresión de la afectación pulmonar, junto con el patrón histológico / radiológico, son los principales factores a tener en cuenta en la elección del tratamiento.

Se debe de realizar un manejo tanto de la afectación articular como de la pulmonar en todos los pacientes con EPID-AR. En este sentido, el abordaje multidisciplinar de esta patología facilita su manejo¹⁵.

Por otro lado, la supuesta toxicidad pulmonar de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) complica aún más el tratamiento de EPID-AR. Como ejemplo más representativo, se encuentra la toxicidad pulmonar asociada al metotrexato (MTX). Este FAME convencional se ha relacionado con neumonitis por hipersensibilidad, generalmente durante las primeras semanas de tratamiento y con aumento del riesgo en pacientes con EPID preexistente. Sin embargo, actualmente no existe evidencia de toxicidad crónica ni aumento de la progresión de la EPID-AR en pacientes tratados con MTX. De hecho, según estudios recientes, este fármaco podría disminuir la progresión y aumentar la supervivencia de estos pacientes⁵².

Las últimas guías americanas y europeas para el manejo de la AR no tienen en cuenta el tratamiento de la EPID, mientras que las recomendaciones nacionales propuestas por la Sociedad Española de Reumatología sugieren abatacept y rituximab como FAMEs biológicos de primera línea en estos pacientes⁵³. Ambos fármacos han demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de la EPID-AR, independientemente de su combinación o no con MTX y del patrón de afectación radiológica⁵⁴⁻⁵⁷. En cuanto a los anti-TNF, existen controversias en cuanto a su toxicidad pulmonar, no pudiéndose desaconsejar su uso, aunque se recomienda optar por otra diana terapéutica⁵³.

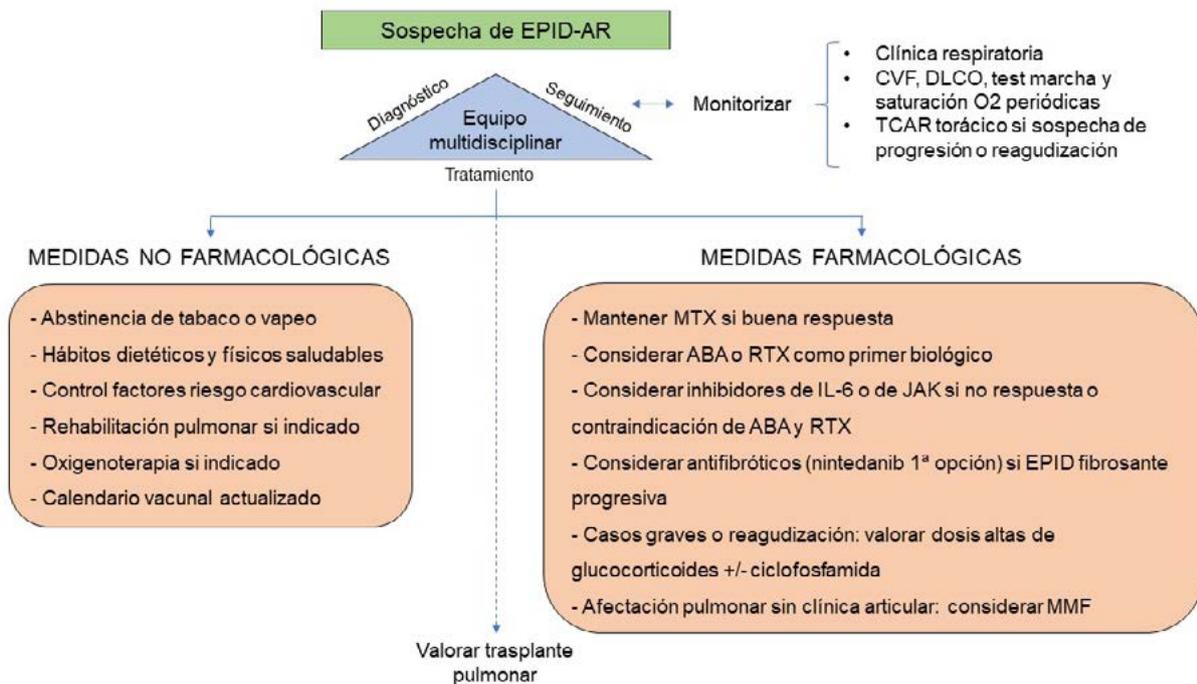
Los inhibidores del receptor de la IL-6 (tocilizumab y sarilumab) y los inhibidores de Janus quinasas (JAK) (tofacitinib, baricitinib y upadacitinib) son relativamente seguros en pacientes con EPID-AR. Los antifibróticos utilizados en la FPI, nintedanib y pirfenidona, han sido estudiados en la EPID-AR, especialmente en casos de EPID progresiva. De hecho, nintedanib está aprobado para el tratamiento de las EPID fibrosantes progresivas, incluyendo en este grupo a las conectivopatías con EPID⁵⁸.

Como última alternativa, en casos de fallo de los inmunosupresores, antifibróticos o su combinación, o en pacientes con afectación funcional pulmonar terminal, se debería evaluar el trasplante pulmonar en centros de referencia.

Adicionalmente al tratamiento farmacológico, o de forma exclusiva en pacientes con afectación leve y comorbilidades o contraindicaciones, se deben de llevar a cabo medidas no farmacológicas. Entre ellas, son importantes la educación del paciente, el cese de hábitos tóxicos, el mantenimiento del calendario vacunal actualizado, incluyendo la vacuna de la gripe, neumococo y SARS-CoV-2, y la indicación de rehabilitación pulmonar y oxigenoterapia domiciliaria en casos seleccionados.

En la Figura 3 se ilustra la propuesta de manejo de los pacientes con EPID-AR realizada por los autores.

Figura 3. Esquema de la propuesta de manejo de la EPID-AR.



ABA, abatacept; AR, artritis reumatoide; EPID, enfermedad pulmonar intersticial difusa; CVF, capacidad vital forzada; DLCO, capacidad de difusión de monóxido de carbono; JAK, Janus quinasa; MMF, micofenolato de mofetilo; RTX, rituximab; TCAR, tomografía computarizada de alta resolución.

BIBLIOGRAFÍA

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038.
- Esposito AJ, Chu SG, Madan R, et al. Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clin Chest Med*. 2019 Sep;40(3):545–560.
- Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1583–1591.
- Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics—a large multicentre UK study. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;53:1676–1682.
- Hyltdgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis*. 76(1700–1706):1700–1706. 2017.
- Raimundo K, Solomon JJ, Olson AL, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease in the United States: prevalence, incidence, and healthcare costs and mortality. *J Rheumatol*. 2019;46(4):360–369.
- Gochuico BR, Avila NA, Chow CK, et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*. 2008;168(2):159–166.
- Gabbay E, Tarala R, Will R, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(2):528–535.
- Sebastiani M, Vacchi C, Cassone G, et al. Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis. What do we don't know? The LIRA study (Lung Involvement in Rheumatoid Arthritis). *Ann Rheum Dis*. 2020;79:290–291.
- Koduri G, Norton S, Young A, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology*. 2010;49(8):1483–1489.
- Shaw M, Collins BF, Ho LA, et al. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev*. 2015 Mar;24(135):1–16.
- Paulin F, Doyle TJ, Fletcher EA, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis: shared mechanistic and phenotypic traits suggest overlapping disease mechanisms. *Rev Invest Clin*. 2015;67(5):280.
- Karampitsakos T, Woolard T, Bouros D, et al. Toll-like receptors in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol*. 2017;808:35–43.
- Pierer M, Wagner U, Rossol M, et al. Toll-like receptor 4 is involved in inflammatory and joint destructive pathways in collagen-induced arthritis in DBA1J mice. *PLoS One*. 2011;6(8):e23539.
- Manfredi A, Cassone G, Luppi F, et al. Rheumatoid arthritis related interstitial lung disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021 May;17(5):485–497.
- Seibold MA, Wise AL, Speer MC, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;364 (16):1503–1512.
- Juge PA, Lee JS, Ebstain E, et al., MUC5B promoter variant and rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2018;379(23): 2209–2219.
- López-Mejías R, Remuzgo-Martínez S, Genre F, et al. Influence of MUC5B gene on antisynthetase syndrome. *Sci Rep*. 2020 Jan 29;10(1):1415.
- Zhang Y, Li H, Wu N, et al. Retrospective study of the clinical characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2017;36(4):817–823.
- Doyle TJ, Patel AS, Hatabu H, et al. Detection of rheumatoid arthritis-interstitial lung disease is enhanced by serum biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(12):1403–1412.
- Yin Y, Liang D, Zhao L, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2014;9:1–6.
- Avouac J, Cauvet A, Steelandt A, et al. Improving risk-stratification of rheumatoid arthritis patients for interstitial lung disease. *PLoS One*. 2020;15(5):1–11.
- Pulito-Cueto V, Remuzgo-Martínez S, Genre F, et al. Endothelial Progenitor Cells as a Potential Biomarker in Interstitial Lung Disease Associated with Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med*. 2020 Dec 18;9(12):4098.
- Solomon JJ, Fischer A. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a focused review. *J Intensive Care Med*. 2015;30 (7):392–400.
- Tanaka N, Kim JS, Newell JD, Brown KK, Cool CD, Meehan R, Emoto T, Matsumoto T, Lynch DA. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings. *Radiology*. 2004 Jul;232(1):81–91.
- Lee HK, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho JY, Colby TV, Kitaichi M. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2005 Jun;127(6):2019–27.
- Barnett J, Devaraj A. Computed tomographic imaging in connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40 (2):159–172.
- Jacob J, Hirani N, Chm VM, et al. Predicting outcomes in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2019;53 (1):1800869.
- Solomon JJ, Ryu JH, Tazelaar HD, et al. Fibrosing interstitial pneumonia predicts survival in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD). *Respir Med*. 2013;107(8):1247–1252.80
- Chung JH, Cox CW, Montner SM, et al. CT features of the usual interstitial pneumonia pattern: differentiating connective tissue disease-associated interstitial lung disease from idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Roentgenol*. 2018;210(2):307–313.
- Yoo H, Hino T, Han J, et al. Connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) and intersti-

- tial lung abnormality (ILA): Evolving concept of CT findings, pathology and management. *Eur J Radiol Open*. 2020 Dec 16;8:100311.
32. Suda T, Kaida Y, Nakamura Y, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir Med*. 2009;103(6):846–853.
 33. Park IN, Kim DS, Shim TS, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;132(1):214–220.
 34. Paschalaki KE, Jacob J, Wells AU. Monitoring of lung involvement in rheumatologic disease. *Respiration*. 2016;91(2):89–98.
 35. Cottin V, Richeldi L. Neglected evidence in idiopathic pulmonary fibrosis and the importance of early diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev*. 2014;23(131):106–110.
 36. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Scheidl S, et al. Ultrasound screening for interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(2):199–203.
 37. Ciancio N, Pavone M, Torrisi SE, et al. Contribution of pulmonary function tests (PFTs) to the diagnosis and follow up of connective tissue diseases. *Multidiscip Respir Med*. 2019;14(1):1.
 38. Atienza-Mateo B, Remuzgo-Martínez S, Mora Cuesta VM, et al. The Spectrum of Interstitial Lung Disease Associated with Autoimmune Diseases: Data of a 3.6-Year Prospective Study from a Referral Center of Interstitial Lung Disease and Lung Transplantation. *J Clin Med*. 2020 May 26;9(6):1606.
 39. Myasoedova E, Davis JM 3rd, Crowson CS, et al. Epidemiology of rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis and mortality. *Curr Rheumatol Rep*. 2010 Oct;12(5):379–85.
 40. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:8–17.
 41. Martín-Martínez MA, Castañeda S, Sánchez-Alonso F, et al. Cardiovascular mortality and cardiovascular event rates in patients with inflammatory rheumatic diseases in the CARdiovascular in rheuMATology (CARMA) prospective study—results at 5 years of follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Nov 30:keaa737.
 42. Huang S, Doyle TJ, Hammer MM, et al. Rheumatoid arthritis-related lung disease detected on clinical chest computed tomography imaging: Prevalence, risk factors, and impact on mortality. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(6):1216–1225.
 43. Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, et al. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Eur Respir J*. 2011;37:1411–1417.
 44. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1322–1328.
 45. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, et al. Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Dec 10;pii: kew391.
 46. Yamakawa H, Sato S, Tsumiyama E, et al. Predictive factors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease analysed by modified HRCT classification of idiopathic pulmonary fibrosis according to the 2018 ATS/ERS/JRS/ALAT criteria. *J Thorac Dis*. 2019;11(12):5247–5257.
 47. Solomon JJ, Chung JH, Cosgrove GP, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2016;47(2):588–596.
 48. Kakutani T, Hashimoto A, Tominaga A, et al. Related factors, increased mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Mod Rheumatol*. 2020;30(3):458–464.
 49. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010;69:70–81.
 50. Dai Y, Wang W, Yu Y, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: an overview of epidemiology, pathogenesis and management. *Clin Rheumatol*. 2020;40(4):1211–1220.
 51. Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, et al. The lung in rheumatoid arthritis: focus on interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(10):1544–1554.
 52. Dawson JK, Quah E, Earnshaw B, et al. Does methotrexate cause progressive fibrotic interstitial lung disease? A systematic review. *Rheumatol Int*. 2021 Jun;41(6):1055–1064.
 53. Grupo de trabajo de la GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Madrid. Sociedad Española de Reumatología. 2019.
 54. Fernández-Díaz C, Castañeda S, Melero-González RB, et al. Abatacept in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: national multicenter study of 263 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 1;59(12):3906–3916.
 55. Fernández-Díaz C, Atienza-Mateo B, Castañeda S, et al. Abatacept in monotherapy versus combined in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis. multicenter study of 263 caucasian patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Mar 29;keab317.
 56. Atienza-Mateo B, Fernández-Díaz C, Castañeda S, et al. Abatacept in usual and in non-specific interstitial pneumonia associated to rheumatoid arthritis. National multicenter study of 190 patients. *Ann Rheum Dis*, volume 80, supplement 1, year 2021, page 53.
 57. Atienza-Mateo B, Remuzgo-Martínez S, Prieto-Peña D, et al. Rituximab in the Treatment of Interstitial Lung Disease Associated with Autoimmune Diseases: Experience from a Single Referral Center and Literature Review. *J Clin Med*. 2020 Sep 23;9(10):3070.
 58. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases—subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):453–460.

REVISIÓN



Albert
Selva
O'callaghan



Ernesto
Trallero
Araguás



Albert
Gil
Vila

Hospital Universitario Vall D'hebron.
Unidad Funcional de Enfermedades Autoinmunes Sistemicas.
Universitat Autonoma de Barcelona. Barcelona. España

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN PACIENTES CON MIOPATÍA INFLAMATORIA IDIOPÁTICA

INTRODUCCIÓN

Las miositis o enfermedades musculares inflamatorias idiopáticas (MII), son enfermedades sistémicas de causa desconocida y de probable origen autoinmune¹. El tejido afectado de forma preferente es el músculo esquelético estriado, pero otras estructuras u órganos pueden verse involucrados también en estas enfermedades, siendo el pulmón, en forma de neumopatía intersticial uno de los más frecuentes^{2,3}.

La presencia de anticuerpos específicos o asociados a miositis permite con bastante fiabilidad definir determinados fenotipos clínicos, con implicaciones diagnósticas y de pronóstico, debido a las distintas curvas de supervivencia asociadas a estos autoanticuerpos⁴. El síndrome por anticuerpos antisintetasa, la forma rápidamente progresiva asociada a los anticuerpos anti-MDA5, la positividad frente a los anticuerpos anti-ubiquitina (anti-SAE), los síndromes de superposición con la esclerodermia asociados a anticuerpos anti-PM/Scl o anti-Ku con un aparente mejor pronóstico, o la coexistencia de anticuerpos anti-Ro52 como indicador de una peor evolución son algunos de los síndromes de afectación intersticial pulmonar que deberemos tener en cuenta cuando valoremos este trastorno en pacientes con MII.

SÍNDROME POR ANTICUERPOS ANTISINTETASA

Constituye la afectación intersticial pulmonar por excelencia en los pacientes con MII, si bien en los últimos años y debido a peculiaridades clínicas como la presencia de lesiones eccematosas en la cara lateral de los dedos de las manos y ocasionalmente también de los pies (“manos de mecánico” o “pies del peregrino”, Fig. 1), histopatológicas en la biopsia muscular (atrofia perifascicular o inclusiones de filamentos de actina en el estudio ultraestructural), o ausencia ocasional de afectación muscular ha favorecido el reconocimiento de esta entidad como una entidad independiente dentro del heterogéneo grupo de las miopatías inflamatorias^{1,6}.

El fenotipo clínico es característico y difícilmente puede ser pasado por alto cuando las diferentes manifestaciones del síndrome están presentes. Así en un paciente con debilidad muscular y elevación de las enzimas musculares, si observamos además la presencia de lesiones eccematosas en la cara lateral de los dedos de las manos, crepitantes tipo “velcro” a la auscultación pulmonar y afectación articular inflamatoria la sospecha clínica estará bien fundamentada. Así pues, las manifestaciones del síndrome están

bien definidas y son reconocibles desde el punto de vista clínico, si bien pueden aparecer de forma secuencial a lo largo del tiempo^{7,9}. La artritis, la fiebre y la miositis pueden acompañar desde un inicio a la afectación intersticial pulmonar o aparecer de forma diferenciada en el tiempo. Esta evolución temporal en ocasiones puede llevar a un diagnóstico equivocado, es el caso del paciente que se presenta en clínica como un cuadro de poliartritis o de oligoartritis sin más síntomas acompañantes siendo diagnosticado de forma errónea de artritis reumatoide o de artritis reactiva, o el paciente ingresado en neumología como neumopatía intersticial no filiada a estudio, o incluso, aunque menos frecuente en sujetos con fiebre persistente sin aparente focalidad. En estas situaciones, a la espera de la aparición de nuevas manifestaciones propias del síndrome, la positividad de los anticuerpos antisintetasa en cualquiera de sus especificidades permite el diagnóstico de síndrome antisintetasa.

Figura 1. Manos de mecánico.



La presencia de anticuerpos contra el péptido cíclico citrulinado (anti-CCP) propios de la artritis reumatoide⁹, y que pueden acompañar en ocasiones al síndrome y la definición por parte de los neumólogos de la entidad catalogada como IPAF (*interstitial pneumonia with autoimmune features*)¹⁰ no hacen más que añadir confusión al diagnóstico de esta entidad. Es por este motivo, por el que se ha iniciado un estudio financiado por las principales sociedades científicas en reumatología (EULAR/ACR) (*the CLASS - Classification Criteria of Antisynthetase Syndrome- study*) para establecer unos criterios diagnósticos, que no solo hagan posible un diagnóstico fiable, sino que también favorezcan el desarrollo de ensayos clínicos con inclusión de pacientes con un espectro clínico-inmunológico homogéneo. Se prevé que se publiquen estos criterios a lo largo del año 2022. En la actualidad los criterios diagnósticos más aceptados, aunque no validados, son los de Connors et al. (Tabla 1)¹¹

Tabla 1.

| CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PROPUESTOS PARA EL SÍNDROME ANTISINTETASA |
|--|
| EL PACIENTE DEBE SER POSITIVO PARA UN ANTICUERPO ANTISINTETASA |
| MÁS UNA DE LAS SIGUIENTES MANIFESTACIONES: <ul style="list-style-type: none"> • EVIDENCIA DE MIOSITIS (SEGÚN CRITERIOS DE BOHAN & PETER) • EVIDENCIA DE NEUMOPATIA INTERSTICIAL (SEGÚN CRITERIOS DE AMERICAN THORACIC SOCIETY) • EVIDENCIA DE ARTRITIS (SEGÚN EXAMEN CLINICO, RADIOLOGÍA O REFERIDO POR EL PACIENTE) • FIEBRE PERSISTENTE, SIN FOCALIDAD • FENÓMENO DE RAYNAUD • MANOS DE MECÁNICO |

Se han descrito hasta 8 especificidades propias de los anticuerpos antisintetasa, siendo la más frecuente la histidil-t RNA sintetasa, conocida como anti-Jo1. El resto de las especificidades se recoge en la tabla 2. Existe todavía una cierta controversia en relación con las manifestaciones clínicas atribuibles a los diferentes anticuerpos antisintetasa. Así, clásicamente se establecía que los sujetos con anticuerpos antisintetasa no-Jo1 presentaban menor afectación muscular y mayor riesgo de neumonía intersticial. Sin embargo, recientemente se ha publicado un estudio que incluye pacientes de distintas cohortes de diferentes países y continentes, que tras analizar cerca de un millar de sujetos parece establecer que no hay grandes diferencias en el comportamiento de estos pacientes en relación al anticuerpo que presentan, más allá de un cierto retraso en el diagnóstico en pacientes con anticuerpos anti-PL7 y anti-PL12 en relación a los que son positivos para anti-Jo1, más frecuencia de neumopatía intersticial aislada en los sujetos anti-PL12 y mayor frecuencia de artritis en los anti-Jo1. Sin embargo, y lo más importante, no parecen existir diferencias de supervivencia entre los diferentes anticuerpos antisintetasa⁸.

El comportamiento clínico y pronóstico de la neumopatía intersticial en los pacientes con síndrome antisintetasa, en general es el de una enfermedad crónica, suelen responder al tratamiento y desarrollar un curso clínico estable a lo largo del tiempo en la mayoría de los casos. Sin embargo, es importante saber que en ocasiones pueden presentarse de forma aguda o subaguda, aunque no es esta la forma más típica. En cuanto al pronóstico a largo plazo, se consideran

factores de riesgo de un mal pronóstico la caída de más de un 10% de la capacidad vital forzada (CVF) en el estudio de la función pulmonar, la disminución por debajo del 55% de la difusión de CO (DLCO), la edad avanzada y la raza negra, así como la coexistencia de los anticuerpos anti-Ro52 que podrían actuar como cofactor negativo en estos pacientes. La presencia de hipertensión pulmonar, afortunadamente poco frecuente, conlleva también un peor pronóstico¹². En casos de mala evolución, el trasplante pulmonar es una alternativa a valorar, aunque todavía existe poca experiencia publicada al respecto.

La etiopatogenia del síndrome no es bien conocida, pero parece coger fuerza la idea de que la exposición ambiental a determinados antígenos inhalados, incluidos los virus, podría desempeñar un papel clave en la etiopatogenia del proceso tal y como se puede deducir de la descripción de casos bien documentados en donde la exposición a sustancias inhaladas juega un papel determinante, como por ejemplo el caso de los bomberos que participaron activamente en tareas de rescate de la población durante el atentado de las torres gemelas en Nueva York el 11 de septiembre de 2001. Estudios de casos y controles apoyan la idea de la exposición ambiental como factores etiopatogénicos del síndrome que se iniciaría en el pulmón para después afectar al músculo, si bien la secuencia etiopatogénica y los principales factores moleculares involucrados se desconocen¹²⁻¹⁵.

Aunque ocasionalmente se acepta el nihilismo terapéutico en algunos pacientes asintomáticos con mínimas alteraciones en la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) y estudio funcional respiratorio mínimamente alterado (CVF y DLCO > 80%), en la mayoría de los casos se recomienda y es necesario iniciar tratamiento inmunodepresor. La estrategia terapéutica suele depender de la experiencia del médico/centro responsable, dada la falta de evidencia científica y/o ensayos clínicos de asignación aleatoria que permita guiar al médico en estas decisiones terapéuticas, pero en general incluye la administración de glucocorticoides (p.ej. prednisona 1 mg/kg/d durante 3 semanas y reducción progresiva de 5 mg/semana hasta los 20 mg/d y revaloración) junto con la administración concomitante de fármacos inmunodepresores como la azatioprina (1 mg/kg/d según actividad de tiopurin-metil-transferasa), metotrexato (15-20 mg/semana), micofenolato mofetilo (1 g/12h) o inhibidores de la calcineurina (tacrolimus/ciclosporina) según niveles terapéuticos en plasma. Rituximab, un agente biológico anti-CD20 parece ser también eficaz, si bien suele reservarse para casos refractarios al tratamiento inicial inmunodepresor.

Personalmente favorecemos la administración de antagonistas de la calcineurina en pacientes jóvenes sin factores de riesgo vascular, mientras en pacientes añosos diabéticos o hipertensos el micofenolato es una buena alternativa. Rituximab, cada

vez mas va abriéndose un lugar en el tratamiento de estos pacientes y la experiencia personal es buena en este sentido, así como las series observacionales y cohortes publicadas en la bibliografía médica. La utilización de metotrexate se recoge como alternativa en numerosos tratados sobre el síndrome, y no es una mala opción, si bien el riesgo de toxicidad pulmonar que, aunque poco frecuente hay que tener en cuenta, en ocasiones complica la toma de decisiones terapéuticas. La coexistencia de artritis y neumopatía intersticial constituye una indicación para la administración de metotrexate, si bien leflunomida a dosis bajas (10 mg/d), suele ser eficaz. Rituximab o incluso abatacept pueden en estos casos ser una buena alternativa. La utilización de fármacos antifibróticos como complemento a la terapia inmunodepresora en fases avanzadas de la enfermedad es una idea que tener muy presente, dada su utilidad en enfermedades afines como la esclerodermia o situaciones similares como la neumonitis intersticial fibrosante progresiva, aunque no existen datos en relación al síndrome antisintetasa.

Tabla 2. Especificidades antigénicas de los anticuerpos antisintetasa.

| | |
|----------------------------------|------------|
| Anti-histidil t-RNA sintetasa | Anti-Jo-1 |
| Anti-threonil-t-RNA sintetasa | Anti-PL-7 |
| Anti-alanil-t-RNA sintetasa | Anti-PL-12 |
| Anti-isoleucil-t-RNA sintetasa | Anti-OJ |
| Anti-glicil-t-RNA sintetasa | Anti-EJ |
| Anti-asparaginil-t-RNA sintetasa | Anti-KS |
| Anti-fenilalanil-t-RNA sintetasa | Anti-ZO |
| Anti-tirosil-t-RNA sintetasa | Anti-Ha |

SÍNDROME POR ANTICUERPOS ANTI-MDA5

Es una entidad bien diferenciada. A raíz de la descripción de estos anticuerpos frente a la proteína 140 kD en pacientes con dermatomiositis clínicamente amio-pática, posteriormente identificados como anticuerpos frente a la proteína MDA5 (anti-melanoma differentiation associated-gen 5), se han podido definir al menos dos fenotipos que cursan con afectación intersticial. El primero, similar al síndrome antisintetasa, de curso crónico, y el segundo, más conocido

por su gravedad, la forma de neumopatía intersticial rápidamente progresiva (empeoramiento clínico, gasométrico y radiológico durante los primeros 3 meses de enfermedad), y que conlleva un mal pronóstico. Cerca del 50% de estos pacientes fallecen a pesar del tratamiento inmunodepresor intensivo. La presencia de anticuerpos anti-Ro52 parece conferir un peor pronóstico funcional respiratorio en estos pacientes, aunque no todos los estudios publicados van en esta dirección.

El mecanismo etiopatogenico no es bien conocido, pero podrían estar implicados agentes víricos. Cabe recordar que la proteína MDA5 ubicada en el citoplasma celular, actúa como sensor para identificar virus RNA, activando la vía del interferon y posteriormente la vía del JAK-STAT, que pueden ambas desencadenar un proceso inflamatorio grave de probable etiología inmunológica (Fig. 2)

El cuadro clínico impresiona por su gravedad, los pacientes desarrollan un cuadro de insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva debido a la afectación intersticial pulmonar (Fig.3). Las lesiones cutáneas típicas de la dermatomiositis pueden pasar desapercibidas especialmente si se ha iniciado tratamiento con glucocorticoides, y la afectación muscular, aunque posible es infrecuente.

Las opciones terapéuticas pasan por la administración de terapia inmunodepresora doble (glucocorticoides y antagonistas de la calcineurina), o triple (añadiendo ciclofosfamida), aunque el beneficio de añadir este fármaco a la pauta inicial no está claramente demostrado. Otras opciones como rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD20, o el tratamiento con recambio plasmático y/o perfusión de polimixina, en un intento de aclarar citocinas y/o anticuerpos del torrente sanguíneo tienen su lugar en el tratamiento de este síndrome catastrófico. Recientemente, se han publicado algunas series de casos que incluyen el tratamiento con inhibidores de la vía del JAK-2, como tofacitinib con resultados esperanzadores. La oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation) como puente hasta que el tratamiento inmunodepresor sea efectivo o en espera de trasplante pulmonar es una opción para tener en cuenta de forma conjunta con los especialistas en cuidados intensivos. En un consenso reciente se recogen las recomendaciones de un grupo de expertos de distintas especialidades médicas, internistas, reumatólogos, intensivistas, neumólogos e inmunólogos, con el fin de racionalizar el tratamiento en estos casos y así conseguir unas mejores tasas de supervivencia^{16,17}.

Figura 2. Papel de MDA5 en las células. Las moléculas MDA5/RIG-I actúan como sensores del RNA viral activando la vía del interferón y posteriormente la vía JAK-STAT mediante MVAS, generando un estado inflamatorio que facilita la eliminación del virus pero que ocasionalmente puede desencadenar una enfermedad autoinmune. ISG, interferon-stimulated genes; MVAS, mitochondrial antiviral signaling; MDA5, melanoma differentiated gene 5 protein

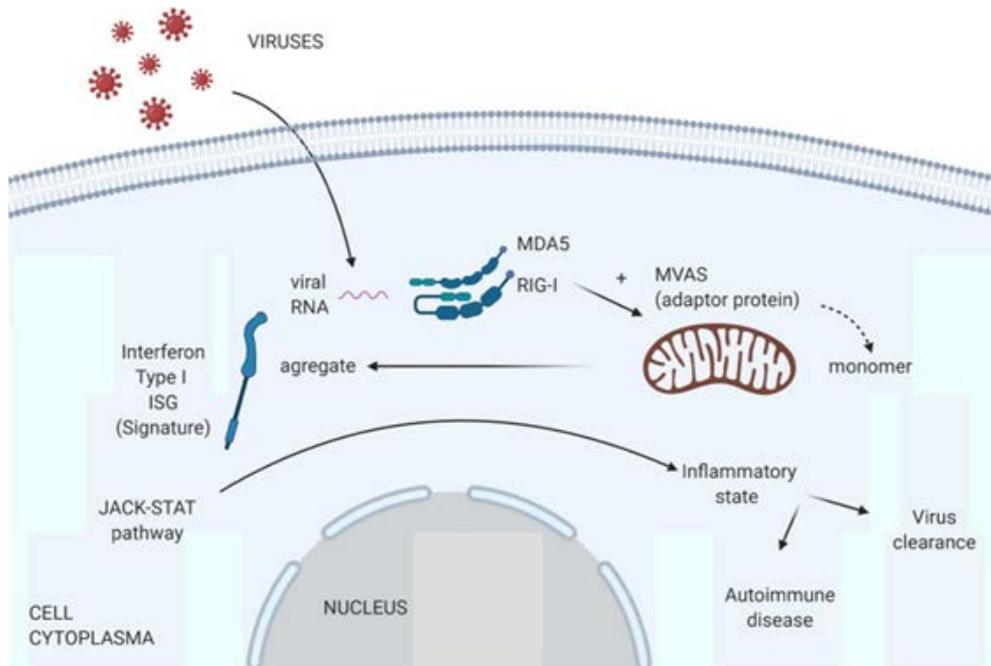


Figura 3. Neumopatía intersticial rápidamente progresiva, nótese la presencia de neumomediastino en la radiografía simple de tórax (a) y en la tomografía computarizada de tórax (b).



A



B

ESCLEROMIOSITIS

En ocasiones coexisten manifestaciones clínicas propias de la esclerodermia junto a otras propias de las miopatías inflamatorias. Hablamos entonces de uno de los síndromes de superposición clásicos: la escleromiositis. El espectro clínico de estos pacientes en ocasiones es similar al observado en sujetos diagnosticados de síndrome antisintetasa, presentando “manos de mecánico” asociadas en ocasiones a esclerodactilia o en otras ocasiones a “puffy hands” o “dedos en salchicha”, quizás debido a un sustrato genético común¹⁸. La afectación articular en ocasiones inflamatoria también puede estar presente y la afectación muscular en forma de debilidad proximal y hallazgos patológicos en la biopsia muscular es frecuente, si bien en ocasiones predomina la fibrosis sobre el infiltrado inflamatorio. El fenómeno de Raynaud es constante. El pulmón es un órgano diana en este síndrome, observándose en un 35%-87% según las series publicadas, aunque parece que el pronóstico es algo mejor que en otras formas de afectación intersticial pulmonar asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas, como por ejemplo en la esclerodermia con anticuerpos anti-topoisomerasa I¹⁹⁻²¹.

El principal biomarcador del síndrome es el anticuerpo anti-PM/Scl dirigido contra el complejo antigénico de 11 proteínas conocido como exosoma, involucrado en el procesamiento y degradación del RNA. Dos antígenos principalmente se detectan a partir de la prueba de ELISA y blot dirigidos contra dos proteínas de 75 kD y 100 kD. Otro biomarcador asociado en este síndrome es el anticuerpo anti-Ku, que parece comportar un mejor pronóstico. No obstante, hay que ser cauteloso debido a la escasa información existen-

te al respecto en la bibliografía médica. El tratamiento recomendado en estos casos no difiere del planteado en pacientes con síndrome antisintetasa, aunque se sugiere ser prudente en el uso de anticalcineurínicos o dosis altas de glucocorticoides, por el potencial riesgo de crisis renal en estos pacientes. Micofenolato mofetilo, es probablemente la primera opción.

SÍNDROME ANTI-SAE (SMALL UBIQUITIN-LIKE MODIFIER ACTIVATING ENZYME)

La presencia de este anticuerpo en pacientes con dermatomiositis, dirigido contra un doblete proteico de 40 kD y 90 kD, se ha relacionado con un espectro clínico característico donde la presencia de una neumonía intersticial de curso crónico y lentamente progresivo es una de sus características, acompañando a lesiones cutáneas propias y muy marcadas de la dermatomiositis. Esta manifestación, la neumopatía intersticial, es más frecuente en población asiática que caucásica²². En nuestra propia cohorte un 5% de pacientes con dermatomiositis son positivos para este autoanticuerpo y todos presentan una neumopatía intersticial en mayor o menor grado. Son necesarios estudios más amplios para acabar de definir el rol de los anti-SAE en relación con la presencia y pronóstico de neumopatía intersticial.

COROLARIO

La enfermedad pulmonar intersticial es una manifestación frecuente en el espectro clínico de las miopatías inflamatorias. El diagnóstico correcto, apoyado en la determinación de anticuerpos específicos como los anticuerpos antisintetasa, anti-PM/Scl, anti-Ku, anti-MDA5 o anti-SAE permite identificar de forma fiable el fenotipo característico, que en ocasiones se acompaña de un peor pronóstico, como en el caso de los anticuerpos anti-MDA5. La presencia de anticuerpos anti-Ro52 parece asociarse a una peor evolución funcional. El tratamiento inmunodepresor constituye el elemento terapéutico fundamental, si bien en situaciones graves, la plasmaféresis, la perfusión con polimixina B, la ECMO, o el trasplante pulmonar pueden ser alternativas terapéuticas. La posibilidad de un tratamiento antifibrótico complementario al tratamiento inmunodepresor debe tenerse en cuenta en casos refractarios o de curso crónico cuando el tratamiento inmunodepresor parece haber perdido eficacia o incluso desde el inicio, si bien no existe evidencia directa en pacientes con miositis y afectación intersticial, pero sí en síndromes o situaciones afines.

BIBLIOGRAFÍA

- Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernández I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol*. 2018; 17:816-828.
- Barba T, Mainbourg S, Nasser M, et al. Lung diseases in inflammatory myopathies. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40: 255-270.
- Sun KY, Fan Y, Wang YX, et al. Prevalence of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a meta-analysis from 2000 to 2020. *Semin Arthritis Rheum* 2021; 51: 175--91.
- Kuwana M, Gil-Vila A, Selva-O'Callaghan A. Role of autoantibodies in the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in autoimmune rheumatic disorders. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2021; 13: 1759720X2111032457.
- Stenzel W, Preuße C, Allenbach Y, et al. Nuclear actin aggregation is a hallmark of anti-synthetase syndrome-induced dysimmune myopathy. *Neurology*. 2015; 84:1346-54.
- Mammen AL, Allenbach Y, Stenzel W, Benveniste O; ENMC 239th Workshop Study Group. 239th ENMC International Workshop: Classification of dermatomyositis, Amsterdam, the Netherlands, 14-16 December 2018. *Neuromuscul Disord*. 2020; 30:70-92.
- Trallero-Araguás E, Grau-Junyent JM, Labirua-Iturburu A, et al. Clinical manifestations and long-term outcome of anti-Jo1 antisynthetase patients in a large cohort of Spanish patients from the GEAS-IIM group. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 46: 225-231.
- Cavagna L, Trallero-Araguás E, Meloni F, et al. Influence of antisynthetase antibodies specificities on antisynthetase syndrome clinical spectrum time course. *J Clin Med* 2019; 8: 2013.
- González-Gay MA, Montecucco C, Selva-O'Callaghan A. Timing of onset affects arthritis presentation pattern in antisynthetase syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2018; 36:44-49.
- Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. ERS/ATS Task Force on Undifferentiated Forms of CTD-ILD. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015; 46: 976-987.
- Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest*. 2010; 138:1464-74.
- Opinc AH, Makowska JS. Antisynthetase syndrome - much more than just a myopathy. *Semin Arthritis Rheum*. 2021; 51:72-83.
- Selva-O'Callaghan A, Labirua-Iturburu A, Pinal-Fernandez I. Antisynthetase antibodies in World Trade Center rescue and recovery workers with inflammatory myositis: comment on the article by Webber et al. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67:2791.
- Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Zock JP, Orriols R, Martínez-Gomez X, Vilardell-Tarres M. Occupational exposure in patients with the antisynthetase syndrome. *Clin Rheumatol* 2014; 33:221-5.
- Chinoy H, Adimulam S, Marriage F, et al. Interaction of HLA-DRB1*03 and smoking for the development of anti-Jo-1 antibodies in adult idiopathic inflammatory myopathies: a European-wide case study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:961-5.
- Selva-O'Callaghan A, Romero-Bueno F, Trallero-Araguás E, et al. Pharmacologic Treatment of Anti-MDA5 Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2021:1-15.
- Romero-Bueno F, Diaz Del Campo P, Trallero-Araguás E, et al; MEDRA5 (Spanish MDA5 Register) group (listed contributors at the end of the article). Recommendations for the treatment of anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis-associated rapidly progressive interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2020; 50:776-790.
- Rothwell S, Chinoy H, Lamb JA, et al. Focused HLA analysis in Caucasians with myositis identifies significant associations with autoantibody subgroups. *Ann Rheum Dis* 2019;78: 996-1002.
- Lazzaroni MG, Marasco E, Campochiaro C, et al. The clinical phenotype of Systemic Sclerosis patients with anti-PM/Scl antibodies: results from the EUSTAR cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Feb 12: keab152.
- Guillen-Del Castillo A, Simeón-Aznar C, Fonollosa-Pla V et al. Good outcome of interstitial lung disease in patients with scleroderma associated to anti-PM/Scl antibody. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44:331-7.
- Selva-O'Callaghan A, Simeon-Aznar CP. The Scleromyositis Phenotype. Lessons from a multicenter international cohort of anti-PM/Scl-positive patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 May 13: keab433.
- Fujimoto M, Matsushita T, Hamaguchi Y, et al. Autoantibodies to small ubiquitin-like modifier activating enzymes in Japanese patients with dermatomyositis: comparison with a UK Caucasian cohort. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 151-153.

LITERATURA COMENTADA

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez

Enrique de Ramón Garrido

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

LA PRÁCTICA DE LA BIOPSIA RENAL EN PACIENTES LÚPICOS ES SEGURA Y PUEDE APORTAR INFORMACIÓN PARA VALORAR LA FISIOPATOLOGÍA DEL PROCESO Y DECIDIR SOBRE UN TRATAMIENTO PERSONALIZADO DEL PACIENTE

Deonaraine KK, Carlucci, PM, Fava A, et al. *Lupus Sci Med* 2021;8:e000522.

En este estudio se evaluó la seguridad de las biopsias renales realizadas en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) incluidos en el “*Accelerating Medicines Partnership*”, un consorcio constituido con el objetivo de analizar los componentes moleculares implicados en la nefritis lúpica (NL) (*Arthritis Care Res* 2020;72:233). Se incluyeron 475 pacientes con LES, de 15 centros de USA, que aceptaron la toma de muestras de biopsia renal, con vistas a la investigación, en casos con indicación clínica del procedimiento. Se documentaron los efectos adversos (EAs) sucedidos en los siguientes 30 días después de la biopsia, estableciendo

si estaban o no relacionados con ésta. Los EAs graves se definieron de acuerdo con las indicaciones del NIH (<https://is.gd/tstALw>). En 34 (7,2%) de los pacientes se presentaron EAs que se relacionaron con el procedimiento, con 30 casos de hematoma, 2 de chorro hemorrágico, 1 con dolor y 1 con una fístula arterio-venosa. Por otra parte, 18 (3,8%) fueron EAs graves, que requirieron hospitalización; 4 (0,8%) pacientes requirieron transfusión sanguínea. En los casos en que se registró el número de cilindros obtenidos durante la biopsia, la media fue de 3,4 para los casos que presentaron EA (n=9) y 3,07 para aquellos no los tuvieron (n=140). Todos los EAs se resolvieron. Los autores concluyen que el procedimiento de obtención de este tejido con vistas a la investigación clínica es factible, se acompaña de complicaciones no mayores de las que se corren en el manejo estándar en la clínica. Afirman, por último, que si se quiere disponer de tratamientos personalizados, dirigidos sobre la base de los hallazgos moleculares del paciente, se requiere que los procedimientos diagnósticos busquen objetivos más allá de los hallazgos histológicos.

Comentarios

En general, la biopsia renal es una práctica relativamente segura, que está indicada en pacientes con LES que presentan datos clinicoanalíticos de alteración renal, tales como hipertensión arterial, disminución del filtrado glomerular, proteinuria, sedimento activo, aumento de los anticuerpos anti-DNA_n o disminución de C3 y C4. Los autores están de acuerdo en que la biopsia renal tiene una importancia capital para las decisiones de tratamiento. Esta iniciativa plantea la seguridad de la biopsia renal con vistas a la investigación clínica, para dilucidar el entramado de alteraciones moleculares del proceso y la búsqueda de soluciones de tratamiento personalizadas en base a dichos hallazgos. Como comentan los autores en la introducción, la caracterización de los tipos celulares y los perfiles de su expresión capacitan a los investigadores a relacionar el fenotipo, medido por las características clínicas y respuesta al tratamiento, con el biotipo, permitiendo el desarrollo de tratamientos personalizados más efectivos. Como en cualquier tipo de intervención, la seguridad es determinante de la factibilidad del procedimiento. En este caso,

los autores verifican que las complicaciones, especialmente hemorrágicas, no son graves ni un impedimento para obtener muestras de biopsia suplementarias que permitan profundizar en los detalles moleculares de la NL de un paciente concreto.

¿CUALES SON LOS RIESGOS Y LOS BENEFICIOS DEL BELIMUMAB EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO?

Iolascon G. *Int J Rheum Dis.* 2021;00:1-3.

Este artículo es un resumen y comentario de una revisión sistemática (RS) publicada por la colaboración Cochrane (Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 2, Art. No.:CD010668, DOI: 10.1002/14651 858. CD010 668. pub2. Su objetivo fue evaluar los beneficios y daños del belimumab (BLM), solo o en combinación, en el lupus eritematoso sistémico (LES). La población estudiada fueron pacientes con LES de acuerdo con criterios ACR. Se compararon el BLM, solo o en combinación con otros inmunosupresores, tales como azatioprina, ciclosporina, micofenolato de mofetilo, u otro biológico, frente a placebo u otro fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (DMARDs), combinaciones de DMARD, o biológicos. La información que se seleccionó correspondía a estudios publicados hasta septiembre de 2019. Se identificaron los artículos a través de Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; August 2019) en la Cochrane Library; MEDLINE Ovid; Embase Classic +Embase; CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature); Web of Science; y la World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform. Se incluyeron 6 ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) con un total de 2917 pacientes, de 22 a 80 años, mayoritariamente mujeres. El riesgo de sesgo fue generalmente bajo, salvo el sesgo de “pérdidas

de seguimiento” (*attrition bias*), que fue alto en 2/3 de los estudios. Todos los estudios compararon BLM con placebo. Algunos utilizaron múltiples dosis de comparación y diferentes tiempos de seguimiento (de 84 días a 76 semanas). Se observó reducción estadísticamente significativa en la puntuación SELENA-SLEDAI de al menos 4 puntos, con reducción del riesgo absoluto (RRA) del 13% para el grupo tratado con BLM comparado con el de placebo (RR 1,33, IC95% 1,22-1,45), lo que supone alta certeza de la evidencia (4 estudios con 2.666 participantes). No hubo diferencia de importancia clínica en términos de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), con diferencia de 1.6 puntos, lo que supone evidencia de certeza moderada. Por otra parte, hubo reducción significativa de la dosis de glucocorticoides (GC), con al menos un 50%, un RR de 1,59 (IC95% 1,17-2,15) y una RRA del 11%, lo que supone evidencia de alta certeza. Por último, no hubo diferencias en el número pacientes que tuvieron eventos adversos (EAs), con RRA del 2% a favor del BLM; tampoco hubo diferencias para la mortalidad (baja certeza), infecciones graves y número de EAs que supusieran retirada del ensayo (moderada certeza). Los autores concluyen que, comparado con un placebo, el BLM (10 mg/kg) probablemente reduce la actividad del LES y la dosis necesaria de GC, mientras que para la CVRS y la seguridad no se disponía de información concluyente.

Comentarios

BLM, que inició su investigación en el año 2001, ha sido el primer fármaco aprobado específicamente para el LES en más de 50 años, así como el primer biológico que se ha autorizado en esta enfermedad, tanto por la FDA como por la EMA. La indicación actual es para el tratamiento de los pacientes que se mantienen con LES activo y autoanticuerpos positivos a pesar de estar recibiendo un tratamiento estándar con GC y/o IS. Más recién-

temente se ha aprobado el empleo de BLM subcutáneo y ampliado su autorización al tratamiento de la nefritis lúpica. Los resultados de su utilización en la edad pediátrica son esperanzadores (*Ann Rheum Dis* 2020;79:1340). Ha habido otras publicaciones sobre revisiones sistemáticas anteriores relativas al empleo de BLM en pacientes con LES, así como análisis “post hoc” y estudios de extensión de los ensayos clínicos pivotaes o estudios observacionales en distintos países. La conclusión de esta RS es la posibilidad de mejoría de actividad de la enfermedad, medida solo con SELENA-SLEDAI y reducción de la dosis de GC, sin cambios apreciables en la CVRS, aspecto trascendental para el paciente; es destacable la ausencia de EAs de importancia.

REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS DE LOS EFECTOS DEL EJERCICIO EN LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD DE LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Lu M-C and Koo M. *Healthcare* 2021;9:1215

En la medida en que se sabe que el ejercicio y la actividad física pueden ser beneficiosos para los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) (*Lupus* 2019, 28, 703)(*Lupus* 2021;30:1058), los autores de esta publicación llevaron a cabo una revisión sistemática con meta-análisis (RS/MA) en la que revisaron sus efectos en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) salud de pacientes con LES. Seleccionaron en las bases de datos Pubmed y Embase ensayos clínicos (EC) aleatorios y no aleatorios hasta julio de 2021. Localizaron 1.158 artículos, de los que seleccionaron nueve. Cinco de ellos eran ECs controlados y aleatorizados se utilizaron para realizar el meta-análisis. No hubo

heterogeneidad de importancia entre los resultados de los distintos estudios. El tamaño del efecto medido con el estadístico *g* de Hedges, que utiliza la diferencia de medias y es una medida estandarizada, fue de 0,47 (IC95%: 0,21-0,73) para las dimensiones de salud física y de función física. Ninguno de los restantes otros 7 dominios del SF-36 mostraron un tamaño del efecto significativo. No obstante, estas medidas tienen limitaciones debido a los reducidos número de pacientes disponibles en los ensayos. Por otra parte, el diseño de los estudios introduce sesgos derivados de la imposibilidad de enmascaramiento, con lo que el efecto placebo ha podido ser importante. Los autores

concluyen que esta RS/MA avala que las intervenciones de ejercicio, comparadas con el manejo habitual de los pacientes, podrían mejorar la función física de la CVRS en pacientes con LES. No obstante, consideran que se necesitan más ECs de alta calidad, controlados y aleatorizados, que incorporen aspectos relativos a la CVRS, específicos de la enfermedad (LupusQoL, SLEQOL), para la valoración de la eficacia de las intervenciones de ejercicio en los pacientes con LES.

Comentarios

La CVRS es un componente subjetivo del resultado de la enfermedad o de los tratamientos que se utilizan para su control (J Psychosocial

Oncol 1990;8:171). La prueba de que estas escalas de salud, genéricas o específicas, miden aspectos diferentes a las que se obtienen en la clínica, por parte de los médicos asistenciales, es que no coinciden en sus valoraciones (Lupus 2018; 27:501). Esta revisión sistemática concluye, sobre todo, que se requieren estudios de más calidad para dilucidar el efecto de intervenciones de ejercicio físico en pacientes con LES. La información disponible hasta el momento no permite sacar conclusiones claras sobre el problema, salvo quizá cierta mejora en los dominio de función física. El resto de las dimensiones de CVRS no mostraron diferencias entre los grupos de comparación

ARTRITIS REUMATOIDE



Manuel Tenorio Martín

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

EVOLUCIÓN DEL COSTE DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN UN HOSPITAL TERCIARIO. FACTORES INFLUYENTES EN DICHA EVOLUCIÓN

Mariángeles González Fernández, Elena Villamañán, Inmaculada Jiménez-Nácher, et al. Reumatología Clínica Vol. 17. Núm. 6. Páginas 335-342 (Junio - Julio 2021).

El objetivo del trabajo fue evaluar la evolución del coste por paciente/año/medicamento para individuos

en tratamientos biológicos con artritis reumatoide (AR). También analizar y cuantificar los factores influyentes en dicha evolución. Además, evaluar parámetros clínicos de la actividad propios de la enfermedad en dichos pacientes.

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, en un hospital terciario español, sobre adultos con AR en tratamiento con biológicos desde 2009 a 2017.

Se incluyeron 320, 270 y 389 pacientes en 2009, 2013 y 2017, respectivamente. El coste paciente/año disminuyó de 10.798€ en 2009, a 7.491€ en 2013 y a 7.116€ en 2017.

En 2017, debido a la competencia establecida, se alcanzaron descuentos del 14% y del 29,5% en etanercept y su biosimilar; 11,5%, 17,8%, 17,9% y 17,3% en adalimumab, certolizumab, golimumab y tocilizumab, respectivamente; así como un 24,6% y 43,1% en infliximab y su biosimilar. El porcentaje de pacientes optimizados en 2017 alcanzó el 35,2%. El ahorro anual en 2017 fue de 1.288.535€ (830.000€ debido a la optimización de dosis y/o pautas de administración, 249.666€ correspondiente al 7,5% del descuento oficial y 208.868€ tras procedimientos negociados).

El coste anual por paciente en AR disminuyó considerablemente debido a diferentes factores, tales como disminución del precio de adquisición de medicamentos debido a descuentos oficiales y procedimientos negociados, junto a la optimización de terapias, siendo este último el factor que más contribuyó en dicho descenso.

Comentarios

Este artículo refleja la tendencia general en todos los hospitales públicos españoles de estos últimos años a optimizar los tratamientos biológicos y a emplear gestiones competitivas de adquisición de estos productos de alto coste.

LA ARTRITIS REUMATOIDE ES UNA ENFERMEDAD PREVENIBLE: 11 FORMAS DE REDUCIR EL RIESGO DE SUS PACIENTES

Louise Koller-Smith, Ahmed M. Mehdi, Lyn March. *Inter Med J*: 23 de septiembre de 2021. doi: 10.1111 / imj.15537.

La evidencia reciente demuestra que hasta el 40% de los casos de artritis reumatoide (AR) son atribuibles a la exposición a factores potencialmente modificables. Ahora podemos identificar a las personas con mayor riesgo de AR (pre-AR) a través de sus antecedentes familiares, factores de riesgo, autoanticuerpos y síntomas. Aconsejar a estos pacientes para que actúen con el objetivo de modificar los factores que se sabe que están asociados con el riesgo de AR podría prevenir su desarrollo, y la evidencia muestra que informar a las personas sobre su riesgo y las formas de reducirlo conduce a un cambio de comportamiento positivo.

Esta revisión narrativa centrada en el consumidor está dirigida a los sanitarios para describir los cambios que se pueden realizar, según

la evidencia actual, sobre los factores potencialmente modificables relacionados con el riesgo de AR.

Once mandamientos para prevenir la Artritis Reumatoide:

1. Dejar de fumar.
2. Reducir la exposición a la sílice inhalada, el polvo y los riesgos laborales.
3. Mantener un peso saludable.
4. Aumentar la actividad física en el tiempo libre.
5. Mantener una buena higiene dental.
6. Maximizar la lactancia materna si es posible.
7. Maximizar la calidad de la dieta y evitar alimentos altos en sal.
8. Consumir nutrientes con niveles altos de ácidos grasos Omega-3 y pescado.
9. Reducir el consumo de refrescos endulzados con azúcar.
10. Consumir niveles moderados de alcohol.
11. Mantener los niveles de la vitamina D.

Comentarios

Me parece un artículo de gran utilidad práctica, pues nos propone once preceptos para llevarnos a casa, que si bien todos van encaminados a prevenir el desarrollo de artritis reumatoide, muchos de ellos son sencillos hábitos saludables para la población general.

EL GÉNERO MODIFICA EL ÍNDICE DE MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Srikanta Banerjee and Stephanie Falls. ABSTRACT NUMBER: 0592 Meeting: ACR Convergence 2021

Se sabe que la artritis reumatoide (AR) es más prevalente en las mujeres, pero existe información contradictoria sobre la tasa de mortalidad específica de género en la AR. En este estudio, exploramos la

relación entre la AR y la mortalidad por cualquier causa y si el género modifica este efecto.

El estudio que comentamos se realizó en pacientes de 20 años o más en los Estados Unidos. Evaluamos el estado de la AR mediante el cribado de artritis en la encuesta NHANES para los años 1999 a 2010 con seguimiento de la mortalidad hasta el 31 de diciembre de 2015. El análisis prospectivo se realizó utilizando muestras complejas. Para determinar la relación de la AR y mortalidad, especialmente en lo que respecta al género, se utilizó regresión de Cox con ajuste por factores de confusión.

La prevalencia de AR en esta población (N = 27.371) fue del 1,9% entre los hombres y del 2,8% entre las mujeres. El seguimiento medio fue de 11,1 años. Para la mortalidad por cualquier causa, el índice de riesgo (HR) general no ajustado de AR fue de 2,89 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,48-3,37, p <0,001). La HR ajustada fue elevada, 1,34 (IC 1.04-1.73, p <0.05), entre las participantes femeninas con AR, pero más cerca de 1.0 (1.02 IC 0.83-1.25, p > 0.05) entre los participantes masculinos con AR, después de controlar por factores médicos (obesidad, diabetes, ERC y ECV) y factores de riesgo demográficos (edad, educación e inseguridad alimentaria).

Se encontró que la AR causa una tasa de mortalidad casi tres veces mayor que la de la población general y que esta tasa es más alta que en las estimaciones anteriores. Los hallazgos también muestran que la AR afecta más a las mujeres que a los hombres (2,8 sobre 1,9) y que también conduce a peores resultados en las mujeres que en los hombres. La valoración de riesgo y la política social deben abordar estas diferencias en relación al género.

Comentarios

También considero que este predominio femenino debe tenerse en cuenta en las políticas de género.

ECOGRAFÍA EN ARTRALGIA CLINICAMENTE SOSPECHOSA: EL PAPEL DEL POWER DOPPLER PARA PREDECIR LA EVOLUCIÓN A ARTRITIS REUMATOIDE

Katerine López¹, Isabel Castrejón¹, Juan Carlos Nieto
ABSTRACT NUMBER: 1199. Meeting: ACR Convergence 2021

Es de gran importancia identificar a los pacientes con artralgia clínicamente sospechosa (CSA) que desarrollarán artritis reumatoide (AR) u otra artritis inflamatoria (IA) porque un diagnóstico temprano y el inicio de la terapia con FAME de estos pacientes se asocia con un mejor resultado a largo plazo. Por tanto, es deseable una pronta detección de la inflamación y la identificación de los factores predictores de la AR. Nuestro objetivo es determinar la utilidad de la ecografía Power Doppler (PD) por ultrasonidos (US) para predecir el desarrollo de AR en pacientes con CSA.

El estudio que comentamos hace un análisis retrospectivo de una cohorte durante un período de un año. Se incluyeron pacientes con CSA y sin diagnóstico previo de AR. Todos se sometieron a un examen de ecografía bilateral de manos y / o pies de acuerdo con las pautas de EULAR. Todos los exámenes ecográficos fueron realizados por el mismo reumatólogo, sin tener conocimiento del examen físico del reumatólogo remitente. La presencia de sinovitis y tenosinovitis se evaluó en una escala semicuantitativa (0-3) para la escala de grises (GS) y la PD, respectivamente. La inflamación ultrasonográfica activa se definió como sinovitis y / o tenosinovitis con un grado de señal de PD ≥ 1 en cualquier ubicación. Se verificó el diagnóstico de AR según los criterios del médico 6 meses después del examen de ultrasonidos. Se emplearon modelos de regresión logística univariados y multivariados para investigar los posibles factores predictivos del desarrollo de la AR.

Se incluyeron para el análisis un total de 110 pacientes con CSA (80 mujeres, edad media 53,6 años). La inflamación activa por ultrasonido

estaba presente en 38 pacientes (34.5%), (El 28.2 presentaban sinovitis en PD y el 19,1% tenosinovitis en PD). Después de 6 meses de seguimiento, 14 (36,8%) de los pacientes con inflamación activa ultrasonográfica al inicio del estudio evolucionaron hacia AR, mientras que ninguno de los pacientes sin hallazgos de PD ($p < 0,01$) evolucionó a AR. En aquellos pacientes que evolucionaron a AR, la presencia de hallazgos en la escala de grises (GS) y Power doppler (PD) en el examen de ultrasonidos fue significativamente mayor al inicio del estudio en comparación con los que no evolucionaron a AR (100% frente a 35,4%, $p > 0,001$ y 100% frente a 25%, $p > 0,001$, respectivamente). También se encontró que niveles más altos de ACPA, pero no RF, se asociaron con el desarrollo de AR ($462 \pm 693,4$ vs $30,2 \pm 127,6$, $p < 0,001$). En el análisis multivariado, solo la ACPA (OR 1,004; IC

del 95%: 1-1,007) y la presencia de hallazgos de PD en la ecografía al inicio del estudio (OR 13,1; IC 1,07-161,04) fueron factores predictivos independientes de una evolución hacia la AR.

Los autores concluyen que la ecografía puede detectar características de inflamación subclínica en pacientes con CSA. Tanto los ACPA como la presencia de hallazgos de PD en la evaluación basal de ultrasonidos son predictores independientes del desarrollo de AR en pacientes con CSA.

Comentarios

Siguiendo nuestra línea de actualizaciones significativas, aportamos nuevas evidencias para el diagnóstico de la Preartritis Reumatoide, por la importancia del diagnóstico precoz, realizado con la detección ecográfica de sinovitis o tenosinovitis y la presencia de ACPA, que permite la eficacia de un tratamiento temprano.

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.

EL OJO EN EL SÍNDROME SJÖGREN PRIMARIO

Bjoridal O, Norheim KB, Rodahl E et al. Survey of Ophthalmology 2020; 65: 119-132. PMID: 31634487 DOI: 10.1016/j.survophthal.2019.10.004

Las manifestaciones oculares en los enfermos con SSp son variadas (uveítis, epiescleritis/ escleritis, neu-

ropatía óptica, vasculitis retiniana, infiltración/ úlcera corneal estéril), siendo la más frecuente la queratoconjuntivitis sicca. Lejos de ser una afectación menor, el ojo seco causa una importante limitación de la calidad de los enfermos con SS cuando se presenta en grado moderado o grave, pudiendo llevar incluso a la disminución de la calidad visual. Sin

embargo, con frecuencia su abordaje es subóptimo y las demandas de los pacientes no quedan satisfechas. En este trabajo se destaca la importancia del seguimiento conjunto de los pacientes con SSp y ojo seco por parte del oftalmólogo y del internista/ reumatólogo.

En términos generales, la clasificación TFOS DEWS de la enfermedad de ojo seco, internacionalmente aceptada, establece distintos tipos de afectación según el componente predominantemente alterado de la lágrima (lipídico, acuoso, mucinoso). Las glándulas lagrimales, junto con sus nervios eferentes y los nervios aferentes a la conjuntiva y la córnea, son la unidad que produce el componente acuoso de la película lagrimal. El déficit de agua, debido a la infiltración linfocitaria de las glándulas lagrimales y su pérdida de función secretora, es la principal alteración descrita en el ojo seco del SS. Sin embargo, coexisten otros mecanismos que contribuyen al daño. Así, el déficit del componente mucinoso puede contribuir a la inestabilización de la película lacrimal. Por otro lado, tratándose el SSp de una enfermedad inflamatoria crónica, se ha descrito el aumento de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, e IFN- γ) tanto en la superficie ocular como en lágrimas de pacientes con SSp en comparación con pacientes con EOS y sujetos sanos. Esto explica que, junto a la deficiencia en la cantidad y la calidad de las lágrimas, coexistan otros factores relacionados con la naturaleza clínica inflamatoria y la autopropagación de la enfermedad de ojo seco en el SSp.

Además, en el SSp no es infrecuente la disfunción de las glándulas de Meibomio, una de las causas más comunes de EOS en la población general, caracterizada por obstrucciones terminales crónicas del conducto y / o cambios cualitativos y cuantitativos en la secreción glandular y dando como resultado alteración de la capa lipídica de la lágrima.

La alteración sensitiva de los nervios corneales puede reducir los síntomas de ojo seco y, paradójica-

mente, algunos pacientes con enfermedad de ojo seco grave relacionada con SSp no refieren síntomas a pesar de los signos objetivos, probablemente debido a la disminución de la sensibilidad ocular secundaria a la afectación avanzada.

La enfermedad de ojo seco afecta a otros territorios además de la córnea, los estudios de citología y microscopía revelan que la conjuntiva se afecta con frecuencia en el SSp, existiendo más metaplasia escamosa, pérdida de células caliciformes y agregados mucosos en comparación con los sujetos de control sanos y los pacientes con otras causas de EOS.

En este trabajo los autores revisan la patogenia, el diagnóstico y las opciones terapéuticas del ojo seco en los enfermos con SSp. Como es sabido, su diagnóstico requiere la sospecha clínica a partir de la anamnesis al paciente y la objetivación de la disfunción glandular. En las consultas de M. Interna o de Reumatología se pueden usar cuestionarios para valorar la interferencia de la enfermedad de ojos seco en la vida de paciente, destacando por su sencillez en la cumplimentación y fiabilidad el Ocular Surface Disease Index, con el que los autores proponen familiarizarse. Se propone que la mejor estrategia diagnóstica del ojo seco por SSp frente a otras causas consiste en la combinación del Ocular Surface Disease Index junto con la medida del tiempo de rotura de la lágrima y el patrón de tinción fluoresceínica corneal.

En cuanto al tratamiento, los autores repasan el arsenal disponible actualmente. Más allá del aporte de lubricantes, para lo que se dispone de una amplia variedad de productos con distintas cualidades, y del suero autólogo en casos graves, el tratamiento antiinflamatorio es importante. Se cree que la inestabilidad de la lágrima aumenta la fricción entre párpados y ojo, con el consiguiente daño epitelial e inflamación ocular. En ocasiones se requiere el uso de AINEs tópicos, que no debe mantenerse más allá de 2 semanas. La naturaleza inflama-

toria del ojo seco en los enfermos con SSp obliga a considerar el tratamiento inmunosupresor en casos moderados. La CsA tópica posee propiedades antiinflamatorias, inhibe la activación de IL-2, aumenta la densidad de las células caliciformes, mejora la producción lagrimal y disminuye su osmolaridad. En cuanto a los tratamientos sistémicos, ninguno se ha aprobado para el tratamiento del ojo seco, si bien se sabe que pacientes tratados con rituximab, el anticuerpo monoclonal antiCD-40 CFZ533 o con epratuzumab, han presentado mejoría en sus síntomas de ojo seco.

Lifitegrast (Xiidra), es un antagonista LFA-1 (Lymphocyte function-associated antigen 1 antagonist), que actúa bloqueando la unión entre LFA-1 e ICAM-1 e inhibe la migración de las células T a los tejidos diana, reduce la producción de citoquinas y disminuye el reclutamiento de células T. Es un tratamiento sofisticado y esperanzador, indicado en casos moderados-graves, aprobado por la FDA pero aún no por la EMA.

Comentarios

Tras la lectura de este artículo es obligado reflexionar sobre cómo podemos mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes con SSp a través del control de sus síntomas de ojo seco. Lejos de ser una afectación banal, con frecuencia es la más presente y limitante en su cotidianidad.

DISFUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Kristen Davies y Wan-Fai Ng.
FRONT IMMUNOL 2021;12:702505.
doi:10.3389/fimmu.2021.702505

En muchos estudios se describe la disfunción del sistema nervioso autónomo (SNA) en el SSp, lo que da lugar a síntomas comunes en estos pacientes y se asocian a otras características, en particular con la

fatiga. En este sentido, la estimulación del nervio vago (ENV) se ha asociado con una mejoría de la fatiga en pacientes con SSp. Estos datos sugieren que el SNA puede ser un objetivo de tratamiento potencial para el SSp, sobre todo cuando la fatiga predomina. Dado que la función de las glándulas exocrinas está regulada por el SNA, la disfunción del mismo puede contribuir a las manifestaciones clínicas en el SSp. El SNA y el sistema inmunológico se comunican a través de distintas vías, sobre todo la vía antiinflamatoria colinérgica. Por otro lado, la sobreactivación simpática puede contribuir al inicio y manteniendo de la inflamación. El SNA juega un papel clave en el sistema cardiovascular, pudiendo provocar alteraciones en la regulación de la frecuencia cardíaca, presión arterial, sensibilidad de los barorreceptores y la variabilidad de la presión arterial. Mandl y col realizaron varios estudios sobre la función autónoma en el SSp, y demostraron diferencias significativas en los reflejos autónomos, como el flujo sanguíneo de la piel de los dedos, la respiración profunda y las pruebas de presión arterial ortostática. NG y col demostraron que los pacientes con SSp tenían PA significativamente más baja que los controles y una caída significativa de la presión arterial al estar de pie. Tras maniobra de Valsalva, los pacientes con SSp alcanzaron una PA sistólica máxima significativamente más baja que controles. También Cai et al demostraron que tenían aumentos significativamente mayores en la PA sistólica braquial en respuesta a la bipedestación, pues tenía una taquicardia relativa mientras estaban sentados y más pronunciada al estar de pie. Varios estudios también han demostrado alteración del vaciamiento gástrico en pacientes con SSp. Dado que los receptores muscarínicos se expresan dentro del sistema gastrointestinal y se han detectado anticuerpos dirigidos contra esos receptores en pacientes con SSp, se puede pensar que la disfunción autónoma puede contribuir a los

síntomas GI. Se han sugerido varios enfoques para tratar la disfunción del SNA, fundamentalmente la estimulación del nervio vago (ENV) por 3 razones: 1. Su papel clave en las comunicaciones entre SNA y sistema inmunológico. 2. Se ha demostrado disfunción parasimpática en estos pacientes. 3. El nervio vago es el nervio parasimpático primario del SNA que controla las funciones viscerales esenciales, incluidas las glándulas exocrinas como las glándulas salivales. En un estudio con 15 pacientes en los que se utilizó esta terapia, el 80% de los pacientes informaron de una mejoría en las puntuaciones de fatiga, demos-

trándose también una disminución en la producción de las citoquinas inflamatorias.

Comentarios

Los estudios son contradictorios, lo cual puede deberse al tamaño de la muestra, las herramientas de evaluación y la heterogeneidad de la naturaleza de la disfunción autónoma. LA ENV representa una opción terapéutica potencial por su seguridad y bajo costo. El reciente desarrollo de múltiples dispositivos no invasivos lo hace una opción atractiva, aunque los datos aún deben validarse con otros estudios bien diseñados.

ESCLERODERMIA



Raquel Ríos Fernández¹

Marta García Morales¹

Norberto Ortego Centeno²

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

²Departamento de Medicina. Universidad de Granada.

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA EVIDENCIA EXISTENTE EN EL MANEJO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

Anna-Maria Hoffmann-Vold, Toby M. Maher, Edward E. Philpot, Ali Ashrafzadeh and Oliver Distler. ERJ Open Res. 2021 Feb 22;7(1):00235-2020. doi: 10.1183/23120541.00235-2020.

La esclerosis sistémica (SSc) es una enfermedad autoinmune, heterogénea y afectación multior-gánica. La enfermedad pulmonar

intersticial (EPI) es una manifestación frecuente y una de las principales causas de morbimortalidad, por ello, su identificación precoz es importante, pero también un reto.

Hay pocas directrices basadas en la evidencia en lo que respecta al cribado, el diagnóstico precoz y al tratamiento. El objetivo de esta revisión es resumir la literatura científica disponible para ayudar en la toma de decisiones.

Los autores incluyen 280 publicaciones (244 estudios originales y 36 publicaciones asociadas a un estudio original). El 85% de la evidencia se basa en estudios observacionales.

El cribado de la afectación pulmonar es importante para la identificación precoz de los pacientes con EPI-SSc. El 30% de los pacientes con EPI-SSc mostraron una progresión de la enfermedad, definida por el deterioro de las pruebas de función pulmonar (PFT), que se asoció a una menor supervivencia. Por lo tanto, es necesario un seguimiento estrecho de los pacientes con EPI-SSc para identificar la progresión. Pero la complejidad y variedad clínica que presentan no lo facilita. Los métodos de mayor calidad para el cribado, el diagnóstico y el seguimiento de la EPI-SSc fueron las PFT y la TCAR (la más precoz), accesibles en la práctica clínica diaria.

Se han investigado varios biomarcadores para diagnosticar, evaluar la gravedad y predecir la progresión; pero su aplicación en la práctica clínica no está clara y necesita confirmación con otras pruebas, por lo que, de momento, son sólo marcadores potencialmente útiles en el futuro.

El deterioro de la función pulmonar se suele producir en las primeras fases de la enfermedad, por lo que el inicio temprano del tratamiento puede mejorar los resultados. Por otro lado, la velocidad de la progresión es también variable, de ahí la importancia de identificar a los pacientes con mayor riesgo.

Esta revisión muestra que los inmunosupresores son el tratamiento estándar. La ciclofosfamida es el más utilizado, especialmente en inducción. El micofenolato de mofetilo es la alternativa tanto para la inducción como para el mantenimiento, pues estabiliza la función pulmonar. Sin embargo, faltan ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ECA) de calidad. No hay ECA con rituximab. Sí estudios observacionales en los que parece prevenir el deterioro de la función pulmonar, por lo que, si esto se confirma con ECA, podría ser otra opción terapéutica futura. El trasplante de células madre hematopoyéticas es otra posible terapia en pacientes seleccionados, sin olvidar la elevada frecuencia de efectos adversos y su gravedad.

En la práctica clínica se usan otros inmunosupresores, aunque sin una base suficientemente sólida. Estudios en fase II y III apuntan a tocilizumab como otro posible tratamiento.

El estudio SENCIS demuestra que nintedanib, un antifibrótico, es un tratamiento eficaz.

Los autores concluyen que la TCAR es la herramienta fundamental para diagnosticar, determinar extensión e identificar la progresión de la EPI-SSc; es necesario investigar sobre otras técnicas diagnósticas y biomarcadores; respecto al tratamiento, son necesarios más estudios para valorar alternativas seguras y eficaces.

Comentarios

El artículo resume de forma clara y concisa las evidencias que hay hasta la fecha en relación con el diagnóstico, evaluación de la progresión y tratamientos de la EPI-SSc, reflejando las dificultades y limitaciones que hay. Destacar las diferentes líneas de investigación en este sentido y los resultados preliminares esperanzadores (nuevas terapias como tocilizumab o rituximab, nuevas técnicas como los biomarcadores...) y tratamiento antifibrótico.

Tal y como dicen los autores, tiene la limitación que supone la diversidad de los estudios incluidos y la posibilidad de subjetividad a la hora de evaluar su calidad.

SIMILITUDES ENTRE LA INFECCIÓN POR COVID-19 Y LA VASCULOPATÍA PRECOZ DE LA ESCLERODERMIA: UN RETO VIRAL PARA FUTURAS INVESTIGACIONES EN LA ESCLERODERMIA

Marco Matucci-Cerinic, Michael Hughes, Gloria Taliani, Bashar Kahaleh
Autoimmun Rev 2021 Oct;20(10)

En el artículo que comentamos los autores consideran varios aspectos:

1. La enfermedad viral como potencial de la disfunción endotelial.

Hoy somos conscientes de que el vínculo entre las infecciones virales, la inflamación y la lesión del endotelio vascular es una realidad. Se ha visto que el virus del herpes 8, el citomegalovirus, el virus de Epstein Barr y el parvovirus B19 pueden infectar el endotelio vascular y fomentar la permeabilidad de los vasos y las fugas produciendo un efecto anti-angiogénico, favoreciendo la unión de plaquetas al endotelio y aumentando la expresión de citoquinas fibrogénicas (vWF, ICAM-1, VCAM-1, E-selectina y P-selectina) dando lugar a disfunción de las células endoteliales en los pacientes, lo que favorece la aparición de esclerodermia. También se ha visto que los autoanticuerpos específicos de la esclerodermia pueden producirse a través de mimetismo moleculares.

2. Los efectos del SARS-CoV-2 en el endotelio.

El SARS-CoV-2 tiene una capacidad de replicación muy desenfrenada que se encuentra con una respuesta inmune desequilibrada, una producción débil de interferones de tipo I (IFN-Is) y una rápida liberación de citocinas proinflamatorias.

- Con la infección se autorregula positivamente la apoptosis, la autofagia y la piroptosis, se produce una linfopenia significativa, y las células NK y T se vuelven funcionalmente deficientes.
- Mientras tanto, hay un aumento de los niveles de interleucina-6 (IL-6) y otras citoquinas proinflamatorias (IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, MCP-1, MIP-1A y TNF-alfa) que median la neumonía por SARS-CoV2.
- Se activa la cascada de coagulación, que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, se asocia con altos niveles de dímeros D.
- La invasión por SARS-Cov-2 conduce a la regulación a la baja de la enzima-2 de la angiotensina (ACE-2) y la acumulación intracelular de angiotensina II que promueve la senescencia de las

células endoteliales junto con alteración de la coagulación y la inmunidad.

La unión de SARS-CoV-2 a ACE-2 (que se expresa en el endotelio vascular y células epiteliales pulmonares,) es seguida por endocitosis y translocación del complejo virus / ACE-2 con regulación a la baja de la expresión de ACE en la superficie, lo que conduce a una inhibición funcional de la enzima con efectos deletéreos debido a la pérdida del papel protector de la ECA-2, desencadenando daño del endotelio, la hiperactivación de la respuesta inmune y la consiguiente tormenta de citocinas que culmina en la activación de la vía kallicreína-renina-bradicinina y el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

- Además, el virus activa también el complemento, en particular, la señalización C3 en la cascada de la inmunidad innata (recientemente, se ha informado la presencia de c3a en el tejido pulmonar de pacientes con neumonía grave por SARS-Cov-2).

Esta estrecha relación entre el SARS-CoV-2 y el endotelio ha llevado a la sugerencia de que COVID19 es una enfermedad vascular.

Estudios histopatológicos recientes han señalado que tanto las células epiteliales alveolares pulmonares tipo 2 como las células endoteliales contribuyen igualmente a la evolución de la patología pulmonar y tienen un papel determinante en la disfunción vascular, la inflamación y la trombosis que ocurre en la infección por SARS-CoV-2. En la autopsia de los pulmones de pacientes con SARS-CoV-2 se ha encontrado la presencia de virus intracelular y alteración de las membranas celulares. Además, en las autopsias se ha demostrado capilaritis aguda en el pulmón con infiltración masiva de neutrófilos que se extravasan en el espacio alveolar y forman trampas extracelulares de neutrófilos (NET) que se adhieren al endotelio capilar, produciendo microangiopatía,

facilitando la agregación plaquetaria e induciendo la coagulación, con oclusión de capilares alveolares que conduce a daño de la barrera alveolaocapilar, facilitando la fuga vascular, el edema y finalmente el SDRA con microembolismo pulmonar, inflamación, y piroptosis (muerte que se produce como resultado de la formación de poros membranosos, que producen hinchazón citoplásmica y fuga de contenido del citoplasma. La ruptura física de la célula provoca la liberación de las citocinas proinflamatorias IL-1 β e IL-18.) Esta apoptosis de las células endoteliales pulmonares parece uno de los eventos más importantes para el ciclo de la vida viral.

La trombosis se seguirá de la puesta en marcha del sistema fibrinolítico para disolver los coágulos sanguíneos ricos en fibrina, lo que produce un aumento de los productos de degradación de la fibrina (dímeros D). De hecho, los marcadores de la activación endotelial y plaquetaria están significativamente elevados en los pacientes, incluyendo el antígeno de vWF, la selectina P soluble y la trombomodulina soluble.

El virus no sólo se ha documentado en el pulmón sino también dentro del miocardio, a nivel renal con trombos hialinos, angiopatía trombótica y endotelitis linfocítica. A nivel gastrointestinal con enterocolitis isquémica; afectación esplénica que incluye necrosis, infarto, congestión, hemorragia y atrofia, y manifestaciones cutáneas con infiltrados linfocíticos o neutrofílicos perivasculares. Todo ello da lugar a una disfunción endotelial generalizada con lesiones graves.

Es interesante señalar que la neoangiogénesis anormal se ha observado en la infección por SARS-CoV-2; la estructura capilar es extremadamente anormal con capilares deformados y alargados. Se pueden observar anomalías microvasculares en la capilaroscopia del pliegue ungueal con daño microvascular agudo y postagudo. Además, la evidencia de que el SARS-CoV2 está presente en el endotelio de la

dermis en las lesiones cutáneas de niños con sabañones, es una confirmación de que la disfunción y el daño del endotelio pueden ser inducidos por infección directa de las células endoteliales.

3. Disfunción endotelial en la SSc.

Lo que caracteriza la disfunción endotelial en la SSc es la apoptosis precoz, la fuga vascular y la reducción de la liberación de NO. Hay un fracaso de vasodilatación dependiente del endotelio en respuesta a la sustancia P y otros mediadores en la circulación a nivel acral, los riñones y pulmones. El daño por oxidación conduce a aumento de la expresión de una gran cantidad de moléculas de adhesión (moléculas de adhesión leucocitaria endotelial 1 (ELAM-1), molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1), y e-selectina y p-selectina), alteración de la regulación vascular, aumento endotelial de la adhesividad y engrosamiento de la pared vascular. En el curso de la enfermedad, se produce fuga vascular responsable de uno de los primeros signos de enfermedad como “dedos en salchicha”. En la SSc, las plaquetas se activan por liberación granular produciendo un aumento de la agregación plaquetaria espontánea y la agregación inducida por ADP y colágeno. El aumento de actividad y vida media del sistema fibrinolítico da como resultado niveles altos de productos de degradación de la fibrina (dímeros D). Además, es interesante señalar que los capilares endoteliales dañados de los pacientes con esclerodermia muestran una reducción de la expresión de ACE, como ocurre en algunas vasculitis. También está claro que la lesión del endotelio en la Scc conduce a una interrupción de la cadena fisiológica ligada a la ECA con una producción significativa de péptidos que participan en la desregulación del control del tono vascular. Estos eventos en la SSc también están relacionados con el aumento de calicreína circulante, y se asocian con los primeros signos clínicos de disfunción microvascular.

Comentarios

La pandemia por SARS-CoV-2 está permitiendo progresar en el conocimiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Con frecuencia, al hablar de su etiopatogenia, hacemos referencia

al posible papel de los agentes infecciosos, entre ellos los virus. Tanto SARS-CoV-2 como las vacunas desarrolladas para combatirlo, son capaces de desencadenar fenómenos autoinmunes. En este artículo, los autores llaman la

atención sobre la similitud entre la disfunción endotelial observada en la infección viral y la que se presenta en pacientes con ES. Sin duda será una aportación al conocimiento de la fisiopatología de la SSc.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

IMPORTANCIA DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS NO CLASIFICATORIOS EN LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y FENOTIPOS DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Ilan Volkov, Luciana Seguro, Elaine P. Leon, et al. *Auto Immun Highlights* 2020;11(1):8. doi: 10.1186/s13317-020-00131-3.

Los autores parten de la hipótesis de que aunque los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) se utilizan como criterio de clasificación del síndrome antifosfolípido (SAF), no predicen los fenotipos de la enfermedad, que además podrían requerir un manejo específico. Dado que los AAF no incluidos en los criterios de Sydney no se determinan de modo rutinario en la mayoría de los laboratorios, ello ha dificultado conocer cuál podría ser su importancia en el desarrollo de las manifestaciones clínicas

del síndrome. Por todo ello, este estudio tuvo como objetivo examinar la asociación entre los AAF incluidos o no en los criterios de clasificación y los fenotipos de SAF.

Se analizaron muestras de suero de 188 sujetos, 130 pacientes con SAF y 58 controles, para detectar mediante inmunoensayo la presencia de 20 AAF dirigidos frente a 10 dianas antigénicas (fosfolípidos o proteínas ligadas a fosfolípidos): isotipos IgG e IgM de cardiolipina (aCL), beta-2 glicoproteína-1 (aβ2GP1), ácido fosfotídico (aP-ácido), fosfatidilcolina (aPC), fosfatidiletanolamina (aPE), fosfatidilglicerol (aPG), fosfatidilinositol (aPI), fosfatidilserina (aPS), anexina-5 (aAN) y protrombina (aPT). Se analizó la relación entre la seropositividad y los perfiles de AAF y los siguientes fenotipos de SAF: trombosis arterial, trombosis venosa, manifestaciones del SNC, enfermedad recurrente y morbilidad obstétrica. La descripción general de los pacientes con SAF es la que sigue: edad media 43 años,

79% mujeres, tiempo desde el diagnóstico 8,3 años, SAF secundario en el 51%, positividad del anticoagulante lúpico en el 84% y triple positividad de anticuerpos clasificatorios en el 55%.

La trombosis arterial (47,7%) se asoció con un número acumulado de 7 o más de los 20 AAF evaluados comparado con la presencia de 6 o menos (OR 4,1; IC95% 1,9-9,6, $p = 0,001$), así como con la presencia aislada de aPT (IgG) (OR 2,3; IC95% 1,1-5,1, $p = 0,03$). Las manifestaciones del SNC (35,4%) se correlacionaron con la presencia de un perfil de cuatro AAF (IgG): aPT, aPG, aPI y aAN (OR 2,6, IC95% 1,1-6,3, $p = 0,002$). En pacientes con trombosis venosa (59,2%) no se observó ningún patrón específico de positividad de AAF. Un período libre de eventos trombóticos de tres o más años se relacionó con un menor número de aPL y con la presencia de aPI (IgG) (OR 3,0; IC95% 1,08-8,1, $p < 0,05$) o de aAN (IgG) (OR 3,4; IC95% 1,08-10,9, $p < 0,05$). La

morbilidad del embarazo (29,2%) relacionada con SAF se correlacionó con un perfil de dos aPLs (IgG): aCL y aPS (OR 2,9; IC95% 1,3-6,5, $p < 0.05$) o con la presencia aislada de aAN (IgG) (OR 2,8; IC95% 1,02-8, $p = 0,05$).

Comentarios

El principal interés de este estudio podría residir en la importancia de determinar AAF no clasificatorias pues, además de tener una influencia favorable en la detección de nuevos casos de SAF, parece poder permitir estratificar el riesgo de desarrollar determinadas manifestaciones clínicas del síndrome. En este sentido, la presencia acumulada de un mayor número de anticuerpos aparece en este estudio relacionada con el riesgo de enfermedad trombótica arterial, lo que está de acuerdo con la teoría de la triple positividad de AAF clasificatorias como fenotipo de alto riesgo y con la descripción en otros estudios del valor pronóstico que tienen en el mismo sentido la positividad de anticuerpos no clasificatorios (aPT, aPE, antivimentina y otros). En relación con la trombosis, los autores llaman la atención sobre una correlación inversa entre el riesgo de su desarrollo y la positividad de los anticuerpos frente al ácido fosfatídico (aP-ácido), si bien se desconocen los mecanismos que explicarían este hecho. En cuanto a las manifestaciones neuropsiquiátricas tiene especial interés que el fenotipo de cuatro anticuerpos no incluía ninguno de los clasificatorios, mientras que en el caso de la morbilidad obstétrica podría tener interés la determinación de algunos AAF no clasificatorios, como aPS o aAN. Finalmente, la ausencia de recurrencia en los primeros tres años estuvo ligada a una menor carga serológica de AAF (también con la presencia de aPI o de aAN), lo que

está en consonancia con lo que se ha mencionado previamente sobre la presencia acumulada de un mayor número de anticuerpos y el riesgo más elevado de desarrollar una enfermedad tromboembólica. Finalmente, quizás la conclusión más importante que pueda extraerse de este estudio sea la necesidad de ampliar el panel de AAF, pues además de que podrá permitir detectar un mayor número de casos de SAF, podría ayudar a identificar fenotipos de riesgo tanto de presentar determinadas manifestaciones clínicas del síndrome como de su recurrencia.

¿EXISTE EN EL LES RELACIÓN ENTRE LA AFECTACIÓN ORGÁNICA Y EL PERFIL SEROLÓGICO DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS?

Riancho-Zarrabeitia L, Martínez-Taboada V, Rúa-Figueroa I, et al. *Clin Exp Rheumatol* 2021;39(3):555-63.

El objetivo principal de este trabajo fue investigar la relación entre los diferentes anticuerpos antifosfolípidos (AAF) clasificatorios y las manifestaciones clínicas y analíticas de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES).

Se trata de un registro español retrospectivo, transversal, de cuarenta y cinco hospitales que incluyeron 3658 pacientes adultos con LES, de los que 1372 tenían AAF y de ellos 555 cumplían criterios de SAF. La presencia de cualquiera de los tres tipos de AAF mostró una asociación inversa con el riesgo de presentar manifestaciones cutáneas del LES. El anticoagulante lúpico (AL) y anticuerpos anticardiolipina (aCL) se asociaron a la presencia de manifestaciones hematológicas, oftalmológicas y neuropsiquiátricas, de modo particular en el caso de IgG aCL y ante un mayor número de AAF positivos.

Todos los tipos de AAF, y de modo especial el AL, se asociaron con manifestaciones no clasificatorias del síndrome antifosfolípido como trombocitopenia y anemia hemolítica. Además, la presencia de AL y de aCL (particularmente el isotipo IgG) también se asoció con endocarditis de Libman-Sacks y con deterioro cognitivo y también esta relación fue más evidente cuanto mayor era la carga serológica de AAF. La afectación renal (nefritis lúpica) se correlacionó con la positividad del anticoagulante lúpico. La presencia de anti-beta 2 glicoproteína 1 fue más prevalente en pacientes con clínica oftalmológica y gastrointestinal, pero no se relacionó con la afectación de otros órganos o sistemas. En relación con la carga serológica de AAF los autores observaron una relación inversa con la afectación de la piel (en particular de la fotosensibilidad), en particular ante una doble o triple positividad de AAF; la afectación ocular y del SNC fue más prevalente ante doble y triple positividad y, finalmente, existió una asociación lineal entre el número de AAF positivos y el riesgo de trombocitopenia, anemia hemolítica, endocarditis de Libman Sacks y deterioro cognitivo.

Comentarios

La determinación de AAF clasificatorias en pacientes con LES parece asociarse al riesgo de presentar determinadas manifestaciones de órganos y sistemas, con independencia de la presencia de los autoanticuerpos propios o característicos de los pacientes lúpicos. En este sentido, tiene interés conocer el bajo riesgo de afectación de la piel en pacientes seropositivos para cualquiera de los tres AAF, que la positividad de anti-beta 2 glicoproteína 1 no se asocia a la afectación de órganos o sistemas diana como SNC, corazón o riñón y que la carga de estos autoanticuerpos y la especificidad de los mismos, es decir, la positividad del AL y de aCL, se asociaría al riesgo de presentar complicaciones graves de la en-

fermedad lúpica. En resumen, los resultados de este registro llevan a tener en consideración el diferente riesgo de afectación orgánica lúpica de pacientes que presentan perfiles serológicos de AAF determinados y, con ello, a establecer la estrategia de seguimiento clínico y manejo de diferentes grupos de riesgo.

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS MÁS ALLÁ DEL LUPUS: PREVALENCIA Y RELEVANCIA CLÍNICA EN OTRAS CONECTIVOPATÍAS Y ENFERMEDADES SISTÉMICAS

El Hasbani G, Viola M, Sciascia S, et al. *Rheumatol Ther* 2021;8:81-94. <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00273-w>

Este trabajo revisa la prevalencia de los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) clásicos (clasificatorios) en la esclerosis sistémica (ES) y en otras conectivopatías y enfermedades autoinmunes (enfermedad mixta del tejido conectivo, EMTC; conectivopatía indiferenciada, CI; síndrome de Sjögren, SS; artritis reumatoide, AR; y vasculitis asociada a ANCA, V-ANCA), así como su asociación con el desarrollo de trombosis.

Los autores incluyen 20 estudios con 3242 pacientes. Globalmente, un 14,0% de estos tenían AAF, con un rango amplio de prevalencia, entre 0 y 57,5%, dependiendo de la enfermedad y del estudio consultado, con la siguiente distribución del perfil serológico: anticardiolipina (aCL) IgG 3,8% a 76,9% (mediana 18,7%) e IgM 8,7%-76,9% (20,9%); antibeta-2 GP-1 IgG 1,2% a 68,7% (25%) e IgM 7,6% a 56,2% (22,5%); anticoagulante lúpico (AL) 0 a 56,2% (28,5%).

La ES fue la enfermedad de la que de disponía de mayor número de estudios y pacientes, con una

mediana de positividad de al menos un AAF del 14% (rango 9,7% a 57,5%), siendo los más prevalentes los aCL IgG (35,5%). En el resto de entidades la positividad de AAF fue la siguiente: EMTC 13,3% a 29,7%; CI 10,1% a 24,8%; SS 0 a 16%; AR 27,8%; V-ANCA 14,7% a 52%.

Seis estudios realizaron estudios de confirmación de AAF después de 12 semanas, siendo la prevalencia de su positividad del 11% (rango 0 a 30%). Un total de ocho estudios que incluyeron 1071 pacientes investigaron la asociación entre los AAF y el riesgo de presentar eventos trombóticos (cinco en ES y uno en cada una de las siguientes entidades: SS, V-ANCA y AR). En estos pacientes la mediana de trombosis arterial fue del 18,7% (7,6% a 71,4%) y de trombosis venosa del 13,6% (7,6% a 31,2%). Cuando se tuvo en consideración sólo a los pacientes en quienes se realizó un prueba serológica de confirmación, presentaron un evento arterial el 34,36% (mediana) (12,9%-71,43%) y trombosis venosa el 16,32% (9,68%-25%), siendo la distribución de enfermedad tromboembólica por enfermedad la siguiente: ES 6,43% a 57,5%, SS 16%, AR 27,8% y V-ANCA 14,7%. No se pudo establecer la existencia o no de correlación entre el tipo de AAF o la positividad doble o triple con el riesgo de trombosis.

Comentarios

Se trata de una revisión sistemática sobre AAF y enfermedades autoinmunes diferentes al LES en la que se incluye un número elevado de pacientes y donde se realiza una descripción de la prevalencia de estos autoanticuerpos y su relación con el riesgo de trombosis. En la práctica clínica es habitual solicitar la determinación de AAF en estas otras enfermedades (diferentes al lupus), probablemente para tener una valoración serológica más completa y poder optimizar el tratamiento de acuerdo con la mejor evidencia disponible.

Este estudio muestra que la prevalencia de estos autoanticuerpos es variable dependiendo de la enfermedad y, de modo particular, en función de los estudios incluidos o consultados para el análisis. Uno de los hallazgos reseñables es el mayor interés que parece existir en conocer o solicitar la determinación de AAF en pacientes con esclerosis sistémica. Por otro lado, no parece existir predominio de ninguno de los tres autoanticuerpos clasificatorios estudiados en las diferentes enfermedades.

Los autores encontraron que en los pacientes en quienes se confirmó la positividad de los AAF, un tercio había presentado trombosis arterial, con una proporción menor de eventos trombóticos venosos, si bien esto podría explicarse por los resultados de uno de los cinco estudios realizados en pacientes con esclerosis sistémica en donde la proporción de enfermedad arterial fue significativamente superior a la venosa; de este modo, en la mayoría de estudios incluidos la trombosis venosa fue más prevalente en las enfermedades analizadas: ES, SS, AR y V-ANCA. La dificultad para interpretar los datos de estudios que en su mayoría fueron retrospectivos, llevó a sus autores a no poder establecer la existencia o no de correlación entre el tipo de anticuerpo o la positividad doble o triple con el riesgo del desarrollo de enfermedad tromboembólica.

Finalmente, a pesar de que los estudios incluidos fueron observacionales y los datos clínicos y analíticos heterogéneos, una proporción considerable de pacientes no lúpicos son portadores de AAF y desarrollan una enfermedad tromboembólica, y por tanto la determinación de estos autoanticuerpos tendría especial interés, en opinión de los autores, en situaciones concretas, como pueden ser en pacientes que ya han tenido un evento trombótico o en la planificación del embarazo.

ENFERMEDAD RELACIONADA CON IGG4



Cristina Borrachero Garro
Ignacio Martín Suárez

Unidad de Enfermedades Autoinmunes.
Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva

FACTORES PRONÓSTICOS EN ENFERMEDAD RELACIONADA CON IGG4: UN ESTUDIO A LARGO PLAZO MONOCÉNTRICO EN UNA COHORTE CHINA

Ji Zongfei 1 2, Ma Lingying 1 2, Zhang Lijuan et al. *Clinical Rheumatology* (2021) 40:2293–2300

La enfermedad por IgG4 es una enfermedad sistémica, autoinmune e inflamatoria que se caracteriza por niveles elevados de IgG4 en suero e infiltración de plasmoblastos IgG4+ en los tejidos afectados. Estos pacientes, generalmente, se presentan con masas e inflamación en uno o más órganos que incluyen el páncreas, vía biliar, glándulas salivares, retroperitoneo, senos nasales y órbitas, pudiendo evolucionar hacia un fallo de la función de uno o varios de estos órganos. Su tratamiento incluye habitualmente la administración de glucocorticoides (GC) e inmunosupresores (IS) siendo en general efectivo. A pesar de ello, los pacientes sufren frecuentemente recaídas durante el seguimiento a largo plazo sin ser bien conocidos los factores relacionados con éstas. Algunos estudios relacionan el riesgo de estas recaídas con variables como los niveles altos de IgG4, la afectación multiorgánica, el índice de respuesta (RI score), niveles de IgE y eosinofilia basal. Pero muchos de los estudios se han realizado con muestras de pequeño tamaño.

Comentamos un estudio de cohortes prospectivo monocéntrico realizado en un hospital de Shanghai entre 2011 y 2019, que tiene como objetivo identificar factores pronósticos relacionados con la resistencia al tratamiento y la recidiva de la enfermedad en una cohorte de 102 pacientes diagnosticados de enfermedad por IgG4 siguiendo criterios acordados en Japón en 2011.

Se analizaron durante un tiempo medio de seguimiento de 21 meses variables clínicas, de laboratorio y de tratamiento de cada paciente.

Los pacientes que fueron tratados con GC generalmente recibieron prednisona 0,6-1 mg/Kg/día durante 4 semanas con una reducción gradual hasta una dosis de mantenimiento de 0,1-0,2 mg/Kg/día. Algunos pacientes además recibieron tratamiento con IS incluyendo CFM 0,6/m² mensuales, AZT 1-2 mg/Kg/día, MMF 50.75 mg/12 h o RTX 100-200 mg/m² semanales durante 3-4 ciclos seguidos de un ciclo cada 6 meses. De acuerdo con el régimen de tratamiento los pacientes se categorizaron en 3 tipos: GC en monoterapia, GC+IS (tratamiento combinado durante al menos 6 meses) o interrupción de tratamiento, definido como aquellos pacientes que discontinuaron GC e IS durante al menos 3 meses.

La actividad de la enfermedad fue medida por el RI score inicial y cada 3 meses de acuerdo con los eventos clínicos, de laboratorio

y con hallazgos en las pruebas de imagen. Este índice se utilizó para definir la remisión, definida como alcanzar un RI score ≥ 2 con dosis de mantenimiento de GC inferior a 15 mg/día sin recidiva clínica.

La refractariedad se definió como aquellos pacientes sin cambios aparentes en las manifestaciones clínicas o como una disminución en el RI score < 2 tras 3 meses de tratamiento. La recidiva se definió como una enfermedad progresiva, recurrencia de síntomas clínicos o hallazgos en pruebas de imagen tras la remisión con o sin elevación de la concentración de IgG4

Entre los 102 paciente, 78 casos recibieron tratamiento médico con un seguimiento regular. Durante el periodo de seguimiento, 55 (70,5%) se mantuvieron en remisión clínica y 23 (29,5%) sufrieron refractariedad o recidiva. En el análisis multivariante, los niveles plasmáticos de TNF- $\alpha \geq 13$ pg/mL, soluble IL2 receptor (sIL-2R) ≥ 1010 U/mL, colesterol total $< 3,55$ mmol/L, LDL $< 2,0$ mmol/L, IgG $> 20,2$ g/L y la interrupción del tratamiento fueron factores predictivos para la refractariedad y la recidiva de la enfermedad. La combinación del tratamiento con GC e IS fue un factor protector independiente contra de la recidiva o refractariedad.

Comentarios

En este estudio se identifican nuevos marcadores pronósticos de la enfermedad por IgG4, señalando nuevos factores de riesgo predictivos

vos para la refractariedad y recidiva tales como los niveles elevados de sIL-2R (receptor soluble marcador de activación de linfocitos T), que se relaciona con progresión y pronóstico de algunas enfermedades inflamatorias y neoplásicas,

y del TNF α . Los resultados, además, sugieren que el tratamiento combinado de GC e IS así como la estrategia de tratamiento de mantenimiento a largo plazo, protegen contra la enfermedad recidivante y refractaria. El corto tiempo de se-

guimiento para algunos pacientes fue una limitación de este estudio. Se siguen necesitando más estudios para evaluar otros factores pronósticos de la enfermedad por IgG4.

VASCULITIS



José Luis Callejas Rubio

Manuela Moreno Higuera

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

RECOMENDACIONES ACR PARA PAN, VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA Y ARTERITIS DE GRANDES VASOS

Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. Guías ACR 2021 de vasculitis ANCA. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(8):1366-83.
Maz M, Chung SA, Abril A, et al. Guías ACR 2021 de ACG y Takayasu. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(8):1349-65.
Chung SA, Gorelik M, Langford CA, et al. Guías ACR 2021 del manejo de la PAN. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(8):1061-70.

Presentamos de forma conjunta estos 3 artículos de la ACR sobre el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de las vasculitis. Aunque son muy parecidas a las guías EULAR y a las guías francesas, hay algunos aspectos en los que se mojan más y en otros menos. Resumimos los que nos han parecido más importantes.

A. En vasculitis asociadas a ANCA:

- Rituximab (RTX) sobre ciclofosfamida (CF) para la inducción de la remisión en granulomatosis con

poliangeítis (GPA)/poliangeítis microscópica (PAM) graves.

- No usar plasmaféresis en casos de GPA/PAM con glomerulonefritis activa, salvo en pacientes de alto riesgo de evolucionar a insuficiencia renal, ni en pacientes con hemorragia alveolar.
- En formas no graves de GPA/PAM: metotrexate (MTX) sobre CF o RTX. En formas no graves de GPA: MTX y corticoides (CT).
- En el mantenimiento de la remisión: RTX mejor que MTX o azatioprina (AZA).
- Añadir inmunoglobulinas intravenosas en formas refractarias.
- Profilaxis de *Pneumocystis* en GPA/PAM en tratamiento con RTX o CF.
- En las formas graves de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis: para inducir la remisión RTX o CF sobre mepolizumab (MEPO) y para el mantenimiento MTX, AZA o micofenolato de mofetilo (MMF) sobre RTX o MEPO.
- En formas no graves, inducir con MEPO y CT sobre MTX, AZA o MMF.
- Para recidivas no graves, con asma y enfermedad sinusal, añadir MEPO.

- Mantener inhibidores de leucotrienos si es necesario para control del asma.

B. En poliarteritis nudosa:

- Usar pulsos de CT y CF en formas graves mejor que RTX.
- En formas no graves CT junto a inmunosupresores, mejor que CT solos.
- En casos con manifestaciones de déficit de adenosin deaminasa 2 usar antiTNF.

C. En arteritis de células gigantes (ACG):

- A nivel diagnóstico realizar biopsia de la arteria temporal (BAT) unilateral, o bilateral si no focaliza en un sitio o es negativa la primera, en las dos primeras semanas del inicio de CT.
 - BAT sobre ecografía, sobre todo en sitios con baja experiencia, y BAT sobre resonancia.
 - En caso de BAT negativa o de ACG de nu •evo diagnóstico, hacer estudio de grandes vasos.
- Usar pulsos de CT sólo si hay afectación ocular o síntomas de isquemia craneal; Usar 1 mg/kg/día con máximo de 80 mg/día mejor que dosis de 0,5 mg/kg.

- Individualizar si CT solos, CT con MTX o CT con tocilizumab (TCZ), aunque se decantan de entrada por CT+TCZ.
- En caso de afectación de grandes vasos nunca CT solos.
- No usar estatinas salvo porque sea necesario por los factores de riesgo cardiovascular.
- Usar antiagregación sólo si hay estenosis significativa de vasos cerebrales.
- En caso de recidiva con síntomas craneales, añadir TCZ mejor que MTX.
- Usar dosis altas de CT en procedimientos quirúrgicos si existe dudas de que haya actividad.

Un grado de captación de 3 se observó en 23 (79%) de las ACG y en ninguno de los controles ($p < 0,0001$). De los 29 pacientes con ACG, la captación de los 5 segmentos fue positiva en 21 (72,4%) con $p < 0,0001$. La captación de los troncos supraórticos se observó en 24 (82,8%) de las ACG y en ninguno de los controles ($p < 0,0001$).

Los autores concluyen que en la práctica clínica diaria, si un paciente con ACG tiene un grado 3 de captación de la aorta, afectación de

los 5 segmentos aórticos y captación de los troncos supraórticos, el diagnóstico de ACG con afectación de grandes vasos es muy posible, incluso en pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular y arteriosclerosis.

Comentarios

Aunque siempre quedará la duda de la causa de la captación de la PET el añadir al grado de captación al resto de parámetros puede mejorar su rentabilidad diagnóstica.

VASCULITIS O ATEROMA EN ACG: LA ETERNA DUDA VE LA LUZ

Espitia O, Schanus J, Agard C, et al. Sci Rep. 2021 30;11(1):17389.

De los diferentes métodos para valorar la actividad inflamatoria en la arteritis de células gigantes (ACG), la presencia de captación igual o superior a la hepática (grado 3) es la que tienen mayor sensibilidad y especificidad (S: 90% y E: 98%). Sin embargo, distinguir de una placa de ateroma sigue siendo muy complicado.

El objetivo de este estudio fue comparar la captación de la pared aórtica en pacientes con ACG y ateromatosis aórtica a los que previamente se había realizado un TC con contraste de aorta para identificar mejor las lesiones. Dividen la aorta en 5 segmentos (aorta torácica ascendente, arco aórtico, torácica descendente, aorta abdominal suprarrenal e infrarrenal).

Se incluyeron 29 pacientes con ACG y 66 controles con ateromatosis aórtica. Salvo en la presencia de HTA que fue significativamente mayor en el grupo control, en el resto de factores de riesgo cardiovascular (diabetes, dislipemia, tabaquismo, obesidad, ictus o claudicación arterial) no hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

ENFERMEDAD DE BEHÇET



Gracia Cruz Caparrós

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

SÍNDROME DE BUDD-CHIARI EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET. SERIE DE 61 CASOS

Akyol L, Toz B, Bayındır Ö et al. Clin Rheumatol. 2021 Aug 9. doi: 10.1007/s10067-021-05878-2. Epub ahead of print. PMID: 34368908.

El síndrome de Budd-Chiari (SBC) es una entidad poco frecuente que se caracteriza por la obstrucción del flujo venoso hepático en cualquier punto desde las vénulas hepáticas hasta la vena cava inferior. La causa más frecuente en nuestro medio es la oclusión trombótica en estados de hipercoagulabilidad, pero, en países como Turquía, la

enfermedad de Behcet (EB) se ha identificado como causa principal en el 9-13% de los casos.

Los autores de este trabajo incluyen 61 pacientes (41H/20M) con SBC relacionado con EB (criterios del International Study Group) en un estudio retrospectivo multicéntrico donde participan 22 centros turcos. Investigan las características clínico-analíticas, pronóstico y tratamiento de estos pacientes en una media de seguimiento de 36 meses y las comparan con las de una cohorte de pacientes con EB sin SBC.

En el grupo de EB y SBC, la edad de aparición del primer síntoma de EB fue 22 años y la edad media al diagnóstico, 27 años. Los sínto-

mas más comunes al inicio del SBC fueron úlceras orales y genitales, eritema nodoso y tromboflebitis superficial. 32 pacientes tenían hepatomegalia y, entre los que ya tenían cirrosis, 33, estaban en estadio A de Child-Pugh.

La trombofilia genética se buscó en 34 pacientes (55,7%), 6 de los cuales tenían factor V de Leiden (2 en estado homocigoto) y uno era portador del gen de la protrombina. Los anticuerpos antifosfolípidos se buscaron en 18 pacientes, todos negativos.

El estudio de imagen fue incompleto en 15 de los 61 pacientes. Mientras que la trombosis venosa profunda (TVP) de miembros inferiores, la afectación pulmonar, la trombosis venosa cerebral y la cardiaca fueron investigadas en todos, la trombosis de la cava inferior (TVCI) y superior, vena renal, ilíaca, porta y yugular se buscaron solo en 46 de los 61 pacientes. Entre esos 46 pacientes, la afectación de la vena hepática estuvo presente en 18 (39,1%). La TVP de miembros inferiores se encontró en 35 pacientes (57,3%) y la TVCI, en 25 (54,3%).

En 56 pacientes (91,8%) se utilizaron corticoides (pulsos en 32) durante una media de 13 meses. Los inmunosupresores más utilizados fueron la ciclofosfamida, azatioprina e interferón (en el 72,1%, 54% y 19,6% de los pacientes, respectivamente), indicándose anti-TNF sólo en dos casos. Sólo la mitad de los pacientes recibieron anticoagulación (warfarina en 31 durante una media de 36 meses), 7 pacientes necesitaron procedimiento endovascular y/o quirúrgico y un paciente terminó en trasplante hepático.

En comparación con los pacientes del grupo control sin SBC, la aparición del primer síntoma y la edad media al diagnóstico fueron más tempranos en el grupo con SBC, y la prevalencia de tromboflebitis superficial y TVP fue significativamente mayor. Acorde con esto, los corticoides, ciclofosfamida y anticoagulación se usaron significativamente más en estos pacientes.

La tasa de mortalidad global fue del 14,8% y las frecuencias de TVCI, tromboflebitis superficial y eritema nodoso así como la necesidad de tratamiento quirúrgico fueron significativamente mayores en el grupo de mortalidad frente a los que sobrevivieron.

Concluyen que los pacientes con EB y SBC tienen un inicio de la enfermedad más temprano, una mayor incidencia de trombosis en otros territorios y un uso de inmunosupresión y anticoagulación más frecuente que los pacientes con EB sin SBC. La tasa de mortalidad está en el rango inferior de lo comunicado hasta hora, hecho que relacionan con una mayoría de formas crónicas y silenciosas, de menor mortalidad, en esta serie.

Comentarios

Entre las grandes virtudes de este estudio está el mérito de reunir 61 pacientes, la serie más amplia conseguida hasta ahora, de una complicación infrecuente en una enfermedad poco prevalente. Nos recuerda que el vasculo-Behçet puede presentarse de forma simultánea en más de un territorio, siendo la TVP de miembros inferiores la afectación más frecuente. También, en el caso particular del SBC, la importancia de realizar un buen estudio de imagen, buscando la TVCI, protagonista en el pronóstico, teniendo presente que la ecografía abdominal con Doppler venoso, en manos experimentadas, es el “gold estándar” del diagnóstico. Una pena que el estudio de imagen sea incompleto en 15 de los 61 pacientes, hecho que entorpece la interpretación de los resultados.

Seguimos teniendo claro que el pilar del tratamiento en el vasculo-Behçet es la inmunosupresión. Continuamos, sin embargo, con incertidumbres y posturas encontradas respecto a si investigar o no una trombofilia cuando tenemos una etiología de base como la EB que justifica una trombosis, y respecto al uso de la anticoagulación en esta enfermedad

UN AÑO MAS, UNA REVISIÓN CRÍTICA DE LO MAS RECIENTE Y RELEVANTE SOBRE LA ENFERMEDAD DE BEHCET

Hatemi G, Seyahi E, Fresko I et al. Clin Exp Rheumatol. 2021 Sep 14. Epub ahead of print. PMID: 34524077.

Como todos los años desde el 2012, este reconocido grupo de investigadores nos hacen el trabajo de revisar y seleccionar las publicaciones más relevantes de la enfermedad de Behçet (EB) en epidemiología, patogénesis, clínica y tratamiento. La publicación es de septiembre de 2021 y recoge los artículos notificados desde Enero a Diciembre de 2020. Comentan lo más novedoso desde una perspectiva crítica emitiendo después de cada apartado “mensajes para llevar a casa”. Resumimos lo más destacado.

En el primero de los apartados, dedicado a epidemiología, los autores recogen varios registros de países situados en mitad de la Ruta de la seda y otros fuera de la misma, que sugieren una prevalencia real de EB superior a la informada hasta hora. Destacan un registro multicéntrico portugués de vasculitis donde la EB resulta la vasculitis más frecuente, representando el 42,5% del total. Mencionan un artículo egipcio sobre el peor curso clínico de la enfermedad en los hombres y un estudio de Túnez sobre la disminución en la proporción de los pacientes con uveítis por EB que quedaron ciegos durante las décadas 1995 a 2007.

En el segundo apartado, dedicado a la evaluación de la enfermedad, se comenta un proyecto cuyo objetivo es desarrollar una herramienta que permita armonizar los datos en los ensayos clínicos sobre EB. Aún en curso, y al respaldo de OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Network), consiste en un conjunto básico de dominios, que consta de 5 dominios obligatorios para todos los ensayos y de subdominios específicos para órganos y sistemas.

En el tercer apartado, de patogenia y genética, se recuerda que las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) siguen siendo una línea de investigación prometedora. También, que las características compartidas con las enfermedades autoinflamatorias sugieren fuertemente la implicación del sistema inmune innato en la EB. En este sentido, se ha investigado el papel de la IL-1 β / Caspase-1 y la utilidad de la xantina oxidasa en la evaluación de actividad de la enfermedad y también se comenta un estudio genético de una cohorte turca y dos europeo-americanas (de 231 pacientes) con síndrome PFAPA, que identifica loci de riesgo compartido con la EB en IL12A, STAT4, IL10 y CCR1 y CCR3 proponiendo que ambas enfermedades están en el mismo espectro. Las variaciones en los genes de ERAP (aminopeptidasa 1 del retículo endoplásmico), la presencia o ausencia de ERAP en órganos específicos y su efecto sobre los péptidos han sido igualmente investigadas.

En el cuarto apartado, dedicado a los avances en clínica, repasan varios estudios descriptivos y otros dedicados a innovación técnica en uveítis. Destacan cuatro de ellos sobre el papel de la angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA), que permite demostrar los cambios microvasculares retinianos para monitorizar la evolución. De afectación vascular, comentan un estudio sobre el grosor de la vena femoral común medido por ecografía, significativamente mayor en la EB frente a pacientes Crohn, sugiriendo su utilidad en la diferenciación de pacientes con síntomas comunes a ambas entidades. También revisan estudios descriptivos de TVP destacando uno, de 33 pacientes, que informa una tasa de recada del 45% a los dos años, siendo la mala recanalización el único factor predictivo de recurrencia.

En el último apartado, que trata sobre tratamiento, los anti-TNF (infliximab y adalimumab) continúan siendo los fármacos biológicos más usados en las manifestaciones gra-

ves de la EB, y siguen acumulando evidencias. Destaca un estudio prospectivo y multicéntrico japonés que informó de la eficacia de adalimumab en el 85% de 383 pacientes con afectación gastrointestinal por EB durante un seguimiento medio de 580 días. Respecto a tocilizumab, hablan de la revisión sistemática de Akiyama et al, de 47 pacientes (que ya comentamos en el nº 2, Año 13, de Cuadernos de Autoinmunidad). Sus resultados, de eficacia para la afectación ocular, neurológica, vascular y amiloidosis, pero no para la mucocutánea, articular y digestiva refuerzan la idea de diferentes fenotipos en esta enfermedad. Hay series cortas de pacientes tratados con secukinumab y con tofacitinib que, si bien comunican eficacia en manifestaciones graves y refractarias, se interpretan con cautela por el número reducido de pacientes. Finalmente, se repasan dos trabajos (uno japonés de 14 pacientes y el otro español de 51

pacientes) sobre apremilast asociado a otros fármacos, incluidos biológicos, donde se demuestra eficacia en el control de aftas orales refractarias. Se esperan, sin embargo, estudios adicionales que aclaren si es más eficaz en monoterapia o en combinación.

Comentarios

Hemos querido plasmar aquellos artículos y aspectos donde los autores se han detenido más y los que nos parecían más novedosos. Pero, dada la dificultad que supone “hacer un resumen de un resumen”, valga la redundancia, os animamos, sobre todo a los apasionados de esta enfermedad, a la lectura completa del artículo través del siguiente enlace:

https://www.researchgate.net/publication/348363201_One_year_in_review_2020_Behcet's_syndrome/link/603ff581299bf1e078543540/download

PEDIATRÍA



Marisol Camacho Lovillo
María José Lirola Cruz

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

SEROPREVALENCIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE SARS-COV-2 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Heather M, Walters HM, Mian Z, Thomas L et al. *Rheumatology* 2021;00:1-8

Aunque probablemente se haya subestimado la prevalencia pediátrica de COVID-19, estudios y bases de datos recientes han demostrado que es menos grave que en los adultos, y que el 42% de los niños hospitalizados con COVID-19 tenían una afección médica coexistente, siendo la obesidad infantil la más común. Estos hallazgos sugieren que es-

tos niños pueden desarrollar COVID-19 grave. Es por esto que los pacientes con enfermedad reumática (ER) también podrían tener un mayor riesgo de COVID-19 grave debido a una disfunción del sistema inmunológico inicial y/o al tratamiento con terapia inmunosupresora.

El objetivo de este trabajo ha sido investigar el riesgo y los resultados de la infección por SARS-CoV-2 en una cohorte de pacientes pediátricos inmunosuprimidos con ER y determinar la seroprevalencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en esta población.

Se trata de un estudio transversal en el que se revisan en una consulta de reumatología pediátrica terciaria en Nueva York aquellos pacientes diagnosticados de ER antes de los 18 años y tratados con al menos un medicamento inmunosupresor durante al menos 3 meses (571) y que además fueran sometidos a pruebas de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 (262). Los sujetos positivos para IgG de SARS-CoV-2 fueron evaluados para detectar síntomas de infección por COVID-19. Se sometieron a pruebas de detección de PCR SARS-CoV-2 si existía indicación médica, si habían tenido una exposición a un caso positivo de COVID-19, si habían precisado de un procedimiento hospitalario o a requerimiento de la escuela o universidad. Se recopilaron datos demográficos, de diagnóstico, medicación y resultados.

De los 262 sujetos (186 mujeres), 35 (13%) fueron positivos para IgG SARS-CoV-2, de estos, treinta (86%) tenían más de 10 años de edad; 17 (49%) tenían síntomas sugestivos de COVID-19. Se les realizó PCR a 17 (6%) y de estos 11 (65%) fueron positivos. De los 11 con PCR positiva, solo 7 (64%) fueron IgG positivos. La tasa de positividad de IgG para los medicamentos inmunosupresores prescritos con mayor frecuencia fue de 18 (15%) para los anti-TNF, 12 (13%) para MTX, 8 (15%) para HCQ y 4 (13%)

para corticosteroides. De los 11 sujetos con PCR positiva, 4 (36%) estaban en tratamiento con anti-TNF, 5 (45%) con MTX, 3 (27%) con HCQ y 3 (27%) con corticosteroides. Siete (63%) estaban en tratamiento con dos o más medicamentos. De los 35 sujetos IgG positivos, 12 (34%) tuvieron brotes concurrentes, frente a 59 (26%) de los 227 IgG negativos. De los 11 sujetos con PCR positiva, 3 (27%) tuvieron brotes. Los síntomas más comunes en sujetos IgG y / o PCR positivos fueron fiebre, fatiga y tos. Ningún sujeto SARS-CoV-2 IgG o PCR positivo desarrolló COVID-19 grave o crítico o requirió hospitalización.

Comentarios

Primer trabajo en el que se informa sobre datos clínicos de la infección por SARS-CoV-2 y la seroprevalencia IgG del SARS-CoV-2 en una cohorte de pacientes pediátricos con ER. La mayoría de los sujetos positivos para IgG de SARS-CoV-2 no presentaban síntomas de infección por COVID-19. Todos los sujetos sintomáticos tenían síntomas leves de COVID-19, lo que sugiere que el riesgo de COVID-19 grave o crítico en pacientes pediátricos con ER inmunosuprimidos es mínimo.

Los mismos autores reconocen las siguientes limitaciones: A la mayoría de los sujetos de la cohorte no se les realizó PCR; para la determinación de la IgG se utilizaron diferentes ensayos y la selección de los mismos dependió de la disponibilidad del laboratorio que realizó el análisis el día de la prueba; se realizó una evaluación retrospectiva de los síntomas que pudieron ser atribuibles a COVID-19, existiendo posible sesgo de recuerdo y la posibilidad de que los síntomas informados pudieran ser atribuibles a otra infección; sólo con los datos serológicos no se puede establecer claramente una asociación entre la infección por SARS-CoV-2 y el riesgo de un brote de enfermedad posterior.

INFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN NIÑOS CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS EN TRATAMIENTO BIOLÓGICO. ESTUDIO MULTICÉNTRICO RESTROSPECTIVO

Sozeri B, Ulu K, Kaya-Akça U, Haslak F, Pac-Kisaarslan A, Otar-Yener G, et al. *Rheumatol Int.* 2021 Sep 27;1-7. doi: 10.1007/s00296-021-05008.

Estudio retrospectivo realizado entre abril de 2020 y abril 2021 en 14 centros turcos. Se incluyeron pacientes con enfermedades reumatológicas en tratamiento biológico que fueron diagnosticados de COVID mediante PCR, o mediante serología si habían presentado síntomas compatibles o contacto estrecho con una persona infectada. Se incluyeron 103 pacientes con PCR positiva y 10 diagnosticados por serología. La media de edad fue de 12.87 años. 63 pacientes estaban diagnosticados de AIJ, 35 de enfermedad autoinflamatoria, 10 vasculitis y 5 de enfermedad del tejido conectivo. 35 estaban en tratamiento con canakinumab, 26 con adalimumab, 19 etanercept, 10 infliximab, 4 anakinra, 9 tocilizumab, 6 rituximab, 3 tofacitinib y 1 abatacept. 37% recibían un FAME de forma concomitante y 23.8% corticoides sistémicos (dosis media 0.16 mg/kg). El 37.2% de los pacientes fueron asintomáticos. El síntoma más frecuente fue la fiebre, seguido de mialgias y tos. 24 pacientes requirieron hospitalización y 2 precisaron UCI y ventilación mecánica. 5 pacientes fueron diagnosticados de MIS-C, de los que 2 fallecieron (una vasculitis tratada con etanercept y una AIJ que recibía anakinra). Cuando se compara los pacientes que requirieron hospitalización con los que no ingresaron, los factores de riesgo estadísticamente significativos que se relacionaron con la hospitalización fueron la presencia de fiebre y disnea. Los pacientes que ingresaron fueron más jóvenes y con menor duración de su enfermedad

reumática. El uso de corticoides fue más frecuente en los pacientes que precisaron hospitalización. Los pacientes en tratamiento con rituximab y tofacitinib permanecieron ingresados durante más tiempo.

Comentarios

Los pacientes con enfermedades reumáticas en tratamiento inmunosupresor tienen más riesgo de padecer infecciones, y a priori se pensó que estos pacientes podrían ser más vulnerables a infección por COVID. En niños la infección suele ser leve. Sin em-

bargo, existen aún muy pocos datos de la infección COVID en niños con enfermedades reumáticas, si bien se ha discutido que los pacientes en tratamiento biológico podrían tener menos síntomas de infección COVID y un curso menos grave, ya que estos tratamientos disminuyen la respuesta inflamatoria a la infección por SARS-CoV2. Este estudio corrobora estas sospechas, ya que un número muy importante de pacientes fueron asintomáticos y un porcentaje pequeño precisó ingreso, además la necesidad de

ingreso no se relacionó con el tratamiento que recibían ni la enfermedad que padecían. Sí llama la atención que de los 5 pacientes que se diagnosticaron de MIS-C, 2 fallecieron, aunque el artículo no explica las circunstancias concretas que motivaron la muerte. Como conclusiones se podría decir que la infección por COVID no parece ser más grave en los niños con enfermedades reumáticas en tratamiento biológico, si bien se debe estar alerta con los casos de MIS-C que, aunque poco frecuentes, pueden ser muy graves.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS



Juan González Moreno
Inés Losada López

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

BOCIO AMILOIDEO EN FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR: DESCRIPCIÓN DE 42 CASOS DE UNA COHORTE FRANCESA Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Vergneault H, Terré A, Buob D, et al. J Clin Med. 2021 May 5;10(9):1983.

La amiloidosis secundaria es la complicación más grave y temida entre los pacientes con fiebre mediterránea familiar (FMF). Se trata de la presencia de depósitos de amiloide A sérico (SAA) en diferentes órganos, principalmente en riñones. Se debe a la inflamación crónica vista principalmente en pacientes con la enfermedad no controlada.

En este trabajo los autores describen una serie de pacientes en seguimiento en el centro nacional de referencia de FMF francés que presentan bocio por amiloidosis AA. Posteriormente hacen una revisión de la literatura de los casos publicados.

En total los autores describen 9 casos de su cohorte, que representan una prevalencia del 15.2%, así como 33 casos descritos en la literatura. Sus características principales fueron: 57% varones, 54.7% de origen turco, 30 años de edad media al diagnóstico del bocio, 85.7% con confirmación patológica (el resto son pacientes con amiloidosis AA confirmada en otro órgano y ausencia de otra causa que justifique el bocio), 35/36 pacientes en los que

se describía la función renal tenían enfermedad renal crónica al diagnóstico del bocio, estando el 19% de ellos en hemodiálisis. La mediana de tiempo entre el inicio de diálisis y el diagnóstico de bocio fue de 5 años. El retraso diagnóstico y la falta de adherencia fueron frecuentes. El bocio se describía de rápido crecimiento en pocos meses en 88% de los pacientes, siendo frecuentes los síntomas compresivos como disnea y disfagia (58% y 44.8% respectivamente). La función tiroidea estaba conservada en el 75.6% de los pacientes. Finalmente, al 64% de los pacientes se les practicó cirugía, al 29% de ellos tiroidectomía parcial, principalmente para aliviar los síntomas compresivos.

Comentarios

A pesar de que la enfermedad tiroidea es frecuente entre pacientes con enfermedades autoinmunes e inflamatorias, parece que en FMF la prevalencia de patología tiroidea, como muestran estudios recientes, no es mayor que en la población general. Sin embargo, en este trabajo nos recuerdan que la amiloidosis secundaria, principalmente en pacientes con la FMF mal controlada y con enfermedad renal crónica, pueden conllevar la presencia de bocio eutiroideo. Éste, aunque raro, puede ser la primera manifestación de una amiloidosis AA. Además, puede provocar clínica compresiva, por lo que es importante acordarnos del tiroides en pacientes con FMF.

SECUENCIACIÓN DEL EXOMA COMPLETO EN ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS NO CLASIFICABLES: ¿MÁS ENFERMEDADES MONOGENÉTICAS?

Koskukcu C, Taskiran EZ, Batu ED, et al. *Rheumatology* 2020;0:1-10

Las enfermedades autoinflamatorias (AID) se caracterizan por episodios recurrentes de inflamación sistémica estéril. A pesar de los paneles de secuenciación de nueva generación para las AID más frecuentes, más de la mitad de los pacientes continúan sin diagnóstico genético.

Es por ello que se plantea este estudio cuyo objetivo es hallar variantes patogénicas mediante la secuenciación del exoma completo en paciente con AID en los que no se ha encontrado una mutación definitiva en los paneles de genes conocidos de las AID.

En el estudio se incluyeron pacientes con episodios recurrentes de fiebre y elevación de proteína C reactiva con síntomas clínicos de inflamación y con sospecha de AID. La exclusión de enfermedades infecciosas fue obligada. Todos ellos de-

bían de tener primero analizadas las mutaciones de la MEFV con secuenciación por Sanger y posteriormente para los 13 genes más comunes relacionados con AID.

Se incluyeron 11 pacientes, la edad media fue de debút de la enfermedad fue de 1,2 años y la edad al diagnóstico de 14 años. En esta cohorte la secuenciación del exoma completo proporcionó un diagnóstico posible o definitivamente causante de enfermedad en el 36% de los pacientes. Se encontraron mutaciones heterocigotas de ADAM17 y TBK1 previamente relacionadas con defectos neurológicos y mutaciones homocigotas de ADAM 17 en una familia con inflamación cutánea y enfermedad inflamatoria intestinal neonatal. Además se detectaron dos genes (LEG4 y RAG1) asociados

con inmunodeficiencias en pacientes con características de AID. Por último se encontró un gen probablemente asociado a AID (NLRC3).

Comentarios

En base a este estudio se podría decir que en pacientes seleccionados con sospecha de AID, la secuenciación del exoma completo proporciona resultados muy útiles.

Si bien es cierto, que este estudio está hecho en un número muy limitado de pacientes, creo que es de especial interés el conocimiento de sus resultados, de cara a poder aplicar esta técnica en los pacientes con alta sospecha de AID, en los que se ha analizado el panel de genes más frecuentes sin hallar diagnóstico.

SARCOIDOSIS



Carlos Romero

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

LOS DESAFÍOS EN EL MANEJO DE LA SARCOIDOSIS. IMPRESCINDIBLE ACTUALIZACIÓN PUBLICADA EN NEJM

Drent M, et al. *N Engl J Med.* 2021 Sep 9;385(11):1018-1032. PMID: 34496176

En esta revisión se realiza un abordaje muy actualizado y global de la sarcoidosis, desde la epidemiología, conocimientos actuales sobre

la patofisiología, manifestaciones clínicas, manejo diagnóstico y terapéutico. Extraigo algunos puntos importantes de este artículo.

El diagnóstico de la sarcoidosis se basa en tres criterios principales: características clínicas compatibles, identificación de granulomas no necrotizantes en una o más muestras de tejido y descarte de otras causas de enfermedad granulomatosa. Sobre la obtención de muestra se prioriza la obtención de muestras en adenopatías me-

diastínicas o pulmonares a través de fibrobroncoscopia frente a mediastinoscopia y videotoracoscopia, por su adecuada rentabilidad y menor coste y mayor seguridad.

Se asocia un completo apéndice en el que por cada órgano afectado se realizan unas recomendaciones de cribado, pruebas diagnósticas recomendadas, medidas terapéuticas o de intervención, y objetivos de cuidados. Así, por ejemplo, en caso de una sarcoidosis recién diagnosticada, para realizar un cribado de afectación cardíaca, precisa de anamnesis, exploración física y electrocardiograma (ECG) y pacientes con síntomas de alto riesgo, o cambios en ECG, deben someterse a una resonancia magnética cardíaca o a una tomografía por emisión de positrones con ¹⁸F-fluorodeoxiglucosa y TC (FDG PET-CT). La imagen es suficiente para establecer el diagnóstico de sarcoidosis cardíaca en la mayoría de los casos, evitando la necesidad de realizar una biopsia miocárdica.

No hay ningún tratamiento estandarizado y la calidad de la evidencia para su tratamiento es baja. La decisión de tratar, y el momento, al paciente con sarcoidosis depende de dos factores principales: riesgo vital y/o afectación orgánica y deterioro en la calidad de vida. La decisión es compleja y no puede estandarizarse. En la mayoría de los pacientes con sarcoidosis, la enfermedad se resuelve espontáneamente y no requiere tratamiento sistémico. En los casos de afectación grave un el tratamiento oportuno puede aliviar las manifestaciones de la enfermedad y prevenir las complicaciones a largo plazo. Los objetivos terapéuticos deben centrarse en el control de la afectación orgánica inducida por la inflamación, evaluada sobre parámetros objetivos (por ejemplo, la función pulmonar), evitando los efectos tóxicos del tratamiento.

Los corticoides siguen constituyendo la piedra angular del tratamiento. En caso de necesidad de un tratamiento a largo plazo para evitar daños orgánicos irreversi-

bles o síntomas intolerables, se recomienda generalmente la instauración temprana de agentes ahorradores de glucocorticoides, ya sea sólo o como tratamiento de primera línea o con una rápida reducción de las dosis de glucocorticoides. Entre los agentes ahorradores de glucocorticoides comúnmente utilizados para el tratamiento de segunda línea se encuentran el metotrexato, el más usado y estudiado, azatioprina, leflunomida y micofenolato. En caso de afectación cutánea, hipercalcemia y algunos casos de neurosarcoidosis la hidroxicloroquina puede ser una buena opción. En tercera línea de tratamiento se encuentra los fármacos antiTNF, principalmente infliximab, adalimumab y sus biosimilares. Hay determinados síntomas que responden mal al control de la inflamación e inmunosupresión que requerirá de otras medidas como es en el caso de la fatiga un programa de ejercicio estructurado y regular. En el caso de la hipertensión pulmonar asociada a la sarcoidosis, el dolor neuropático crónico o la disautonomía también se benefician de tratamientos específicos. Por último se debe considerar en algunos pacientes con afectación muy severa el trasplante. Aunque se realiza con poca frecuencia, la tasa de supervivencia de los pacientes tras el trasplante pulmonar es similar a la de los pacientes con otras indicaciones de trasplante.

Comentarios

Para un futuro necesitamos optimizar el uso de las intervenciones farmacológicas dirigidas a los mecanismos específicos de cada fenotipo para individualizar el tratamiento al tiempo que se mejora la calidad de vida. Para ello, es necesario identificar (mediante la proteómica, la genética y la epigenética) componentes genéticos clave de la sarcoidosis que revelen los factores que se involucran en la formación y la resolución de esta enfermedad granulomatosa.

METOTREXATO EN MONOTERAPIA PARA LA SARCOIDOSIS PULMONAR, ¿SEGURO?

Gavrysyuk V et al. *Diagnostics* (Basel). 2021 Jul 19;11(7):1289.

Estudio observacional en práctica clínica real que compara la eficacia de metotrexato frente a metilprednisolona en la sarcoidosis pulmonar. Es un estudio por tanto no aleatorizado, llevado a cabo en Ucrania que incluyó a 143 pacientes con sarcoidosis pulmonar en estadio II pulmonar, presentando todos adenopatías hiliares bilaterales y/o mediastínicas con afectación parenquimatosa asociada, con presencia de síntomas o alteraciones en las pruebas de función respiratoria. Eran por consiguiente pacientes subsidiarios de tratamiento. Dos criterios deben cumplir los pacientes para su inclusión en el estudio, haber sido recién diagnosticados y sin ningún tratamiento previo, y ausencia de signos de fibrosis en el intersticio pulmonar. Los grupos a comparar son el grupo de corticosteroides (Cs), que recibieron metilprednisolona (MP) a dosis de 0,5 mg/kg de peso durante 4 semanas, con desescalada hasta dosis de 0,2 mg/Kg de peso hasta los tres meses y en caso de mejoría (por datos clínicos y radiológicos por TC) hasta 0,1 mg/kg de peso hasta los 6 meses. En otro grupo es metotrexato (MTX), usado en monoterapia, a dosis de 10 o 15 mg cada semana. La indicación para usar MTX fue por contraindicación relativa a tratamiento con Cs por comorbilidad (diabetes, obesidad, hipertensión, osteoporosis, o enfermedad ulcerosa) o por preferencias de los pacientes. Se incluyeron a 97 pacientes en el grupo de Cs frente a 46 en el grupo de MTX.

Los resultados que se evalúan fue el número de pacientes con eficacia, falta de respuesta, progresión o efectos secundarios en cada uno de los grupos. No había diferencias significativas en las

características epidemiológicas, síntomas, pruebas funcionales y alteraciones radiológicas entre ambos grupos.

Los resultados obtenidos muestran que MTX presenta una eficacia y tolerabilidad similar a los Cs en pacientes con sarcoidosis pulmonar (eficacia del tratamiento en el 70% del grupo de Cs frente a 60% de MTX, abandonando el tratamiento 5,2% de MP frente a 11% en el de MTX), presentando menos casos de resistencia al MTX frente al tratamiento con CS en la fase de reducción de la dosis de MP. Dentro de los pacientes tratados con MTX, el grupo tratado con 15 mg presentó eficacia para lograr la remisión en menos tiempo que el grupo de 10 mg sin que se asociara a mayor número de efectos adversos graves.

Comentarios

El tratamiento de elección de la sarcoidosis, tanto pulmonar como extrapulmonar, son los Cs. Entre los agentes de segunda línea se encuentran MTX, azatioprina, leflunomida y más recientemente micofenolato. Desgraciadamente, hay escasos ensayos clínicos de estos tratamientos en la sarcoidosis. Aunque globalmente MTX es el fármaco más estudiado y el recomendado por la *World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG)*, en nuestro medio se tienen muchas reticencias a su uso por miedo a la toxicidad pulmonar. Hasta ahora solo hay un ensayo clínico aleatorizado que use MTX en la sarcoidosis pulmonar, siendo un estudio con escaso número de pacientes en la que compara Cs junto a placebo frente a Cs y MTX, siendo empleado como ahorrador de esteroides. En este estudio, que tiene la limitación de ser observacional, tiene la peculiaridad de usar de MTX como tratamiento exclusivo. Sería interesante introducir un tercer grupo de comparación que es Cs junto a MTX por si consiguiera con un Cs y un desescalado más rápido lograr igual o mejores resul-

tados de eficacia sin un aumento en la toxicidad. Curiosamente solo un paciente de los 46 pacientes en el grupo de MTX presentó toxicidad pulmonar con la dosis de 10 mg semanales.

SARCOIDOSIS ASOCIADA A LA INMUNOTERAPIA CON INHIBIDORES DE CHECKPOINT, MÁS RIESGO EN ERRAR EN EL DIAGNÓSTICO QUE A LAS CONSECUENCIAS

Chanson N, et al. Eur J Cancer. 2021 Aug 25;S0959-8049(21)00476. PMID: 34452793

La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento del cáncer en los últimos años y actualmente el uso de inhibidores de puntos de control inmunitario (ICIs) ha permitido mejorar la respuesta y supervivencia en diferentes tumores. Por otra parte se ha asociado a diferentes eventos adversos relacionados con la inmunoterapia. Aunque la mayoría de estos efectos adversos consisten en enfermedades autoinmunes o inflamatorias incluyendo la sarcoidosis.

En este estudio buscaron todos los pacientes que presentaron sarcoidosis tras recibir tratamiento con ICIs. Para ello usan los datos del *ImmunoCancer International Registry Project*, un registro internacional en el que, en 18 países, se recogen los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario secundarios a la inmunoterapia contra el cáncer.

Se identificaron 32 pacientes con sarcoidosis comprobada por biopsia. El cáncer subyacente más frecuente fue melanoma (n = 24). La inmunoterapia contra el cáncer consistió en monoterapia en 19 casos (anti-PD-1 en 18 e ipilimumab en 1) o ipilimumab combinado + nivolumab en 13. La mediana del intervalo de tiempo entre el inicio de la IC y el diagnóstico de sarcoidosis fue de 3 meses (2-29 meses). El uso de ICIs combinado se asoció

a una menor latencia en el desarrollo de los síntomas de sarcoidosis. La enfermedad fue sintomática en 19 (59%), siendo los más frecuentes cutáneos, respiratorios y generales. Los órganos involucrados incluyeron principalmente los ganglios linfáticos mediastínicos (32), parénquima pulmonar (11), piel (10) y ocular (5). Los estudios de TC pulmonar mostraron linfadenopatía hilar bilateral en todos los casos. No hubo manifestaciones graves y no hubo ningún paciente con manifestaciones exclusivamente extratorácicas. Sólo 12 pacientes (37%) precisaron de tratamiento sistémico (glucocorticoides en 9 e hidroxiquina en 3). Los ICIs suspendieron en 25 pacientes (78%), de forma definitiva en 18 (56%). Siete pacientes continuaron el tratamiento con ICs, presentando recaída de sarcoidosis en un único caso.

Se concluye que la sarcoidosis asociada a la administración con ICIs tiende a tener una presentación relativamente benigna en la que la interrupción de la ICIs no siempre es necesaria.

Comentarios

El amplio uso de ICIs en oncología está produciendo un aumento de enfermedades autoinmunitarias asociadas. La sarcoidosis desde hace tiempo se ha relacionado con el cáncer, a veces coincidiendo con el diagnóstico, otras veces tras años después de tratamiento. Con los ICIs se plantea además el problema si es el propio tratamiento el que está generando la formación de granulomas tipo sarcoideos. Siempre es un reto para el médico la aparición de sarcoidosis en el contexto del cáncer, generando más problemas diagnósticos, principalmente respecto al diagnóstico diferencial de progresión tumoral y en otras ocasiones frente al desarrollo de infecciones oportunistas. Por lo menos, los datos de este estudio, aunque escasos, nos hacen ser prudentes a la hora de manejar a estos enfermos y no decidir una suspensión prematura de un tratamiento que puede ser beneficioso.

GENÉTICA



Adela Madrid Paredes
Ana María Márquez Ortiz

Instituto de Parasitología y Biomedicina
“López-Neyra”. CSIC. Granada

LOS GENES DEL COMPLEMENTO CONTRIBUYEN A LA VULNERABILIDAD SESGADA POR SEXO EN DIVERSAS ENFERMEDADES

Nolan Kamitaki et al. *Nature*. 2020; 582(7813): 577–581.

La razón por la cual algunas enfermedades afectan de manera diferente a hombres y mujeres es todavía en gran medida desconocida. Mientras que la esquizofrenia está presente en mayor proporción y gravedad en hombres, los síndromes autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES) y el síndrome de Sjögren (SS), son más prevalentes en mujeres, con una afectación hasta nueve veces mayor.

Las asociaciones genéticas más fuertes identificadas en las enfermedades autoinmunes se encuentran en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), específicamente en los genes del antígeno leucocitario humano (HLA). En esta misma región se encuentran los genes del complemento 4 (*C4A* y *C4B*), los cuales se han visto asociados con el riesgo a desarrollar esquizofrenia. Estos genes codifican unas proteínas que ayudan a eliminar los restos de células muertas y dañadas, impidiendo así que el sistema inmunológico adaptativo reconozca y responda frente a proteínas intracelulares. Los genes *C4A* y *C4B* suelen presentar variaciones en el número de copias genómicas y, como consecuencia,

codifican proteínas del complemento con distintas afinidades por sus dianas moleculares.

En un estudio publicado recientemente, investigaron si variantes en los genes *C4* pueden afectar al desarrollo de LES y SS. Asimismo, evaluaron si los efectos de los alelos *C4* sobre el riesgo a desarrollar estas tres enfermedades diferían entre hombres y mujeres.

Para determinar el número de copias de los genes *C4A* y *C4B* de cada individuo, tanto pacientes (6.748 casos de LES y 673 casos de SS) como controles (12.669) se llevó a cabo una imputación a partir de datos genómicos de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), utilizando como panel de referencia datos de secuenciación del genoma completo de 1.265 individuos.

Los investigadores encontraron que los individuos con mayor número de copias de genes *C4* tenían siete veces menos probabilidad de desarrollar LES y 16 veces menos probabilidad de desarrollar SS que aquellos con menor número de copias, al contrario de lo descrito para esquizofrenia, en la que estos mismos alelos conferían riesgo. Tanto el número de copias de *C4A* como el número de copias de *C4B* eran protectores para LES y SS, pero el efecto protector era mayor para *C4A*, ya que la protección conferida por cada copia de este gen era equivalente a la conferida por 2.3 copias de *C4B*.

Posteriormente, evaluaron si la asociación de los genes *C4* difería entre hombres y mujeres, encontrando que el efecto protector de

C4A y *C4B* era más fuerte en hombres que en mujeres. A continuación, los investigadores se plantearon si este efecto más acusado en hombres podría deberse a diferencias entre sexos en los niveles de expresión del gen *C4* o los niveles de la proteína *C4*. Aunque no detectaron diferencias en los niveles de expresión, cuando los autores midieron la cantidad de proteínas del complemento en líquido cefalorraquídeo de aproximadamente 600 individuos y en plasma de unos 1.800 individuos observaron que los hombres con edades comprendidas entre 20 y 50 años presentaban una mayor cantidad de proteínas *C4* y *C3* (la proteína del complemento que activa a *C4*) en comparación con las mujeres de ese mismo rango de edad.

Comentarios

Actualmente todavía hay incógnitas por resolver sobre cómo ciertas enfermedades afectan con diferente frecuencia y gravedad a hombres y mujeres. Tal es el caso del LES, el SS y la esquizofrenia.

Estas tres enfermedades se han relacionado con una región del genoma llamada MHC, que contiene un conjunto de genes fundamentales en la respuesta inmunológica. Tanto la susceptibilidad a desarrollar LES como SS está influida por alelos de los genes del HLA, localizado dentro del locus MHC, mientras que en esquizofrenia la asociación con esta región se debe a los genes *C4A* y *C4B* del componente 4 del complemento.

Mediante el desarrollo de un novedoso método para inferir el número de copias y alelos de los genes *C4A* y *C4B* a partir de datos de SNPs, los investigadores de este estudio demuestran que las variantes en los genes *C4* influyen en la susceptibilidad a desarrollar LES y SS, las cuales muestran un efecto protector, contrario a lo previamente descrito en esquizofrenia, y que el efecto de estos genes difiere entre hombres y mujeres. Por tanto, los resultados de este estudio muestran que los genes del complemento parecen influir en el dimorfismo sexual observado

en estas tres patologías y explicarían, al menos en parte, la mayor prevalencia de SLE y SS en mujeres, al estar menos protegidas que los hombres frente al desarrollo de estas enfermedades.

Este estudio apunta al sistema del complemento como uno de los factores responsables del dimorfismo sexual presente en enfermedades como el LES, el SS o la esquizofrenia. Sin embargo, aún se desconoce en gran medida a qué se deben las diferencias observadas entre sexos, no solo con respecto a la susceptibilidad a desarrollar determinadas enferme-

dades, sino también en la diferente respuesta a los tratamientos o en la gravedad de la enfermedad. Por lo tanto, la identificación de los factores genéticos y epigenéticos que influyen en el dimorfismo sexual resulta fundamental para aumentar nuestro conocimiento sobre las vías biológicas implicadas en estas enfermedades y mejorará nuestra capacidad para predecir el riesgo y el pronóstico de las mismas. Además, esta perspectiva proporcionará moléculas nuevas y específicas que puedan ser diana de fármacos más eficaces en mujeres y hombres.

NEFROLOGÍA



Adoración Martín Gómez ¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital de Poniente. El Ejido Almería

Ana Ávila Bernabéu ²

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

NOVEDAD REPETIDA: ¿APORTA ALGO EL ANTICALCINEURÍNICO NUEVO EN EFICACIA Y SEGURIDAD EN LA NEFRITIS LÚPICA?

Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM et al.
The Lancet 2021;297:2070-2080

Conocido el papel inmunosupresor y antiproteínico de los anticalcineurínicos (ACN) gracias al mundo del trasplante renal, se trasladó al de la nefritis lúpica en forma de multitarget con micofenolato (MMF) y esteroides más que en monoterapia. La posible nefrotoxicidad y la necesidad de mantener en un rango relativamente estrecho sus niveles son las principales limitaciones de los actuales ACN.

El perfil farmacocinético de voclosporina es más consistente por lo que elimina la necesidad de titulación y, consecuentemente, podría disminuir la nefrotoxicidad asociada a niveles supratrapéuticos de los clásicos.

El AURORA-LV, aleatorizado doble ciego, demostró en fase 2 la eficacia de voclosporina asociada a MMF (2 gr/día) y dosis bajas de esteroides en NL III-V con biopsia realizada en los 24 meses previos (89% < 6m) y un filtrado glomerular (FG) > 45ml/min/1,73m². Se publica a finales de mayo de este año el estudio en fase 3 con 179 pacientes por brazo pertenecientes a 142 hospitales de diferentes continentes (42% América, 29% Europa-Sudáfrica y 29% Asia), am-

pliando las etnias/razas de los estudios previos fundamentalmente asiáticos.

El objetivo principal de respuesta renal completa a las 52 semanas fue bastante superior en el grupo con voclosporina que sin ella (41% vs. 23%, OR 2.65, IC 95% 1.64-4.27). No se objetivaron diferencias en temas de seguridad. Concretando en nefrotoxicidad, hubo un descenso reversible de tan sólo 1,5ml/min/1,73m² del FG a las 2 semanas.

Comentarios

Entre las limitaciones del estudio intervienen conceptos relacionados con dicha nefrotoxicidad. No se describen los IA/IC (sobre todo el segundo nos interesaría en este campo),

se excluyeron los pacientes con FG <45 ml/min/1,73m², y la duración se limita a las 52 semanas. Éste último va a ser subsanado con la continuación del estudio a 2 años.

Por otro lado, cuando se apruebe en Europa, habrá que valorar el precio de la voclosporina que parece ser considerablemente mayor a los ACN actualmente disponibles. Aún teniendo en cuenta que cada día mejora el uso de los ACN de los que disponemos ahora, sin duda alguna la voclosporina facilitará el manejo, disminuirá el número de consultas para valorar niveles, infiriéndose también el descenso de la posible nefrotoxicidad derivada, todo ello supone también un coste oculto; pero, a día de hoy, no existe ningún estudio comparativo directo entre este y los otros ACN.

LA NEFRO Y CARDIOPROTECCIÓN EN NEFRITIS LÚPICA. NO TODO ES INMUNOSUPRESIÓN

Aunque en nefritis lúpica los principales objetivos en estudios son la respuesta clínica en inducción o mantenimiento, el objetivo clínico más fuerte que existe es el evitar el desarrollo de insuficiencia renal crónica (IRC) y el tratamiento renal sustitutivo. En este sentido, desde hace años se ha disminuido considerablemente el uso de AINEs y aumentado el de los iSRAA que actúan como hipotensores y antiproteínúricos, dependiente e independientemente.

El nacimiento de los iSGLT2 ha supuesto una revolución en el mundo de la protección renal y cardiovascular, ambos órganos diana del lupus, ya sea por la enfermedad o sus complicaciones. Y si bien ya se están usando para el tratamiento de otras glomerulopatías autoinmunes no diabéticas, como es el caso de la nefropatía IgA, a priori y usando la lógica, su uso podría extrapolarse también a la nefritis lúpica

(NL), y de ello se está hablando en muchos foros de expertos.

No existen estudios aún publicados en NL, pero se vaticina su llegada dado el número de trabajos publicados experimentales y clínicos, enfocándose en la fisiopatología de la enfermedad renal diabética –modelo inicial del que también partieron los iSRAA- y no diabética, así como en insuficiencia cardiaca y arterioesclerosis sin diabetes.

Sería prácticamente imposible elegir uno de los trabajos. En este sentido, os dejo estos que engloban los aspectos comentados.

- Zheng C, Lin M, Chen Y et al. Effects of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on cardiovascular, renal, and safety outcomes in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* (2021) 20:83. Revisión sistemática con metanálisis de ensayos clínicos de 43682 pacientes (8737 no diabéticos) que demuestra los beneficios cardiovasculares y renales como objetivos primarios de los iSGLT-2 frente a placebo.
- Castoldi G, Carletti R, Ippolito S. Sodium glucose cotransporter 2 inhibition prevents renal fibrosis in cyclosporine nephropathy. *Acta Diabetologica* (2021) 58:1059–1070. Artículo original experimental en 47 ratas. A las 4 semanas, el grupo con empagliflozina presentó significativamente menor fibrosis glomerular, tubulointersticial y menor infiltración inflamatoria, entre otros.
- Wheeler, DC, Toto, RD, Stefansson, BV et al. A Pre-Specified Analysis of the DAPA-CKD Trial Demonstrates the Effects of Dapagliflozin on Major Adverse Kidney Events in Patients with IgA Nephropathy. *Kidney Int.* 2021;100,215–224. En 254 pacientes con Nefropatía IgA, el iSGLT-2 mejoró significativamente en dos años, todos los resultados de supervivencia renal y nefroprotección primarios y secundarios, así como de presión arterial.

Comentarios

De entrada, no se trataría de cargar a los/as pacientes con NL con polimedicación, aumentando el riesgo del incumplimiento sobretodo de lo más importante en inducción que es el tratamiento inmunosupresor. Sería lógico pensar que este tipo de medicación antifibrótica tendría su lugar en fase de mantenimiento, pero en verdad, no conocemos el momento ideal para que su eficacia alcance el máximo en nefroprotección a medio y largo plazo.

¿CÓMO RESULTA EL TRASPLANTE RENAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL TERMINAL POR NEFRITIS LÚPICA?

Joaquín Rodelo, Luis Alonso González, José Ustáriz, et al. *Lupus*, vol. 30, 10: pp. 1644-1659. September 2021

Conocido el papel inmunosupresor La nefritis lúpica (NL) que afecta al 60% de pacientes con LES, dará lugar a enfermedad renal terminal (ERT) en 10-30% de éstos pese a tratamiento adecuado. Estos pacientes que requieren terapia sustitutiva renal (TSR) presentan una supervivencia similar a la de pacientes en diálisis por otras etiologías.

El trasplante renal (TR) continúa siendo el tratamiento de elección para los pacientes con NL, ya que se asocia a mejor supervivencia (SV) por menor riesgo cardiovascular e infeccioso. La SV de injerto y paciente con NL también es similar a la de pacientes trasplantados por otras causas.

La recurrencia de NL tras el TR es una de las complicaciones potenciales que pueden aparecer, incrementando el riesgo de pérdida del injerto.

En este estudio se analiza el pronóstico del injerto renal y del paciente con NL en una población latinoamericana (colombiana), predominantemente mestiza. Para ello

realizan un estudio retrospectivo de cohortes, unicéntrico. Se analizan 202 TR realizados en 185 pacientes con NL entre 1977 y 2014, y fueron seguidos hasta su fallecimiento o hasta Dic 2014, siendo ésta la mayor cohorte de trasplantados con NL publicada en Latinoamérica.

Los pacientes en este estudio fueron 85,4% mujeres y 90,8% mestizos. La media de edad fue de 32,8 \pm 10,2 años. En t $\frac{1}{2}$ entre el diagnóstico de LES y el TR fue de 110,5 \pm 87,2 m, y la permanencia media en diálisis 32,2 \pm 52,4m. La mediana de seguimiento fue de 10 años. La mediana de tiempo en lista de espera de TR fue de 5 meses (2-12). 60,5% requirieron diálisis antes del trasplante, y 39,5% recibieron un tx anticipado. El score SLEDAI se calculó en 105 pacientes, y fue superior en los que recibieron un trasplante anticipado (2 (2-4) vs 0 (0-2), $p < 0,001$). 82,5% de los injertos procedían de donante cadáver. 41% de los pacientes recibieron terapia de inducción, la mitad con alemtuzumab, y 85,4% de los pacientes triple terapia inmunosupresora con anticalcineurínicos (tacrolimus/ciclosporina), antimetabolitos (micofenolato /azatioprina) y prednisona.

Supervivencia. 39 (21%) de los pacientes fallecieron a lo largo del seguimiento, principalmente por infección (18) y enf. Cardiovascular (8). La tasa de SV global fue de 88%, 82%, 78% y 67% al año, dos, cinco y diez años respectivamente, que aumentó a 93,93 y 85% a uno, dos y cinco años si se analizan los pacientes trasplantados a partir de 2005, siendo la diferencia significativa ($p < 0,03$) respecto al período 1997-2004. La SV del injerto para el primer trasplante fue de 93, 89, 87 y 80% a uno, dos, cinco y diez años. 65 (35%) de los pacientes presentaron pérdida del injerto. La principal causa fue la nefropatía crónica del injerto (35), seguida de la muerte con injerto funcional (24), rechazo agudo (3) y otros (3).

La SV del paciente fue significativamente menor en los pacientes sometidos a trasplante anticipado en

todo el seguimiento, 72 vs 88% a 3 y 56 vs 73% a diez años ($p = 0,015$). En cuanto a la supervivencia del injerto, mostró una tendencia similar aunque sin alcanzar diferencias significativas ($p = 0,82$).

Biopsia. 2 pacientes (1,08%) tuvieron una biopsia compatible con recurrencia de NL, ambos con patrón histológico clase V. 49 (26,5%) presentaron rechazo agudo demostrado por bx, la mayoría leves

Factores predictores de sv de injerto y paciente. Una peor supervivencia del paciente se asoció en el análisis univariante a mayor edad de receptor, no diálisis previa y un FG < 45 al mes postrasplante. En el análisis multivariante se mantuvieron como factores asociados a peor SV del paciente una mayor edad del receptor [HR 1.05 (CI 95%: 1.01-1.09, $p = 0.008$)], y un FG < 45 ml/min/1.73m² al mes postrasplante [HR 2.22 (CI 95%, 1.51-3.27, $p < 0.001$)]. El empleo de tratamiento de inducción tuvo un efecto protector [HR 0.35 (CI 0.13-0.94, $p = 0.038$)]. En cuanto a la supervivencia del injerto censurada por muerte, la peor supervivencia se asoció a una mayor edad del receptor y un FG < 45 al mes postrasplante, tanto en el análisis uni como multivariante [HR 1.07 (CI 95%, 1.02-1.12, $p = 0.006$), y HR 2.29 (CI 95%, 1.39-3.76, $p = 0.001$), respectivamente]. La actividad de la enfermedad (SLEDAI) en el momento del trasplante se mostró como predictor independiente de menor SV del paciente [HR 1.71 (CI 95%, 1.27-2.31, $p < 0.0001$)] y del injerto tras censurar por muerte [HR 1.35 (CI 95%, 1.00-1.82, $p = 0.047$)]. El score SLEDAI en el momento del trasplante fue superior en los pacientes que fallecieron en el seguimiento.

Discusión

En la experiencia de este único centro, la SV del paciente fue menor que la reportada en otros estudios. Esta diferencia puede explicarse parcialmente por el amplio período de análisis en este estudio (si se analiza la SV a partir de 2005 es

significativamente mejor), posiblemente por la utilización de inducción con Ac monoclonales.

El 66% de los pacientes fallecen en este estudio por infecciones o eventos cv. La población analizada es predominantemente mestiza y afroamericana, que tienen formas más graves de Lupus, con mayor actividad de la enfermedad y mayor exposición a IS, haciéndolos más susceptibles a infecciones.

La SV del injerto en esta población de pacientes con NL fue equivalente a la de series similares. En población caucásica de otros estudios tanto la SV del injerto como la del paciente es superior.

Los factores de riesgo asociados a la recurrencia son raza afroamericana, mujer, joven, hipocomplementemia tras tx, ACL +, donante vivo y la adherencia terapéutica, mientras que los asociados con la pérdida del injerto son la recurrencia de NL, RA y crónico, DGF, donante cadáver, los eventos trombóticos, un PRA $> 50\%$ y la presencia de DSA.

En este estudio, la pérdida del injerto por cualquier causa fue del 35% a una mediana de seguimiento de 10 años. La principal causa de pérdida de injerto fue la nefropatía crónica del injerto (53,8%).

Clásicamente se ha recomendado un período de espera hasta el trasplante renal, en base al concepto de que la actividad de la NL cesaba progresivamente en ERT y en diálisis por el efecto inmunosupresor de la uremia, reduciendo el riesgo de la recurrencia y mejorando la SV del injerto. Pero estudios recientes muestran que una duración prolongada de la diálisis antes del trasplante empeora la supervivencia del injerto en pacientes con NL. Por ello actualmente no se recomienda un período de espera en diálisis antes del trasplante en pacientes que no presenten actividad de la enfermedad. En este estudio, al contrario, la sv de injerto y paciente fue peor en los que recibieron un trasplante anticipado (HR 2,18 (1,14-4,16; $P < 0,018$) en el análisis univariante, aunque esta asociación no se confirma en

el multivariante. La peor SV se debió a la elevada mortalidad en este grupo por infecciones oportunistas, posiblemente relacionado porque los pacientes recibían todavía inmunosupresión para el manejo de la actividad lúpica a la que se añadió la propia del TR. Estos resultados concuerdan con lo previamente publicado, en el que el mayor riesgo de infección oportunista y muerte acontecía el primer año postx. No hubo diferencias significativas en la sv del injerto censurada por muerte entre los que reciben tx anticipado vs tx tras inicio de diálisis, aunque se observa una tendencia a mejor SV en el último grupo. Esto puede deberse a que de los pacientes que fallecieron en el grupo de trasplante anticipado, 45% tenían injerto funcionante, lo que impacta a la hora de evaluar la SV del injerto censurada por muerte.

Dos pacientes en esta cohorte (1,08%) presentaron recurrencia de NL, en consistencia con lo publicado donde oscila entre 1,1 y 13%. En algún estudio donde se emplean biopsias de protocolo y con seguimiento prolongado, esta tasa aumenta hasta el 54%.

En este estudio las biopsias se realizaron por indicación clínica, por lo que la incidencia podría estar subestimada al no detectar las recidivas subclínicas. No se realizaron técnicas de IF ni ME en las biopsias de estos pacientes, con lo que infraestima aún más la recurrencia. Por otro lado, alguna de estas recurrencias podría haberse diagnosticado y tratado con éxito como RA al no biopsiar a todos los pacientes. En esta cohorte, ningún paciente perdió el injerto por recurrencia. La pérdida de injerto publicada asociada a la recurrencia de NL es rara (2-11% a los 5 y 10 años del trasplante, respectivamente). Aunque la recurrencia podría aumentar el riesgo de pérdida del injerto, la SV del injerto en pacientes con NL es similar a la de pacientes trasplantados por otras causas.

Una mayor edad y un FG <45 ml/min/1.73m² al mes postrasplante se asoció a menor sv de paciente

e injerto, mientras que el empleo de tto de inducción tuvo un efecto protector en la sv del paciente. Los pacientes más mayores presentan mayor comorbilidad que puede acarrear peor supervivencia. Dada la mejoría del tratamiento de la nefritis lúpica, la duración de la enfermedad y edad de los pacientes ha ido incrementándose en las últimas décadas, favoreciendo la aparición de más morbilidad cardiovascular e infecciosa. En esta cohorte, la mayor edad fue predictor de peor sv de injerto y paciente por varias razones: en primer lugar, el riesgo absoluto de enf. cardiovascular (ECV) en pacientes lúpicos aumenta con la edad, y . En segundo, la ECV es la segunda causa de muerte en estos pacientes, tras infecciones. Por otro lado, 61% de los pacientes fallecidos lo hicieron con injerto funcionante, y 30% de estas muertes se atribuyeron a ECV y por último, la mayor edad del receptor se ha asociado a peor sv de injerto al año.

La medida de la función renal precozmente tras el tx es un marcador válido de la reserva renal y de la función renal a largo plazo. FG<45 al mes postx fue un potente predictor de fallo del injerto, permitiendo la identificación de pacientes de alto riesgo de pérdida del injerto y menor expectativa de vida, permitiendo aplicar medidas terapéuticas.

El tratamiento de inducción tiene efecto protector en la sv del paciente pero no del injerto. Esta disminución de la mortalidad podría asociarse a una reducción en inmunosupresión (efecto ahorrador de esteroides, con la consiguiente reducción del riesgo CV) sin aumentar el riesgo de pérdida del injerto por causa inmunológica. La inducción podría mejorar la sv del injerto al reducir el riesgo de rechazo, pero esto no se confirma en este estudio, posiblemente por el elevado número de muertes con injerto funcionante.

Las guías KDIGO recomiendan que la actividad lúpica debe ser quiescente antes del trasplante. Los resultados de este estudio apoyan esta recomendación, ya que

una mayor actividad en el momento del trasplante predijo menor sv del paciente e injerto. En este estudio los pacientes que recibieron un trasplante anticipado presentaban peor sv del paciente y mayor puntuación en SLEDAI que los que se trasplantaban estando en diálisis. Más aún, los pacientes con peor score SLEDAI fueron significativamente más en el grupo de pacientes fallecidos.

Este estudio presenta varias limitaciones. Por un lado, sus resultados no son generalizables a toda la población ya que se trata de un análisis realizado en población predominantemente mestiza. Por otro es retrospectivo y unicéntrico. La recogida de datos de LES no fue uniforme, lo que ha conllevado pérdida de datos. Otro factor limitante es que la biopsia en riñón nativo se realizó solo en 40,5% de los pacientes, y que no se realizaron biopsias de protocolo postrasplante, lo que infraestima la recurrencia. Por último hay que tener en cuenta la influencia temporal sobre la evolución de los pacientes.

Comentarios

Este estudio tiene relevancia ya que analiza la evolución a largo plazo de una cohorte con un número elevado de pacientes con nefritis lúpica que reciben un trasplante renal. En esta cohorte, la sv del paciente tras 2005 y la supervivencia del injerto (en el primer trasplante) es similar a otras. La recurrencia de la NL fue baja pese al largo seguimiento (1,08%) y no conllevó peor pronóstico del injerto. La mayor edad y el FG al mes postrasplante y la actividad de la enfermedad fueron predictores independientes de menor sv de injerto y paciente. El tratamiento de inducción parece tener un efecto protector en sv del paciente, lo que puede deberse a su efecto ahorrador de esteroides sin aumentar el riesgo de pérdida del injerto en receptores de trasplante renal por NL.

Estos datos apoyan que se deben valorar ciertos aspectos importantes a la hora de plantear el trasplante renal en pacientes con nefritis lúpica. En primer lugar cual es el

momento idóneo para realizar el trasplante renal en estos pacientes. Los resultados de los distintos estudios publicados avalan que en pacientes sin actividad, cuanto antes se realice el trasplante, mejor pronóstico. En segundo término, qué tipo de trasplante realizar: anticipado vs trasplante tras inicio de diá-

lisis, donante cadáver vs donante vivo. No está claro que el trasplante anticipado mejore el pronóstico. En cuanto al tipo de donante, no hay diferencias respecto a trasplantados por otras causas. La frecuencia de la recurrencia es baja, lo que no impide trasplante en estos pacientes, y el impacto de la recurrencia

sobre la supervivencia de injerto es poco significativa. Por otro lado la supervivencia de los pacientes trasplantados con nefritis lúpica es superior a la del mismo tipo de pacientes que permanecen en diálisis. Todo ello hace que el trasplante renal sea una opción excelente para pacientes con ERT por NL.

COVID-19 Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Enrique de Ramón Garrido

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

REACTOGENICIDAD LOCAL Y SISTÉMICA A LA VACUNA BNT162B2 FRENTE A LA COVID-19 EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y ARTRITIS REUMATOIDE

Bartels LE, Ammitzbøll Ch, Andersen JB, et al.

Rheumatol Int (2021). 02 September 2021
<https://doi.org/10.1007/s00296-021-04972-7>

En este estudio se explora la seguridad y reactividad de la vacuna BNT162b2 de una cohorte de pacientes con EEA, en este caso se incluyeron 128 con lupus eritematoso sistémico (LES) y 154 artritis reumatoide (AR), de un centro hospitalario universitario de Dinamarca. Se estudiaron un total de 282 pacientes, que habían recibido la vacunación completa BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) a finales de ju-

nio de 2021; tenían una edad media de 58,8 años, con un 79% de mujeres. Casi todos los pacientes (93,3%) estaban siendo tratados con medicación inmunosupresora. Siete días después de haber completado la vacunación, se envió a los pacientes cuestionarios sobre reactividad, similares a los empleados en el ensayo clínico en fase III original de esta vacuna (N Engl J Med 383:2603). La mayoría de los pacientes con LES o AR tuvieron reacciones locales (78,0%), la mayoría leves, o sistémicas (80,1%). Los pacientes con LES y AR presentaron con más frecuencia astenia, fiebre, cefalea, escalofríos, mialgias y artralgias, comparados con los datos del ensayo clínico central. Solo el 1,8% experimentaron reacciones de grado 4 (necesidad de acudir a urgencias u hospitalización); ningún paciente necesitó ser hospitalizado ni falleció. Comparado con el estudio original, en los pacientes hubo

más frecuencia de astenia, odds ratio (OR) 2.2 (IC95%:1,7-2,8), cefalea, OR 1,7 (IC95%:1,3-2,2), mialgias, OR 1,8 (1,4-2,3), y artralgias, OR 2,3 (1,7-3,0). Por el contrario, usaron con menos frecuencia anti-piréticos, OR 0,5 (0,3-0,6). Los autores concluyen de su estudio que los pacientes con LES y AR presentan cierta reactividad a la vacuna de Pfizer-BioNTech BNT162b2 COVID-19, aunque no es más grave que la que se observa en sujetos control sanos.

Comentarios

Los pacientes en tratamiento inmunosupresor se excluyeron del ensayo clínico en fase III que permitió la aprobación de urgencia de la vacuna de Pfizer/BioNTech (N Engl J Med 383:2603) y entre los 21.720 participantes que recibieron la vacuna, solo 62 tenían algún proceso inflamatorio. No obstante, se recomienda la vacunación de

los pacientes con EEAA (Arthritis Rheum DOI 10.1002/art.41928) porque, cuando menos, tienen las mismas posibilidades de infectarse por el SARS-CoV-2 o presentar graves complicaciones por la COVID-19 que la población general, ajustadas sus características sociodemográficas y de comorbilidades. El interés de este estudio está en aclarar la seguridad a corto plazo de la vacuna BNT162b2 COVID-19 de Pfizer-BioNTech frente a la COVID-19, en pacientes con las dos EEAA más frecuentes o características, la AR y el LES. La conclusión es que, aunque no se pueden hacer comparaciones directas con el ensayo clínico central (N Engl J Med 2020;383:2603) no hay grandes diferencias con la población general, lo que avala su seguridad en estos pacientes. Otro estudio de una cohorte de pacientes con EEAA, llevado a cabo en Israel, coincide en que la prevalencia de efectos adversos leves en estos pacientes es similar a la de los controles. Dos de los pacientes del estudio fallecieron tras la vacunación; uno de ellos por brote de vasculitis y el otro por infarto de miocardio; Otros efectos adversos de especial interés en pacientes con EEAA fueron uveítis, herpes labial, pericarditis y herpes zóster no diseminado, uno de ellos oftálmico (doi:10.1136/annrheumdis-2021-220647).

IMPACTO DE LA PANDEMIA COVID-19 EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Ramirez GA, Argolini LM, Bellochi C., et al. Clin Immunol 2021;231:108845

Los autores de este trabajo valoraron los efectos a medio y largo plazo de la pandemia por el SARS-CoV-2, incluido el periodo actual de la vacunación, en su área geográfica. Llevaron a cabo una encuesta, a través de una página web, entre los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), de diferentes

hospitales de referencia en el área metropolitana de Milan. Cruzaron la información poblacional con los resultados de su encuesta y dos periodos de tiempo, enero-abril y mayo-diciembre de 2020. De los 518 pacientes con LES que fueron invitados, respondieron 334, de los que 28 habían tenido la COVID-19 en 2020. Diecisiete casos se presentaron entre mayo y diciembre, de forma similar a la tendencia que se dio en la población general, aunque la incidencia anual posiblemente fue algo superior en los pacientes con LES, correspondiente al relajamiento o abandono de las medidas de contención de la transmisión del coronavirus. Los factores que se asociaron de forma más significativa con la COVID-19 en el LES fueron, la edad > 40 años ($p = 0.026$), las dosis altas de prednisona ($p = 0.008$) y presencia de parientes infectados ($p < 0.001$). También se observó cierta asociación con el asma, linfadenopatía y el tratamiento con azatioprina y ciclosporina. También pudo observarse que los síntomas similares a los de la COVID-19 fueron frecuentes en los pacientes con LES, lo que puede relacionarse con los mecanismos de la inflamación en ambas situaciones. Solo 31% de pacientes con parientes infectados desarrollaron la COVID-19. Aunque más de 2/3 de pacientes tuvieron que cancelar citas médicas, estas dificultades de disponibilidad de los servicios de atención sanitaria no se asociaron con la hospitalización de los pacientes con LES. La tasa de hospitalización por cualquier causa fue de 9,6/100 años-persona, lo que no difiere de lo sucedido con anterioridad a la pandemia. En general, los pacientes recibieron positivamente la información escrita sobre la vacunación que se les remitió

Comentarios

Desde el punto de vista de su fisiopatología, el LES presenta muchos aspectos que le conectan con los mecanismos responsables de la evolución de la infección por el SARS-CoV-2, tanto en la posi-

bilidad de infección como en el pronóstico de la COVID-19. Resumiendo (Transl Res 2021;232:13), las características sociodemográficas, actividad y daño acumulado (comorbilidades) de los pacientes, las implicaciones del IFN (Science 2020;370:6515), los diferentes autoanticuerpos descritos (Autoimmun Rev 2021;20:102754)(Nature 2021;595:283), los tratamientos inmunosupresores o la percepción de padecer una enfermedad crónica y el temor al contagio, junto con otros aspectos psicosociales, al menos desde un punto de vista teórico, pueden dirigir el planteamiento del problema a favor o en contra de los pacientes con LES. Por otra parte, es importante destacar que la incorporación de los pacientes LES a redes de centros clínicos, asistenciales y de investigación, puede haber contribuido a aliviar el efecto perjudicial de la pandemia en el LES (Lupus 2021;30:158), más allá de que los pacientes con LES y sus familiares sean más proclives a cumplir con las indicaciones que se les pueda hacer (Lancet Rheumatol 2020;2e583) (Semin Arthritis Rheum 2020;50:1150). En conjunto, los autores de este estudio consideran que la COVID-19 tiene un impacto moderado en los pacientes con LES, modulado de forma similar a la población general, pero todavía podría mejorar con intervenciones de salud pública, incluida la vacunación.

EL SARS-COV-2 COMO INSTRUMENTO ACTIVADOR DE AUTOINMUNIDAD

Dotan A, Muller S, Kanduc D, et al. Autoimmun Rev. 2021;20:102792.

Esta revisión literaria aborda aspectos relacionados con el SARS-CoV-2 y los diferentes fenómenos de autoinmunidad, innata o adaptativa, que se han observado desde el comienzo de la actual pandemia. Los autores comentan que el SARS-CoV-2 puede

ser responsable de la producción de múltiples autoanticuerpos (citan 15 de ellos) y enfermedades autoinmunes (más de 10). Otra manifestación autoinmune adicional puede ser la anosmia, con pérdida completa del olfato y otras alteraciones olfatorias, presente en la fase inicial de la COVID-19. Describen como el SARS-CoV-2 hiperestimula al sistema inmune, induce la formación excesiva de “trampas extracelulares de neutrófilos” (NETs), NETosis, con respuestas de citoquinas asociadas a los neutrófilos, y puede suponer el desarrollo de “mimetismo molecular” entre los componentes propios del huésped y los del virus. Por otra parte, también revisan el riesgo potencial de la presentación de enfermedades autoinmunes nuevas, tales como el síndrome antifosfolípido, el síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Kawasaki y otras. Concluyen que es de gran importancia reconocer las manifestaciones autoinmunes de la COVID-19, de forma que se puedan afrontar de forma adecuada sus consecuencias, tanto durante la pandemia actual como en el posterior periodo post-covid. Además, la disponibilidad de vacunas adecuadas, que es la situación actual, hace pensar que esta es la mejor solución para evitar consecuencias de autoinmunidad, de forma que, probablemente, las nuevas vacunas de RNA mensajero podrían ser las más indicadas para controlar sus implicaciones autoinmunes, en la medida en que no se añada ningún componente que pueda actuar como adyuvante.

Comentarios

Las distintas enfermedades relacionadas con procesos de autoinmunidad y autoinflamación pueden verse en continuidad (PLoS Med 3:e297). Pueden ser generadas por una variedad de factores (genéticos, medioambientales) que dan lugar a una hiperestimulación del sistema inmune. Se

sabe desde hace tiempo que los virus son un componente principal de esos factores medioambientales, tanto en la producción de autoanticuerpos como de enfermedades autoinmunes. El virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus y el virus de inmunodeficiencia humana ya nos eran conocidos. El SARS-CoV-2 se añade a los anteriores como responsable de patología inmune en humanos (J Autoimmun 2020;114:102506). Los firmantes de esta revisión son investigadores clínicos y básicos de Israel, Francia, Italia y la Federación rusa. Alguno de ellos ya hizo una revisión sobre el SARS-CoV-2 y la autoinmunidad (Autoimmun Rev 2020;19:102695). Aunque

no se ha desarrollado como una revisión sistemática, dado el escaso tiempo transcurrido desde el inicio de la pandemia debida a la COVID-19, aporta suficiente información como para hacernos una idea inicial sobre las complejas interacciones que actúan en esta enfermedad, por una parte, la infección por el SARS-CoV-2, y por otra, el sistema inmune del huésped. El SARS-CoV-2 infecta a los humanos e interfiere el funcionamiento normal del organismo y el sistema inmune trata de controlarlo, y lo consigue en la mayoría de las veces, pero en algunos casos supone el desarrollo, en diferentes momentos, de autoanticuerpos y enfermedad inmune.

DERMATOLOGÍA



David Moyano Bueno
Francisco De la Torre Gomar
Ricardo Ruiz Villaverde

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO CON AFECTACIÓN CUTÁNEA Y RIESGO DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA

Ding Y, Tang S, Li S, Yang C, Liu T, Ying S, et al. Journal of the American Academy of Dermatology. 2021 Feb 4 [cited 2021 Aug 31];0(0).

La enfermedad de Still del adulto es una entidad autoinflamatoria sistémica poco frecuente. Sus manifestaciones cutáneas típicas son la erupción asalmónada evanescente y las maculopápulas no pruriginosas que suelen coincidir con los picos febriles.

Recientemente, también se han descrito erupciones cutáneas atípicas pruriginosas y persistentes que cursan de manera independiente a la remisión de los picos febriles y que se manifestarían como máculas, pápulas o placas de coloración eritemato-parduzca y morfología flagelada distribuidas por cara, cuello y tronco.

En este artículo, analizan las diferencias en la prevalencia del síndrome de activación macrofágica en 150 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Still del Adulto y manifestaciones cutáneas. Realizan una comparación entre los pacientes que presentan erupciones

evanescentes y aquellos que presentan erupciones atípicas persistentes pruriginosas, concluyendo que la aparición de estas últimas, junto a la elevación de la aspartato aminotransferasa por encima de 120 U/L y la esplenomegalia, son factores de riesgo para el desarrollo de síndrome de activación macrocítica en esta entidad.

Comentarios

Este artículo añade evidencia acerca las manifestaciones atípicas recientemente descritas en la Enfermedad de Still del Adulto, indicando que la enfermedad en estos pacientes tiene un curso más grave y puede requerir un tratamiento más agresivo. De esta manera, nos remarca la importancia de identificar el tipo de lesiones cutáneas en la evaluación clínica de los pacientes con esta entidad.

LA COEXISTENCIA DE PENFIGOIDE AMPOLLOSO CON COMORBILIDADES NEUROPSIQUIÁTRICAS ESTÁ ASOCIADA A LA SEROPOSITIVIDAD DE ANTICUERPOS ANTI-BP230

Ständer S, Hammers CM, Vorobyev A, Schmidt E, Hundt JE, Sadik CD, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Oct;35(10):2067–73.

El penfigoide ampolloso es la enfermedad ampollosa subepidérmica más frecuente. En los últimos años, se ha avanzado en el estudio de las comorbilidades relacionadas con esta entidad, siendo las enfermedades neurológicas su asociación más robusta a este respecto. Asimismo, la sobrerepresentación de trastornos psiquiátricos en pacientes con penfigoide ampolloso ha sido demostrada en la última década. No obstante, el entendimiento de la naturaleza de estas asociaciones sigue siendo escaso.

En este artículo, los autores realizan un estudio retrospectivo de

una cohorte de 273 pacientes diagnosticados de penfigoide ampolloso entre los años 2009 y 2020, evaluando las características clínicas, inmunológicas e inmunopatológicas de los mismos, así como su asociación con enfermedades neuropsiquiátricas. Tras el análisis de los datos, los autores concluyen que los pacientes con penfigoide ampolloso y enfermedad neuropsiquiátrica asocian niveles elevados de anticuerpos anti-BP180 NC16A, edad avanzada, predominancia de sexo femenino y niveles elevados de eosinófilos séricos (hallazgos concordantes con estudios previos); describiendo adicionalmente una asociación independiente con la generación de anticuerpos anti-BP230.

Comentarios

Este estudio nos aproxima a encontrar el vínculo entre el penfigoide ampolloso y comorbilidades neuropsiquiátricas como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson. Mediante una analítica sanguínea podríamos detectar seropositividad a anticuerpos anti-BP230 en pacientes con penfigoide ampolloso, poniéndonos en sobreaviso de una mayor probabilidad de desarrollo de enfermedades neuropsiquiátricas, lo que puede derivar en un diagnóstico precoz de las mismas, repercutiendo este hecho en una mejor respuesta al tratamiento y una mejora en la calidad de vida de los estos pacientes.

INHIBIDORES DE JAK Y SU PAPEL EN EL TRATAMIENTO DE LA DERMATOMIOSITIS

Paudyal A, Zheng M, Lyu L, et al. *JAK-inhibitors for dermatomyositis: A concise literature review. Dermatol Ther.* 2021 May;34(3):e14939.

La dermatomiositis es una enfermedad autoinmune multisistémica infrecuente que afecta predominantemente a mujeres. Su trata-

miento incluye fotoprotección y glucocorticoides, así como fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores como antipalúdicos, metotrexato, azatioprina, tacrólimus, ciclosporina o inmunoglobulinas intravenosas. Consideraríamos dermatomiositis refractaria a tratamiento cuando no objetivásemos mejoría tras realizar tratamiento inicial con dos inmunosupresores distintos combinados con glucocorticoides, suponiendo ésta un reto terapéutico.

Los inhibidores de JAK actúan a nivel de la vía de señalización de citocinas Janus cinasa/transductor de señal y activador de transcripción (JAK/STAT) que actúa regulando la producción de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento. Un notable número de publicaciones han demostrado su utilidad en el tratamiento de otras entidades como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la alopecia areata o el vitiligo entre otras.

En este artículo, los autores realizan una revisión sistemática de los artículos publicados que describen el uso de inhibidores de JAK en el tratamiento de la dermatomiositis refractaria. En él analizan 14 estudios que incluyen 53 pacientes (38 mujeres y 15 hombres) -en su mayoría tratados con Tofacitinib, seguido de Ruxolitinib- objetivando una mejoría significativa en la escala CDASI, la fuerza muscular y las lesiones cutáneas. En el seguimiento (que oscilaba de los 3 a los 15 meses), no se objetivó recidiva ni efectos secundarios graves en ninguno de los casos analizados.

Comentarios

Este artículo postula a los fármacos inhibidores de la JAK como una muy prometedora alternativa terapéutica en aquellos pacientes con dermatomiositis refractaria a las líneas de tratamiento convencional. Serán necesarios más estudios para poder llegar a conocer el verdadero potencial de estos en los distintos tipos de dermatomiositis.

INFECCIONES Y AUTOINMUNIDAD



Javier de la Hera Fernández¹

Leopoldo Muñoz Medina²

Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada

¹ FACTORES DE RIESGO Y PREVENCIÓN DE LA NEUMONÍA POR PNEUMOCYSTIS JIROVECI EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Ghembaza A, Vautier M, Cacoub P, et al. Chest. 2020 Dec; 158(6):2323-2332. doi: 10.1016/j.chest.2020.05.558.

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) es una de las complicaciones infecciosas más temidas en nuestros pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) en tratamiento inmunosupresor. El pronóstico es claramente peor que en los pacientes con HIV, con una progresión más rápida, un diagnóstico más dificultoso con menor sensibilidad en las pruebas diagnósticas y una mayor necesidad de ventilación mecánica e ingreso en UVI. Las tasas de mortalidad oscilan en torno al 30-60% según las series en comparación con un 6,7% en los HIV.

A la cabeza en la incidencia de NPJ destaca, con diferencia sobre el resto, la granulomatosis con poliangeítis (GPA) con una incidencia del 8-12%, seguido de la panarteritis nudosa (6,5%), miopatías inflamatorias (2,7%), lupus eritematoso sistémico (LES) (0,04-5%) y artritis reumatoide (AR) (0,2-1%). Con una tasa de mortalidad del 62,5% en los pacientes con GPA.

Los glucocorticoides (GC) son el fármaco asociado a mayor riesgo, sobre todo con dosis >20 mg/día durante más de 4 semanas. No obstante, en los pacientes con arteritis de células gigantes (ACG) se utilizan dosis elevadas de GC, mantenidas en el tiempo y, sin embargo, las incidencias son muy bajas en torno al 0,09%. Lo mismo sucede en los pacientes con LES y sarcoidosis con incidencias por debajo del 0,17% y 0,5% respectivamente, a pesar de ser pacientes con recuentos bajos de linfocitos. Influyendo así, por tanto, los mecanismos fisiopatológicos de cada enfermedad de base.

Otros inmunosupresores aumentan el riesgo pero principalmente si van asociados a los GC, destacando la ciclofosfamida (CF). Importante destacar el efecto protector antimicrobiano de mofetilo, observado en los estudios en trasplantados renales, al inhibir la inosina-fosfato-deshidrogenasa de *Pneumocystis jirovecii* (PJ).

En cuanto a los tratamientos biológicos, el uso de rituximab (RTX) asociado a GC en dos diferentes series de pacientes con vasculitis-ANCA presenta incidencias muy bajas, de 0 y 1,75% respectivamente, teniendo en cuenta que todos los pacientes recibieron tratamiento profiláctico. En las series de pacientes con LES en tratamiento con RTX, belimumab y ustekinumab todos ellos asociado a GC y otros

IS presentaban incidencias 0 sin realizar tratamiento profiláctico. Lo mismo sucede en pacientes con ACG y tocilizumab sin casos descritos. Y en pacientes con AR con infliximab, GC más metotrexato y sin profilaxis con incidencias del 0,6%.

La linfopenia es uno de los principales factores de riesgo, no obstante, no queda claro qué cifra confiere mayor riesgo y si es de utilidad medir el número absoluto de CD4+ como sí se ha demostrado en los HIV. En los pacientes con GPA cifras de linfocitos totales <800 cel/mm³ pretratamiento y <600 cel/mm³ a los 3 meses del inicio del mismo se asocian a un aumento significativo del riesgo. En cuanto a la determinaciones de las diferentes subpoblaciones linfocitarias se ha demostrado mayor predictor de NPJ un recuento de CD3+ <625 cel/mm³ que la determinación del número de linfocitos CD4 totales. Siempre que utilicemos el recuento de CD4+ necesitamos un punto de corte más elevado que en los pacientes HIV para decidir inicio del tratamiento profiláctico.

La presencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) confiere claramente un mayor riesgo de NPJ, en parte secundario por el mayor riesgo de colonización por PJ.

Otros predictores de mortalidad descritos son la edad, el retraso en el diagnóstico, el sexo femenino, la presencia de fallo respiratorio y la necesidad de ventilación mecánica.

La alta mortalidad en los pacientes con EAS necesita del desarrollo de la mejor estrategia de prevención posible. Debido a la baja evidencia científica, la mayoría de las recomendaciones en cuanto a la quimioprofilaxis primaria vienen dadas de la opinión de expertos. En la tabla 1 se adjuntan las recomendaciones de los autores, prolongando el tratamiento mientras dure el riesgo por el que se inició.

Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) es el fármaco de elección con una eficacia demostrada en su prevención de hasta el 89-100% y sin diferencias significativas respecto a placebo en el desarrollo de efectos adversos graves o que requirieran la discontinuación del mismo. Las dosis recomendadas son 80/400 mg/día o 160/800 mg tres veces en semana siendo esta última mejor tolerada y con menos efectos adversos. Estas pautas son igualmente eficaces en el tratamiento preventivo de la toxoplasmosis y de las infecciones del tracto urinario junto con una cobertura para otros gérmenes como *Listeria*, *Nocardia*, *Shigella* y *Legionella*.

En las formas localizadas de GPA también se ha utilizado como agente inmunomodulador y para disminuir los rebotes de la enfermedad por su efecto en la inhibición del metabolismo de los folatos y al erradicar el estado de portador nasal de *Staphylococcus aureus*.

Los principales efectos adversos (15,2%) descritos son la plaquetopenia, hiperpotasemia, hipoglucemia

y fotosensibilidad. Más raros (3,1%) pero más graves son los cuadros alérgicos como el síndrome de Steven-Johnson, agranulocitosis, anemia aplásica o hepatitis fulminante. Todos ellos son reversibles con la retirada del fármaco. Es importante destacar la mayor tasa de reacciones adversas en los pacientes con LES tanto alérgicas como inmunomediadas secundarias a las sulfamidas.

Como alternativas terapéuticas tenemos atovacuona 750 mg/12h, pentamidina en aerosol 300 mg una vez al mes o dapsona 100 mg/día.

Comentarios

Como ya sabíamos la profilaxis universal de la NPJ no tiene sentido. Identificaremos a nuestros pacientes en riesgo no solamente por sus características clínicas (edad mayor, enfermedad pulmonar asociada, linfopenia), por el régimen inmunosupresor que estén realizando (dosis altas de GC asociados a ciclofosfamida/Rituximab) sino también por la EAS subyacente (GPA). Aun así, la incidencia sigue siendo baja pero con efectos devastadores en cuanto a mortalidad en el caso de producirse. Una vez identificado el paciente, la eficacia de TMP-SMX es rotunda con la mayoría de las veces una tolerancia aceptable que debemos vigilar de cerca.

Importante destacar la baja incidencia en pacientes con LES y a su vez la mala tolerancia de las sulfamidas en ellos. Quizás el efec-

to antimicrobiano tanto de la hidrocicluroquina como de micofenolato juegue un papel importante.

Sí es verdad, que los niveles de CD4 por sí solos no terminan de ser un buen indicador para decidir la profilaxis, siendo el dintel de 200 cel/mm³ utilizado en los HIV en ocasiones engañoso. Baulier G et al (Clin Exp Rheumatol. 2018 May-Jun;36(3):490-493) evaluaron las cifras de CD4 en pacientes con EAS y NPJ siendo la mediana de 302 cel/mm³ e incluso en 50% de los pacientes tenían CD4 por encima de 300 cel/mm³.

2 IMPACTO DE LOS AGENTES INMUNOSUPRESORES EN LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICO DE LA BACTERIEMIA POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Johannes Camp, Lina Glaubitz, Tim Filla, et. Al.. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 73, Issue 7, 1 October 2021, Pages 1239–1247

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (BSA), es una infección relativamente frecuente que relacionamos con el ámbito hospitalario aunque también está presente como infección de la comunidad y que suele poner en riesgo la vida del paciente, pues su espectro abarca desde infecciones de piel y partes blandas leves hasta

Tabla 1. Indicaciones de profilaxis primaria de NPJ en pacientes con dosis de GC ≥ 20 mg/d durante ≥ 1 Mes:

| High Risk/PJP Primary Prophylaxis Recommended | Intermediate Risk/PJP Primary Prophylaxis Discussed | Low Risk/PJP Primary Prophylaxis Not Recommended |
|---|---|---|
| GPA PM/DM with ILD CTD with ILD | ANCA associated vasculitis (MPA, EGPA) treated with cyclophosphamide or rituximab CTD with renal involvement | ACG and large vessel vasculitis Sarcoidosis ^a |

ANCA = antineutrophil cytoplasmic antibody; CTD = connective tissue disease; MPA = microscopic polyangiitis; EGPA = eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. PM/DM = polymyositis/dermatomyositis; ILD = interstitial lung disease.

^aWithout severe ILD.

sepsis fulminante, con tasas de mortalidad entre el 18-30%. Se han descrito factores de riesgo de mal pronóstico en la BSA sin que quede aún claro si la inmunosupresión farmacológica sea uno de ellos. Se plantea pues el impacto en mortalidad y resultado a largo plazo en pacientes con BSA y con tratamiento inmunosupresor. Para ello se analizan los datos de dos cohortes conocidas, prospectivas, internacionales y multicéntricas (INSTINCT e ISAC) recogidos entre 2006 y 2015.

En los centros participantes se informaba por parte del servicio de microbiología de las BSA aisladas para evaluación y seguimiento por un especialista en enfermedades infecciosas hasta el alta, registrándose los habituales datos epidemiológicos, antecedentes, comorbilidades, los factores que pudieron influir en su evolución y la actuación realizada, así como los resultados. Se hizo un seguimiento de un año en el caso de cohorte INSTINCT y de 3 meses en la ISAC. Se acordó por revisores expertos como establecer los parámetros de comparación de forma fiable. Se estableció como paciente inmunodeprimido aquel que tomara > 40 mg/día de equivalente a prednisona durante > 2 semanas, inhibidores de la calcineurina o de la diana de la rapamicina, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, inhibidores de la síntesis de DNA en dosis altas (metotrexato > 0,4 mg/kg por semana, azatioprina > 2 mg/kg por día), o agentes biológicos nuevos antes de la aparición de BSA. Los pacientes que tomaban exclusivamente sulfasalazina, hidroxiquina, mesalazina, ácido fumárico, retinoides, dapsona o metotrexato/azatioprina por debajo de los umbrales antes mencionados no se consideraron inmunosuprimidos.

Se clasificaron como BSA adquiridos en la comunidad, asociadas a la atención médica de la comunidad o adquiridas en el hospital. Se evaluaron las comorbilidades en función de los índices de Charlson. Se evaluaron pacientes con enfermedad del tejido conectivo, artritis reuma-

toide, lupus eritematoso, vasculitis, síndrome de Sjögren, sarcoidosis y otras. Se describieron los siguientes focos: no profundos (infección de piel y partes blandas, relacionadas con catéter e infecciones del tracto urogenital); endocarditis; neumonía y/o empiema pleural; otros focos profundos (infección osteoarticular, del SNC, abscesos intraabdominal o visceral); y foco desconocido.

Se establecieron 3 grupos para el análisis (los pacientes que recibieron medicación inmunosupresora [IMS], pacientes que recibieron monoterapia con corticosteroides [CSMT] y pacientes que recibieron agentes inmunosupresores distintos de los esteroides [IMOTS]).

El criterio de valoración principal fue la mortalidad por todas las causas durante el seguimiento. El criterio de valoración secundario fue la aparición de complicaciones tardías relacionadas con el BSA, con la muerte como evento competitivo.

De 3188 pacientes analizados, 309 estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor de acuerdo con las definiciones expuestas y se emparejaron con 309 pacientes no inmunosuprimidos. Después del emparejamiento por propensity score, las características iniciales estaban bien equilibradas. En el análisis de regresión de Cox, no se observó diferencias significativas en la supervivencia entre los 2 grupos (muerte durante el seguimiento: 105/309 [33,9%] inmunosuprimidos frente a 94/309 [30,4%] no inmunosuprimidos; índice de riesgo [HR], 1,20 [Intervalo de confianza del 95% {IC}, .84–1.71]).

En resultados globales la mortalidad fue superponible en pacientes con y sin inmunosupresión; si bien, se describió un aumento de complicaciones tardías en el grupo de IMOTS.

El presente trabajo intenta dar luz sobre la importancia o no como factor de riesgo de mala evolución, de la inmunosupresión farmacológica cuando se produce una BSA, tal y como en otros patógenos existe establecido (*P jirovecii*, CMV, virus BK, *M tuberculosis*, *Aspergillus spp.* y

Mucor), ya que los trabajos publicados hasta la fecha son contradictorios, generalmente por tratarse de trabajos con definiciones de inmunosupresión poco precisas o bien con grupos observacionales poco comparables.

Se intentaron subsanar esas imprecisiones con un análisis de estudio de cohortes, con definiciones claras, y que concluye en general que los agentes inmunosupresores no se asociaron con una mortalidad global más alta. El riesgo de complicaciones tardías relacionadas con BAS en pacientes que reciben agentes inmunosupresores específicos como IMOTS justifica más investigaciones.

No desprecian la existencia de limitaciones en el estudio pero valoran muy positivamente las fortalezas. Todo ello con la intención de obtener conclusiones prácticas extrapolables en la clínica diaria.

Comentarios

La BSA es una infección de terribles consecuencias y que solemos asociar a cuidados o ambiente hospitalario. Aún resuena en nuestra memoria lo que nuestros viejos maestros hablaban del terrible “Estafilococo Dorado”. Por ello todo trabajo establecido con la intención de mejorar los cuidados y, por ende, los resultados finales de la BSA serán bienvenidos. Más aún en un grupo de pacientes hoy especialmente creciente como son los individuos sometidos a una inmunosupresión farmacológica.

¿Por qué es importante? Por varios motivos:

Primero, por la importante prevalencia de BSA en nuestro medio, pese a tantas medidas establecidas para su control, como la sistematización de actuaciones invasivas y medidas de asepsia; que sigue siendo un motivo de evaluación periódica en nuestros hospitales.

Segundo, porque pese a que en los últimos años han aparecido algunas opciones terapéuticas antibacterianas nuevas la mortalidad por estas BSA sigue siendo un serio problema.

Tercero, porque cada vez existen más tratamientos inmunosupresores e inmunomoduladores que mejoran la calidad de vida de los enfermos pero les posiciona como pacientes de mayor riesgo para cierto tipo de infecciones y dada la tendencia a suspender la inmunosupresión farmacológica

ante la presencia de estas infecciones se puede poner en riesgo el adecuado control de su enfermedad de base.

En este caso, este trabajo nos tranquiliza a la hora de mantener la inmunosupresión en pacientes con BSA ante la ausencia de aumento de mortalidad a largo pla-

zo, consecuencia práctica a evaluar en nuestro medio.

En cualquier caso deberemos estar atentos a nuevos trabajos con inmunosupresores concretos que aclaren si no están relacionados con mayor mortalidad o complicaciones.

INMUNOLOGÍA



Laura Cabo Zabala
Esther Carrasco Pardo
Francisco Javier Muñoz Vico

Servicio de Inmunología.
Hospital Torrecárdenas. Almería

PREVALENCIA DE AUTOANTICUERPOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV2 PASADA

Lingel H et al. 2021 Aug;122:102682.
doi: 10.1016/j.jaut.2021.102682. Epub 2021 Jun 21.

Se ha realizado un estudio prospectivo con individuos cursando COVID-19, convalecientes e individuos totalmente sanos sin exposición para valorar las respuestas de autoanticuerpos y la composición inmunológica. Los niveles de anticuerpos contra el péptido citrulinado cíclico (CCP) se elevaron significativamente sólo en individuos convalecientes, mientras que tanto en individuos con COVID-19 como en convalecientes a largo plazo mostraron niveles críticamente elevados de anticuerpos frente a transglutaminasa (TG) tisular. Los

niveles de anti-CCP como de anti-TG se detectaron 4-8 meses después de la infección. Este estudio también demostró que los niveles de anti-CCP y de anti-TG pueden permanecer a largo plazo incluso en pacientes recuperados de COVID-19 cursado con sintomatología leve. Aunque la mayoría de pacientes reportados no tenían unos niveles de autoanticuerpos que indicaran un inicio inmediato de síntomas clínicos, se sabe que los autoanticuerpos pueden estar elevados por debajo del umbral patológico para señalar inevitablemente una progresión de la enfermedad.

Comentarios

Los virus se encuentran directamente involucrados en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes y no es raro esperar que, tras

la exposición frente al SARS-COV-2, pueda haber un incremento de la prevalencia de dichas patologías, por los fenómenos de reactividad cruzada producidos tras la exposición a neoantígenos. Se han descrito fenómenos de reactividad cruzada entre los anticuerpos frente a la proteína espiga del SARS-CoV-2 y el anticuerpo nucleoproteico con distintos antígenos propios, como transglutaminasas, antígenos mitocondriales, colágeno y fosfolípidos, entre otros. Esta reacción cruzada entre las proteínas del SARS-CoV-2 y una variedad de antígenos tisulares más allá del tejido pulmonar, podría conducir a la autoinmunidad contra diferentes tejidos como el conectivo, cardiovascular, gastrointestinal y nervioso. Sería interesante señalar que un escenario similar podría ocurrir tras la vacunación contra

el COVID-19, ya que las vacunas mimetizan el efecto de la “reactividad cruzada”, produciendo anticuerpos frente a epítomos virales que podrían actuar frente a tejidos propios.

Aunque las vacunas de ARNm han demostrado la mayor eficacia y seguridad en los ensayos clínicos y no se han planteado problemas graves de seguridad, el tiempo de observación ha sido demasiado corto y no se han tenido en cuenta las características inter-pacientes. Aun así, los efectos secundarios locales y sistémicos han sido más frecuentes en personas más jóvenes, que producen una respuesta potencialmente mayor frente a los antígenos y por lo tanto, tienen mayor probabilidad de desarrollar efectos autoinmunes secundarios. Esto puede explicarse porque el ARNm, antes de su traducción, puede ser reconocido por receptores tipo Toll (TLR), que terminan activando cascadas proinflamatorias incluyendo el ensamblaje del inflammasoma, la respuesta de INF- γ y la translocación nuclear del factor de transcripción nuclear NF- κ B. La sobre-estimulación de estas vías se considera la base de numerosas reacciones inmunomediadas, especialmente en sujetos genéticamente predispuestos. Esto podría cobrar especial importancia en el caso de pacientes jóvenes de sexo femenino, por la sobreexpresión de genes ligados al X con relación en la respuesta antiviral y el efecto estimulante de los estrógenos sobre el sistema inmunológico.

Sería prudente realizar una investigación más extensa sobre la capacidad de inducción autoinmune de los antígenos del SARS-CoV-2. También es interesante valorar los beneficios y riesgos de la vacunación frente a COVID-19, sobre todo en aquellos pacientes jóvenes de sexo femenino con afectación de enfermedades autoinmunes o cierta predisposición genética (casos familiares) a trastornos autoinmunes o autoinflamatorios. La vacunación ha sido un éxito en el control de la pandemia, pero debemos de

ser conscientes de la posible asociación vacuna-autoinmunidad en los pacientes y sus características particulares, evitando la aparición de un “pasaporte inmunológico” previo a estudios más exhaustivos y meticulosos.

COVID-19 Y MIOSITIS: LO QUE SABEMOS HASTA AHORA

Saud, Ahmad et al. *Current rheumatology reports* vol. 23,8 63. 3 Jul. 2021, doi:10.1007/s11926-021-01023-9

Cada vez son más los estudios que informan del desarrollo de miositis como una manifestación rara de la infección por COVID-19. En esta revisión, los autores realizan un examen exhaustivo de lo que se conoce hasta ahora de la etiopatogenia, presentaciones clínicas, diagnóstico y desafíos terapéuticos con la inmunosupresión en la miositis inducida por COVID-19.

En las enfermedades autoinmunes, incluida la miositis, los factores ambientales son desencadenantes importantes en personas con predisposición genética. En el caso de la miositis se han identificado varios desencadenantes virales. Al igual que la mayoría de sitios predispuestos al SARS-CoV-2, el tejido muscular también expresa receptores ECA2. Se ha especulado que la miositis inducida por COVID-19 puede ocurrir por la entrada directa del virus a través de estos receptores en las células musculares, lo que lleva a una activación inmunitaria innata y adaptativa. En particular, se sugiere que el SARS-CoV-2 puede ser el primer virus capaz de infectar directamente las fibras musculares.

Junto con las manifestaciones respiratorias típicas, la debilidad de los músculos proximales se informa cada vez más como una manifestación que causa una morbilidad significativa en pacientes con COVID-19. Casi la mitad de todos los pacientes presentan

mialgias. La miositis relacionada con COVID-19 y, en consecuencia, la rabdomiólisis son otras manifestaciones notificadas, aunque relativamente raras. Hasta ahora se han descrito unos 23 casos de pacientes con miositis atribuible a COVID-19. Esta miositis puede variar en presentación, desde una dermatomiositis (DM) típica hasta rabdomiólisis y puede presentarse o no con elevaciones exponenciales agudas de creatina quinasa.

Comentarios

De esta revisión nos gustaría destacar la gran similitud entre la DM anti-MDA5 y la infección por COVID-19. Se han descrito dos nuevos casos de DM anti-MDA5 posiblemente desencadenada tras la infección por COVID-19. A esto podemos añadir un nuevo caso detectado en nuestro laboratorio de un paciente con anti-MDA5 que presenta anticuerpos frente COVID-19 sin haber sido vacunado previamente, por lo que ha debido de pasar la enfermedad. Estos casos apoyan una posible relación entre las dos enfermedades.

Los pacientes con anticuerpos anti-MDA5 positivos tienen alto riesgo de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) rápidamente progresiva. Al inicio de la pandemia se establecieron paralelismos interesantes entre la EPI asociada a anti-MDA5 y la enfermedad pulmonar de COVID-19. La tormenta de citoquinas, bien descrita en COVID-19, también se reconoce en la DM anti-MDA5, así como se observan fiebre e hiperferritinemia en ambas. Además, las opacidades bilaterales en vidrio esmerilado observadas en anti-MDA5 son diferentes de la EPI en otras miositis y similares a la distribución en COVID-19. Estas similitudes pueden ser debidas a un vínculo patogénico común, en el que el MDA5, un detector de ARN viral citoplasmático intracelular, se activa en ambos, lo que lleva a un estado inflamatorio intenso debido a la activación del sistema inmunológico innato y producción de interferón. La acción de MDA5 es parte

del eje de respuesta del interferón tipo 1, por tanto, la infección viral, incluido COVID-19, también puede estar implicada en la DM anti-MDA5.

Las similitudes entre las dos enfermedades pueden ayudar a orientar mejores estrategias terapéuticas para combatir los estados posinflamatorios de ambas afec-

ciones. En un momento en el que se debate sobre el riesgo del uso de inmunosupresión en pacientes de COVID-19, el tacrolimus, que se ha utilizado con éxito en la DM anti-MDA5, se muestra prometedor para controlar el COVID-19. Aun así, se necesitan más datos de estudios prospectivos para ayudar a los médicos a manejar mejor a los

pacientes con miositis en el contexto de la infección por COVID-19.

Este artículo también nos plantea un tema interesante, y es la posibilidad de un aumento en la incidencia de miositis pospandémica, desencadenada por virus en personas genéticamente predisuestas.

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.

CAPILAROSCOPIA EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA. SU IMPLICACIÓN EN LA VALORACIÓN DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

Ioanna Minopoulou, Marieta Theodorakopoulou, Afroditi Boutou et al. *J Clin Med* 2021; 10:1528.

Interesante trabajo llevado a cabo conjuntamente por investigadores griegos (Universidad de Tesalónica) e ingleses (*Royal Brompton Hospital, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust*).

Los autores, que cuentan con abundante bibliografía acerca de este tema (ver la que incluyen en su trabajo) plantean la posibilidad de que la extensión de la vasculo-

patía periférica, evaluada mediante capilaroscopia del pliegue ungueal, podría correlacionarse con la presencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes con esclerosis sistémica (ES). Llevaron a cabo una búsqueda en diversas librerías (PubMed, Cochrane Library, Scopus y Web of Science) y realizaron un metanálisis sobre una cuidadosa selección de estudios observacionales que comparan las alteraciones capilaroscópicas del pliegue ungueal en ES-HAP versus pacientes con ES-no HAP. Se estimaron las diferencias de medias ponderadas (DMP) con los correspondientes intervalos de confianza (IC). La calidad de los estudios incluidos se evaluó mediante escala de Newcastle-Ottawa. En total se

incluyeron siete estudios con 101 participantes con ES-HAP y 277 ES-no HAP. La densidad capilar se redujo marginalmente en el grupo ES-HAP (DMP: -1,0; IC del 95%: -2,0 a 0,0; I₂ = 86%). Este efecto se vio reforzado una vez que el diagnóstico de HAP fue confirmado mediante cateterismo cardíaco derecho (DMP: -1; IC del 95%: -2,3 a -0,1; I₂ = 85%). Se observó, también, un aumento en el ancho del asa capilar en pacientes ES-HAP en comparación con los pacientes ES-no HAP (DMP: 10,9; IC del 95%: 2,5 a 19,4; I₂ = 78%). Además, los pacientes con ES-HAP tenían una probabilidad 7,3 veces mayor de esclerodermia activa o con patrón tardío (IC del 95%: 3,0 a 18,0; I₂ = 4%) que los pacientes con ES-no HAP.

Comentarios

Como ya argumentan los autores en su trabajo, aparte de su función como elemento diagnóstico, la capilaroscopia del pliegue ungueal también se comporta como un potencial marcador de progresión de la SS dado que se ha demostrado por varios estudios previos que sus alteraciones pueden correlacionarse con la afectación de órganos viscerales, en particular con complicaciones vasculares, como HAP. Es decir, que los cambios microcirculatorios periféricos pueden ser indicadores de un trastorno vascular más sistémico, incluida la vasculatura pulmonar. En este estudio, extenso y cuidadosamente realizado, gana fuerza el hecho, sugerido por trabajos más modestos, de que los pacientes con ES-HAP presentan una peor situación de los hallazgos capilaroscópicos del pliegue ungueal en comparación con los pacientes con ES-no HAP. Los autores plantean la posibilidad de incluir la valoración de la gravedad y progresión de las alteraciones capilaroscópicas dentro de los protocolos de rastreo de HAP en pacientes con ES.

Este trabajo es de libre acceso en: <https://doi.org/10.3390/jcm10071528>

CAPILAROSCOPIA ALTERADA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR PRECAPILAR. NO SÓLO EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA

Alexandra Arvanitaki, George Giannakoulas, Eva Triantafyllidou et al. *Respir Res.* 2021 Jan 21;22:27.

Trabajo realizado por el mismo grupo que el anterior, de la Universidad de Tesalónica (Grecia), en colaboración con el Departamento de Cardiología del Hospital Universitario Muester (Alemania).

A diferencia de aquel, se trata de un estudio prospectivo realiza-

do de acuerdo con un cuidadoso y detallado protocolo (Arvanitaki et al. *Mediterr J Rheumatol* 2020; 31:369-73. Accesible en <https://doi.org/10.31138/mjr.31.3.369>) del que, ahora, ofrecen sus resultados. En segundo lugar, está realizado no sobre pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) asociada a esclerosis sistémica (ES) sino sobre pacientes con HAP precapilar, bien idiopática (HAPI) o con HP asociada a enfermedad pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC). El objetivo del estudio fue investigar la presencia de alteraciones estructurales videocapilaroscópicas del pliegue ungueal (VCPU) en estos pacientes para identificar posibles asociaciones con marcadores de gravedad de la enfermedad.

El estudio, prospectivo y de casos y controles, se llevó a cabo en 28 pacientes consecutivos con HP precapilar (14 con HAP y 14 con HPTEC) y 30 controles sanos. Los parámetros cuantitativos y cualitativos de VCPU se evaluaron utilizando un Capilaroscopio Optilia Digital y las imágenes fueron revisadas por dos investigadores. Para comparaciones múltiples entre variables continuas, se utilizó ANOVA de una vía o la prueba de Kruskal-Wallis.

Las diferencias entre los grupos se probaron con análisis post-hoc con ajuste para comparaciones múltiples (Prueba de Bonferroni).

Tanto los pacientes con HAPI (71,4% eran mujeres, edad media $53,1 \pm 13,4$ años) como con HPTEC (64,3% mujeres, edad media $60,9 \pm 14,4$ años) presentaron una densidad capilar reducida en comparación con los controles sanos ($8,4 \pm 1,2$ asas / mm y $8,0 \pm 1,2$ bucles / mm frente a $9,7 \pm 0,81$ bucles / mm, $p < 0,001$) y mayor ancho de bucle ($15,7 \pm 3,9$ μm y $15,8 \pm 1,9$ μm frente a $11,5 \pm 2,3$ μm , $p < 0,001$). Más de la mitad de los pacientes con HAPI presentaron microhemorragias en el pliegue ungueal capilar mientras que el aumento de las anomalías de en la morfología capilar y frecuentes trombos capilares por mm lineal

fueron más propios de pacientes con HPTEC en comparación con pacientes con HAPI y controles sanos. Todos los pacientes con HP presentaron un patrón de NVC no específico en comparación con los controles ($p < 0,001$).

Comentarios

Concluyen los autores que los hallazgos descritos revelan un grado de alteraciones microvasculares periféricas significativas tanto en los pacientes con HAPI como con HPTEC (a la vez que analizan los posibles mecanismos fisiopatológicos subyacentes), tal como se ha comprobado en pacientes con ES asociada o no a HP, lo que sugiere una alteración generalizada de la microvasculatura periférica en las distintas variantes de HP precapilar que no está limitada exclusivamente a la circulación pulmonar ni a pacientes con ES asociada.

Trabajo accesible libremente en: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-021-01622-1>

LA TOLERANCIA AL EJERCICIO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A CONECTIVOPATÍA ES INFERIOR QUE EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR IDIOPÁTICA

Y. Zhang, Q. Jin, Z. Zhao et al. *Clin Exp Rheumatol* 2021;39:1063-70

Se trata de un estudio retrospectivo realizado en un único centro (Hospital Fuwai, de Pekin,

China) que aporta datos muy interesantes que pueden explicar el peor pronóstico que implica la asociación de una enfermedad del tejido conectivo (ECC) a la presencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP).

Estudios anteriores demostraron que la HAP asociada a ETC (ETC-HAP) tenía peor pronóstico que la hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI), entidades, ambas, pertenecientes al grupo 1 de hipertensión pulmonar (HP) con cambios histológicos, presentación clínica, factores pronósticos y algoritmos de tratamiento similares. A pesar de que la primera tuviera mejores perfiles hemodinámicos y función del corazón derecho, presenta, comparativamente, una peor respuesta al tratamiento y un pronóstico más desfavorable. Para encontrar posibles explicaciones de este fenómeno contradictorio, los autores compararon la fisiopatología del ejercicio de ETC-HAP con la de IPAH utilizando la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECAP).

Noventa y tres pacientes con ETC-HAP se inscribieron retrospectivamente y se emparejaron 1: 1 con 93 pacientes con IPAH según edad, sexo, índice de masa corporal, área de superficie corporal, estructura cardíaca (ecocardiografía), valores de NT-proBNP y prueba de la marcha de 6 minutos. Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para ajustar factores de confusión.

El grupo ETC-HAP tuvo, en reposo, mayor frecuencia cardíaca (FC) y menor consumo de oxígeno en reposo que el grupo con HAPI. Durante el ejercicio, los valores máximos de potencia, VO₂, METS, ventilación por minuto, volumen corriente pico, FC, presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) fueron menores en pacientes con ETC-HAP que en pacientes IPAH. Después del ajuste, el grupo ETC-HAP todavía tenía valores más bajos de potencia, VO₂, METS, volumen corriente/FC, VO₂/FC en reposo y PAD, y valores más altos de FC en reposo que los pacientes con HAPI.

Comentarios

Los autores realizan un estudio muy pormenorizado del significado de todos estos parámetros en

el contexto de las diferencias en la fisiopatología del esfuerzo entre estos dos grupos de pacientes concluyendo que aquellos con ETC-HAP tienen más problemas de ventilación, función cardíaca y fuerza muscular que aquellos con HAPI a pesar de mejores perfiles hemodinámicos, estructura cardíaca comparable (evaluada por ecocardiografía) y estado funcional (indicado por la clase funcional de la OMS, péptido natriurético y prueba

de la marcha de 6 minutos) lo que condiciona una peor respuesta al tratamiento y un peor pronóstico. Ello debe llevar, en la práctica, a una vigilancia más estrecha y a un tratamiento más precoz, enérgico y personalizado de la HAP en los pacientes con ETC asociada. Recomendamos la lectura atenta del trabajo original al que pueden acceder libremente en: <https://www.clinexprheumatol.org/pubmed/find-pii.asp?pii=33200733>

INFLAMACIÓN OCULAR



Encarnación Jiménez Rodríguez
Paloma Rivera de Zea
Berta Sánchez Fernández

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

AFECTACIÓN OCULAR EN ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS MONOGENÉTICAS

Ilaria Maccora, Edoardo Marrani, Maria Vincenza Mastrolia et al. *Autoimmun Rev.* 2021 Nov;20(11):102944. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102944. Epub 2021 Sep 9.

Las enfermedades autoinflammatorias monogénicas (AIDs) comprenden un amplio espectro de enfermedades raras, de carácter hereditario, cuya afectación ocular no está claramente definida. Están causadas por mutaciones en genes que codifican diversas proteínas

encargadas de la modulación del sistema inmune innato, resultando en un aumento descontrolado de la respuesta inflamatoria sistémica.

Las más comunes son: fiebre mediterránea familiar (FMF), síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS), deficiencia de mevalonato quinasa (MKD), síndrome periódico asociado a criopirina (CAPS), deficiencia de adenosina desaminasa 2 (DADA2) y síndrome de Blau. Sin embargo, los avances en los últimos años han permitido que recientemente se hayan identificado otras AIDs, tales como: haploinsuficiencia A20 (HA20), interferonopatías, autoinflamación-deficiencia de

anticuerpos asociada al gen PLCγ2-disregulación inmunológica (APLAID) y fiebres periódicas y retraso en el desarrollo (SIFD), cuyos fenotipos se encuentran en constante cambio y expansión. Su tratamiento resulta crucial para prevenir daños orgánicos que puedan tener impacto en la calidad de vida. Dentro de las complicaciones asociadas, las oculares resultan de las más invalidantes.

El objetivo de esta revisión fue realizar una descripción general de la afectación ocular en este tipo de enfermedades. Para ello, se hizo una revisión sistemática de la literatura realizando búsquedas de todos los artículos publicados hasta noviembre de 2020 en las bases de datos MEDLINE y EMBASE. Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión, eliminados los artículos duplicados y tras una evaluación rigurosa, se incluyeron finalmente 198 artículos. Se recogieron datos de 1353 pacientes con diagnóstico de AIDs y afectación ocular. De estos pacientes, el 50.3% presentaba CAPS, el 15.6% FMF, el 10.2% TRAPS, el 17.5% síndrome de Blau, el 2.4% MKD, el 1.5% SIFD, el 0.7% HA20 y el 0.4% APLAID.

Los resultados en cuanto a la afectación oftalmológica en cada una de estas patologías fueron los siguientes:

Caps: La clínica más común en estos casos fue la conjuntivitis (62.4%). Las uveítis (28.4%), que fueron de tipo anterior en la mayoría de estos pacientes, el papiledema o papilitis (27%) y la queratitis (10.6%) también resultaron frecuentes.

FMF: La manifestación ocular más frecuente fue una disminución del grosor coroideo (47.9%). Si bien, la vasculitis retiniana con una disminución de la densidad vascular en hemirretina inferior, resultó ser una afectación ocular muy específica de esta enfermedad (47.9%).

Traps: La conjuntivitis fue lo más frecuente (56.5%). El dolor o edema periorbitario (47.8%) fue el segundo signo en frecuencia en esta enfermedad, que solo se presentó en casos aislados de pacientes con Caps y con FMF.

MKD: La uveítis fue la manifestación clave de esta patología (90.6%), especialmente la uveítis anterior (71.9%), seguida de uveítis intermedia (21.9%). Sin embargo, no se reportó ningún caso de uveítis posterior o de panuveítis.

Síndrome de Blau: En este caso, la uveítis también fue la presentación oftalmológica principal (95.4%), con predominio de uveítis anterior (48%), seguido de panuveítis (43.6%) y uveítis posterior (11.9%) e intermedia (2.6%). Esta fue la única enfermedad (a excepción de un paciente con APLAID y otro paciente con HA20), que presentó uveítis tipo granulomatosa (70.9%).

SIFD: La manifestación ocular más frecuente en este caso, fue la retinitis pigmentosa (70%), seguido de cataratas.

DADA2: El 50% presentó disminución del grosor coroideo y un (25%) presentó estrabismo.

HA20: La uveítis se presentó en 9 pacientes (100%), siendo la uveítis anterior la más frecuente.

APLAID: Las manifestaciones más frecuentes fueron conjuntivitis, queratitis y uveítis.

Comentarios

Las AIDs son un grupo de trastornos inflamatorios, crónicos y recurrentes con gran variabilidad fenotípica, de manera que conocer las manifestaciones oculares anteriormente mencionadas, puede resultar de utilidad para establecer diagnósticos de sospecha. El diagnóstico diferencial de las AIDs resulta desafiante puesto que varias enfermedades diferentes pueden abarcar características clínicas similares. La presencia de signos oculares característicos puede apoyar el diagnóstico y ofrecer información valiosa a la hora de interpretar los resultados de las pruebas genéticas. Se requieren ensayos clínicos aleatorizados y estudios prospectivos que permitan conocer el curso evolutivo de AIDs, y que apoyen estos resultados.

DIGESTIVO



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

Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario San Cecilio. Granada

LA FATIGA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Angelica Nocerino, Andrew Nguyen, Manasi Agrawal et al. *Adv Ther* (2020) 37:97–112

La fatiga es un síntoma multifactorial que ocurre aproximadamente en la mitad de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), siendo más común en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa. Implica

falta de energía o agotamiento, con limitación de la actividad diaria, y por tanto, de la calidad de vida. Existen varias escalas para evaluar este síntoma en enfermedades crónicas, también disponibles para pacientes con EII aunque no existe consenso en su uso, siendo la recomendada por los autores de esta revisión la escala IBD-F (*Inflammatory bowel disease fatigue*).

Múltiples estudios han demostrado que la fatiga está asociada al estado inflamatorio de la enfermedad activa. Está mediada por citoquinas inflamatorias y una activación del sistema inmune Th1, principalmente a través del eje cerebro-intestino. Las citoquinas inflamatorias activan el eje hipofisis-hipotálamo-adrenal produciendo un aumento del cortisol. Dicho aumento, induce efectos sistémicos que pueden llegar a afectar al cerebro y provocar fatiga.

La anemia ocurre hasta el 20 % de los pacientes ambulatorios y hasta el 68 % de los pacientes hospitalizados con EII, y es una causa importante de fatiga. La anemia por deficiencia de hierro es la más frecuente, aunque también es común el déficit de vitamina B12 y ácido fólico (metotrexato, malabsorción, ileitis, resecciones ileales o síndrome de sobrecrecimiento bacteriano).

Puede ocurrir una deficiencia de macro y micronutrientes (calcio, hierro, tiamina, niacina, fólico, vitamina B6, vitamina B12, zinc,...) como resultado de la malabsorción, diarrea, restricciones dietéticas o un estado catabólico.

Con menos frecuencia, la fatiga puede ser un efecto secundario de determinados fármacos. La azatioprina, mercaptopurina o metotrexate pueden ocasionarla de manera directa o secundariamente por mielosupresión. Otros fármacos que incluyen la fatiga como efecto secundario son vedolizumab e infliximab, en el 6 %

y el 9 % de los pacientes, respectivamente. Respecto a los esteroides, inicialmente producen un aumento de energía e insomnio por el rápido control de la inflamación, aunque su uso prolongado puede producir miopatía.

La EII está asociada con disbiosis y disminución de la diversidad de la microbiota intestinal, lo que conduce a una activación del sistema inmunológico. Aquellos pacientes con síndrome de fatiga crónica presentan una disminución de la diversidad de las bacterias en las heces, similar a aquellos con EII. Curiosamente, una revisión sistemática reciente mostró que había cambios constantes en la microbiota de pacientes que respondieron a agentes biológicos.

El déficit de sueño es un problema común en los pacientes con EII tanto con enfermedad activa como en remisión. Existe evidencia sobre el vínculo entre la privación del sueño y la activación del sistema inmunológico.

Comentarios

La fatiga constituye un problema común en los pacientes con EII que impacta negativamente en la calidad de vida. Es una queja desafiante para los profesionales sanitarios por las lagunas de conocimiento y falta de consenso. Esta revisión resume las evidencias actuales, y propone un enfoque sistemático para su evaluación y manejo. Existen datos para mostrar una clara correlación entre fatiga y enfermedad activa, siendo el primer paso para su control la terapia médica para lograr una remisión profunda. En ausencia de una explicación, a pesar de una exhaustiva evaluación entre los que se encuentran en remisión profunda, se puede considerar como una manifestación extraintestinal.

TRATAMIENTO DE LA FATIGA CRÓNICA CON DOSIS ALTAS DE TIAMINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN REMISIÓN: ESTUDIO RANDOMIZADO CONTROLADO CON PLACEBO

Bager P, Hvas D, Rud D, et al. *Aliment pharmacol ther.* 2021 jan;53(1):79-86.

La fatiga crónica (FC), duración del cansancio más de 6 meses, es uno de los síntomas que más se asocia con una mala la calidad de vida en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La prevalencia estimada en la fase inactiva de la enfermedad es del 22%-29% respecto al 11% de la población sana, es más frecuente en mujeres y en la enfermedad de Crohn (EC). Su etiología es multifactorial, y no se conoce en profundidad. Se sugiere que uno de los mecanismos que puede estar implicado es un defecto en el transporte de la tiamina desde la sangre a la mitocondria, lo que conlleva una alteración en el metabolismo celular de los carbohidratos.

Basándose en un estudio piloto italiano, con 12 pacientes, en el que se demostró que dosis altas de tiamina mejoraban la fatiga crónica, los autores diseñan un estudio crossover randomizado, doble ciego, controlado con placebo, con el objetivo primario de demostrar que la toma diaria de dosis altas de tiamina (entre 600-1800mg/d según género y peso) durante 4 semanas mejora la fatiga crónica en pacientes con EII en remisión.

Se incluyen 40 pacientes con EII en remisión según las escalas clínicas de Harvey-Bradshaw Activity Index para EC, y Simple Clinical Colitis Activity index para Colitis Ulcerosa (CU), con calprotectinas <200 mg/ kg, y con criterios de fatiga crónica severa (Inflammatory Bowel Disease-Fatigue Question-

naire sección-I > 12) en los que no se encontró causa orgánica que justificara la astenia.

Los participantes se randomizaron en dos brazos: grupo 1: altas dosis de tiamina oral durante 4s, 4s de lavado, 4s de placebo oral; grupo 2: placebo oral 4s, 4s de lavado, tiamina oral a altas dosis durante 4 semanas. Una disminución ≥ 3 puntos en el IBD-F sección I se consideró con una mejoría relevante de la FC.

Ambos grupos experimentaron una mejora de la FC durante el estudio. Tras el tratamiento con tiamina la puntuación media del IBD-F disminuyó 4,5 puntos (95% CI 2.6-6.2 puntos) comparado con el incremento de 0.75 tras el tratamiento con placebo (95% CI -1.3-2.8) ($p=0.0003$). No encon-

traron asociación entre los niveles de tiamina en plasma y la mejoría de los síntomas. No identificaron factores predictivos de respuesta al tratamiento (edad, sexo, tratamiento con anti-TNF, sufrir depresión o ansiedad). Todos los pacientes cumplieron los criterios de adherencia al tratamiento, y solo en 6 pacientes hubo efectos adversos y fueron leves.

Los autores concluyen que dosis altas de tiamina vía oral tiene un efecto beneficioso sobre la fatiga crónica en la EII en remisión. Además, es un tratamiento seguro y bien tolerado por los pacientes

Comentarios

La astenia es dos veces más frecuente en pacientes con EII que en la población general y puede

empeorar la calidad de vida más que los síntomas intestinales. Su etiología es multifactorial, y numerosos estudios la han relacionado con los déficit nutricionales y el estado catabólico que se produce en la fase de actividad. Sin embargo, es frecuente que los pacientes en remisión consulten por este síntoma y que no encontremos causa que lo justifique.

La importancia de este estudio es que demuestra que la tiamina a dosis altas es una opción segura, efectiva y de bajo coste para tratar la fatiga crónica en pacientes con EII en remisión. Por lo tanto, nos ofrece una herramienta más para aliviar este síntoma tan limitante y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

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.

UTILIDAD DE LA CAPILAROSCOPIA DEL PLIEGUE UNGUEAL EN LA DERMATOMIOSITIS-MDAS5 POSITIVA

Tomohiro Sugimoto, Sho Mokuda, Hiroki Kohno et al. *Rheumatology* (Oxford). 2021 Sep 8;keab681. doi: 10.1093/rheumatology/keab681.

Este estudio, aún no publicado y accesible on-line, tiene como objetivo cuantificar las anomalías de los capilares del pliegue ungueal (CPU) en pacientes con dermatomiositis (DM) asociada con el gen de diferenciación anti-melanoma-5 (MDA5) y evaluar su relación con parámetros clínicos y con

biomarcadores séricos y, complementariamente, valorar el período que conduce a posible remisión, en ellos, de las anomalías de los CPU durante el tratamiento inmunosupresor (TIS).

Los autores realizaron un estudio observacional prospectivo que incluyó a 10 pacientes, vis-

tos por primera vez el Hospital Universitario de Hiroshima, que fueron diagnosticados de DM o de dermatomiositis clínicamente amiofática (DMCA) con anticuerpos anti-MDA5. Se compararon las anomalías detectadas por video-capilaroscopia de pliegues ungueales (VCPU), con los hallazgos físicos, análisis de sangre, pruebas de función respiratoria y factores de crecimiento relacionados con el sistema vascular. Todos los pacientes recibieron TIS con prednisona, ciclofosfamida y tacrolimus.

Comprobaron que las anomalías de la CPU mejoraron en todos los pacientes de 2 a 17 semanas después del inicio del TIS. Las puntuaciones de VCPU se correlacionaron inversamente con los títulos de anticuerpos anti-MDA5 al inicio del estudio. Las puntuaciones de VCPU y la capacidad vital forzada (CVF) se correlacionaron positivamente. La valoración, en situación basal del factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y del factor de células madre (SCF) se correlacionó con los títulos de anti-MDA-5.

Comentarios

Concluyen los autores que su estudio sugiere que las puntuaciones de VCPU y la actividad de la enfermedad están inversamente correlacionadas antes del TIS y que los factores de crecimiento relacionados con el sistema vascular, como M-CSF y SCF, pueden estar asociados con el mecanismo de la enfermedad en pacientes con DM positiva para anticuerpos anti-MDA5. Comprueban además una mejoría de las alteraciones capilaroscópicas en respuesta al TIS y sugieren que una puntuación baja de la VCPU, en situación inicial, aconsejaría un TIS más intensivo. Llama la atención el comportamiento especial de las anomalías capilaroscópicas, en respuesta al TIS, en los pacientes con DMCA y positividad

para MDA5, también comunicado por otros autores (*Hamaguchi Y et al. Long-term changes in nail fold capillary abnormalities and serum fibroblast growth factor 23 levels in dermatomyositis patients with anti-melanoma differentiating antigen 5 antibody. J Dermatol* 2021;48:106–9) y que nosotros también hemos observado (datos no publicados), mientras que en pacientes con esclerodermia aislada (*Avouac, J et al. Sequential nailfold videocapillaroscopy examinations have responsiveness to detect organ progression in systemic sclerosis. Semin Arthritis Rheum* 2017; 47:86–94) o asociada a hipertensión pulmonar (*Hofstee, H et al. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis* 2009; 68:191–15) dicha respuesta favorable no se produce. Por tanto, la VCPU presentaría, según los autores, una doble utilidad en estos pacientes: establecer un pronóstico temprano (lo que nos llevaría a iniciar, de forma más selectiva un TIS más agresivo) y, por otra parte, valorar de una forma fehaciente la respuesta global al tratamiento.

UNA VALIOSA PUESTA AL DÍA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS MIOPATÍAS NECROSANTES

Albert Selva-O'Callaghan, Ernesto Trallero-Araguás, Jose C. Milisenda, Josep M. Grau-Junyent. Differential diagnosis of necrotizing myopathy. *Curr Opin Rheumatol* 2021 Sep 1. doi: 10.1097/BOR.0000000000000836.

Este interesante artículo de revisión, actualmente accesible sólo *on line*, viene firmado, en primer lugar, por el doctor Selva O'Callaghan, responsable de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del hospital

Vall d'Hebron, de Barcelona. La experiencia del doctor Selva (a quien tenemos que agradecer sus numerosas colaboraciones con nuestra asociación), en el terreno de las enfermedades autoinmunes en general y de las miopatías necrosantes (MN) en especial, viene avalada por el sinnúmero de publicaciones suyas en revistas de prestigio de ámbito internacional (¡Once! contabilizamos en PubMed solamente en lo que llevamos de año 2021).

En su introducción, los autores nos explican que la MN es un término amplio. Incluye a pacientes con formas inmunomediadas (MNIM), descritas recientemente y que tienen anticuerpos específicos, como anti-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa o partícula de reconocimiento de anti-señal, fenotipos seronegativos que pueden estar asociados con el cáncer y otros tipos de miositis y enfermedades del tejido conectivo que involucran fibras musculares necróticas como un rasgo patológico característico. También se incluyen entre las MN, otras entidades que no son inmunomediadas, como las causadas por fármacos, distrofias, infecciones o incluso hipotiroidismo. En los últimos años se han descrito nuevos tipos de MNIM algunos de ellos relacionados con inhibidores de puntos de control, fármacos que se utilizan cada vez más en el tratamiento del cáncer. Por último otros tipos de MN se caracterizan por su asociación con fenotipos y autoanticuerpos específicos (por ejemplo, dermatomiositis anti-Mi2, síndrome antisintetasa y miositis asociada con anticuerpos anti-mitocondriales) y, así mismo, están surgiendo casos más raros como los asociados con la enfermedad de injerto contra huésped y, más recientemente, la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) del síndrome respiratorio agudo grave como condición asociada con MNIM.

El propósito de la revisión, afirman los autores, es abordar el diagnóstico diferencial de estos trastornos.

La diferenciación entre pacientes con MNIM y aquellos sin fenómenos autoinmunitarios superpuestos ayuda a los médicos a determinar el mejor enfoque individualizado y a utilizar la terapia inmunosupresora adecuada solo cuando sea necesario: la diferenciación entre procesos inmuno-mediados, que generalmente requieren tratamiento con agentes inmunosupresores, y no inmuno-mediados como MN resultantes de toxicidad farmacológica, trastornos genéticos (distrofias) e incluso trastornos comunes, como hipotiroidismo, es fundamental para evitar la toxicidad y tratar eficazmente estas enfermedades.

Comentarios

El trabajo incluye detalladísimas descripciones de las distintas variantes de miopatías con sus características propias y diferenciales, tanto clínicas como anatomopatológicas y fisiopatológicas (condicionantes genéticos, mecanismos patogénicos) aportando tablas, esquemas e iconografía de gran valor didáctico. Recomendamos firmemente la lectura detallada de este importante trabajo.

INFECCIÓN POR PNEUMOCYSTIS JIROVECI EN DERMATOMIOSITIS ANTI-MDA5 POSITIVA

Linlin Huang, Qiong Fu, Yan Ye et al. *Arthritis Res Ther* 2021; 23: 232.

Trabajo realizado en el Departamento de Reumatología del Hospital Renji, de Shangai (China). Como explican los autores, los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas (EAIS) que

reciben terapia intensiva con inmunosupresores (TII) a menudo sufren infecciones oportunistas. Este riesgo es mayor para pacientes con dermatomiositis / polimiositis (DM / PM), seguido de lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, artritis reumatoide y, finalmente, Sjögren primario. Un estudio reciente (*Hsu C-Y, Arthritis Res Ther* 2019) mostró que PM / DM predispone especialmente a neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ), infección oportunista potencialmente mortal que suele desarrollarse en los 3 primeros meses de TII en los pacientes con EAI. La mayor incidencia y mortalidad por NPJ observada en pacientes MDA5+ puede estar relacionada con los recuentos más bajos, en ellos, de células T CD4+ y la progresiva enfermedad pulmonar intersticial que caracteriza al proceso.

El objetivo de este estudio es investigar la prevalencia y la tasa de mortalidad de la NPJ en subgrupos de pacientes con MII estratificados según los anticuerpos específicos de miopatía. En la primera parte de su estudio los autores siguieron, prospectivamente, a 463 pacientes consecutivos con MII durante un período de al menos 1 año para analizar la incidencia de NPJ. En la segunda parte, reclutaron a 30 pacientes consecutivos con NPJ, afectados de cualquier EAIS, para identificar la tasa de mortalidad y los factores de riesgo mediante análisis de regresión de Cox. Utilizaron el método de Kaplan-Meier con pruebas de rango logarítmico para evaluar las diferencias en la supervivencia.

Observaron que la prevalencia de NPJ en pacientes con MII fue de 3,0 / 100 personas-año, mientras que en el subgrupo de pacientes con DM MDA5+ fue de 7,5 / 100 personas-año y, en pacientes con MII y MDA5-, fue de 0,7 / 100 personas-año (P <0,05). La NPJ ocurrió típicamente en los primeros 2 meses en el caso de

pacientes con DM MDA5+, en los que se observó una disminución significativa en sus recuentos de células T CD4+ y de linfocitos (P <0,05). En los pacientes con NPJ, la mortalidad a los 3 meses fue mayor para los pacientes con DM MDA5+ que en aquellos con otras EAIS (83,3% vs 38,9%, P <0,05). Además, los pacientes con DM MDA5+ no parecieran beneficiarse del tratamiento inmediato anti-NPJ, a diferencia de los pacientes con otras EAIS cuya supervivencia mejoró cuando se inició dicho tratamiento dentro de los 6 primeros días (P <0,05).

Comentarios

Concluyen los autores que la NPJ tiene una alta incidencia y una mortalidad alarmante en pacientes con DM MDA5+, y, dado que el tratamiento oportuno para la NPJ parece no mejorar el pronóstico de los pacientes con este subtipo en particular, es crucial desarrollar, en ellos, profilaxis de NPJ. Especialmente en los primeros 3 meses de tratamiento o cuando el recuento de células T CD4+ del paciente disminuye a <200 células / μ L. Máxime teniendo en cuenta la alta tasa de incidencia en estos pacientes (7,5 / 100 personas-año en este estudio) y que una revisión Cochrane reciente (<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005590.pub3>) recomienda administrar tratamiento profiláctico cuando el riesgo de infección por PJ, en pacientes inmunodeprimidos no VIH, es mayor de 6,2 / 100 personas-año. Es de notar que el porcentaje de pacientes que recibieron una profilaxis adecuada para NPJ, en el estudio que analizamos, fue escasísimo: 4% en el momento de admisión y 9.3% durante su permanencia en el hospital.

El trabajo es accesible, libremente, en: <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02606-8>

XI CONGRESO DE LA



Del 8 al 10 de junio de 2022



Día 8 a las 17h: JORNADA DE PUERTAS ABIERTAS A PACIENTES

- Medicina personalizada
- El estrés en las enfermedades autoinmunes
- Sexualidad en enfermedades autoinmunes
- Problemas legales
- Y mucho más...

Días 9 y 10: Novedades en:

- LES
- Esclerodermia
- Artritis Reumatoide
- Miopatías Inflamatorias
- Síndrome de Sjögren
- Covid-19 y Enfermedades Autoinmunes

EL CONGRESO SE DESARROLLARÁ DE FORMA PRESENCIAL Y POR INTERNET

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!



Próximos eventos:

8, 9 y 10 de junio Junio 2022 **XI CONGRESO DE LA AADEA**
Granada

Con la colaboración de:



Si quieres conocer más sobre la EPID
asociada a EAS accede a:

www.avancesenrespiratorio.com



Nintedanib está indicado en adultos para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo (EPI-FP) y la EPI asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES). Las indicaciones para la EPI-FP y la EPI-ES no están reembolsadas por el Sistema Nacional de Salud en tanto no se produzca la resolución administrativa definitiva sobre el precio y reembolso. Accede aquí a la ficha técnica de nintedanib:

https://www.avancesenrespiratorio.com/ficha_tecnica

