

AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes



REVISIONES

COVID-19 y Autoinmunidad

Vacunación frente al SARS-COV-2 en pacientes con Enfermedades Autoinmunes

Comunicaciones del XI Congreso de la AADEA

Literatura Comentada

Lupus Eritematoso Sistémico. Síndrome de Sjögren. Esclerodermia. Vasculitis. Enfermedad de Behçet. Enfermedad relacionada con IgG4. Dermatología. Miopatías Inflamatorias. Nefrología. Artritis Reumatoide. Síndrome Antifosfolípido. Hipertensión pulmonar. Infecciones y Autoinmunidad. Inflamación Ocular. Embarazo y Autoinmunidad. Pediatría. Inmunología. Enfermedades Autoinflamatorias. Digestivo. Sarcoidosis. COVID-19 y Autoinmunidad.

- 3 Presentación**
Norberto Ortego Centeno
- REVISIONES**
- 4 COVID-19 y Autoinmunidad**
Francisco Javier Muñoz Vico
- 13 Vacunación frente al SARS-COV-2 en pacientes con Enfermedades Autoinmunes**
María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido
- LITERATURA COMENTADA**
- 22 Lupus Eritematoso Sistémico**
María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido
- 25 Síndrome de Sjögren**
Mónica Zamora Pasadas
Nuria Navarrete Navarrete
José Mario Sabio Sánchez
- 27 Esclerodermia**
Raquel Ríos Fernández
Marta García Morales
Norberto Ortego Centeno
- 30 Vasculitis**
José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera
- 33 Enfermedades Autoinflamatorias**
Inés Losada López
Juan González Moreno
- 35 Genética**
Adela Madrid Paredes
Ana María Márquez Ortiz
- 36 Enfermedad de Behçet**
Gracia Cruz Caparrós
- 39 Enfermedad relacionada con IgG4**
Cristina Borrachero Garro
Ignacio Martín Suárez
- 40 Embarazo y Enfermedades Autoinmunes**
Milagros Cruz Martinez
- 43 Artritis Reumatoide**
Manuel Tenorio Martín
- 45 COVID-19 y Enfermedades Autoinmunes**
María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido
- 49 Síndrome Antifosfolipídico**
José Luis Rodríguez García
- 52 Hipertensión Pulmonar**
Francisco José García Herández
Julio Sánchez Román
Rocío González León
- 54 Dermatología**
Ricardo Ruiz Villaverde
Francisco De la Torre Gomar
David Moyano Bueno
- 56 Inflamación Ocular**
Encarnación Jiménez Rodríguez
Paloma Rivera de Zea
Julia Macías Pérez
- 57 Miopatías Inflamatorias**
Francisco José García Hernández
Julio Sánchez Román
Rocío González León
- 60 Infecciones y Autoinmunidad**
Javier de la Hera Fernández
Leopoldo Muñoz Medina
- 64 Nefrología**
Adoración Martín Gómez
Ana Ávila Bernabeu
- 67 Sarcoidosis**
Carlos Romero
- 69 Inmunología**
Laura Cabo Zabala
Esther Carrasco Pardo
Francisco Javier Muñoz Vico
- 71 Pediatría**
Marisol Camacho Lovillo
María José Lirola Cruz
- 73 Comunicaciones del XI Congreso de la AADEA**

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, Cristina Borrachero Garro, Laura Cabo Zabala, José Luis Callejas Rubio, Marisol Camacho Lovillo, Gracia Cruz Caparrós, Javier de la Hera Fernández, Francisco De la Torre Gomar, Enrique de Ramón Garrido, Francisco José García Hernández, Rocío González León, Juan González Moreno, 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, 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, Julio Sánchez Román, Manuel Tenorio Martín, José Antonio Vargas Hitos y Mónica Zamora Pasadas.

CUADERNOS DE
AUTOINMUNIDAD

Año 15, Volumen 1. Junio de 2022



Depósito legal: M-2346-2009

ISSN: 1889-3031

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

TRIGESIMOQUINTO NÚMERO

Estimados amigos,

el presente número de Cuadernos hace el número 35 de nuestra revista, nada más y nada menos que 14 años, y ve la luz coincidiendo con el XI Congreso de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes que se celebrará en Granada los días 8, 9 y 10 de junio de 2022.

El contenido incluye dos excelentes artículos de fondo dedicados a la COVID-19 y su relación con las enfermedades autoinmunes. El primero firmado por el Dr. Francisco Javier Muñoz Vico, del Servicio de Inmunología del Hospital Torrecárdenas de Almería, un colaborador habitual de Cuadernos, en el que se describe de una forma muy ordenada y didáctica, la relación entre el SARS-CoV-2 y el desarrollo de autoinmunidad. El segundo, firmado por el Dr. Enrique de Ramón Garrido y la Dra. María del Mar Ayala, del Hospital Carlos Haya de Málaga y también colaboradores habituales de la revista, se centra en aspectos relacionados con la vacunación frente a la COVID-19 en pacientes con enfermedades autoinmunes, tratando temas tan interesantes como son la eficacia y la seguridad en general y la modificación de estos parámetros en función de los diferentes tratamientos recibidos.

Se incluyen, además, los habituales y excelentes comentarios de la literatura relacionada con las enfermedades autoinmunes. Una manera práctica y amigable de aproximarnos a una literatura que crece día a día.

Además, como no podía ser de otra manera, se incluyen los resúmenes de las comunicaciones presentadas al XI Congreso de la AADEA que este año se desarrollará con un formato mixto: presencial y online. Por cierto, los interesados en asistir, en uno u otro formato, podréis encontrar información sobre la forma de hacerlo en <https://aadea.es/>. El contenido del Congreso creemos que es de un notable nivel e interés.

Por último, es obligado dar las gracias a todos los colaboradores que han permitido disponer del contenido en un tiempo record. Esperemos que el contenido de este número sea de vuestro agrado.



Norberto Ortego Centeno
Coordinador de "Cuadernos de Autoinmunidad"

REVISIÓN



Francisco Javier Muñoz Vico

Servicio de Inmunología.
Hospital Torrecárdenas. Almería.

COVID-19 Y AUTOINMUNIDAD

INTRODUCCIÓN

La enfermedad COVID-19 está causada por el virus SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), descrito en enero de 2020 y con una elevada contagiosidad. La clínica típica asociada a esta infección consiste en fiebre, tos seca, neumonía intersticial, fatiga, cefalea y pérdida de los sentidos del olfato y del gusto, si bien las manifestaciones son extraordinariamente heterogéneas, y con frecuencia cursa un proceso asintomático. Aunque la mayoría de los pacientes tienen un desenlace favorable, algunos desarrollan neumonía grave que puede terminar en síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) e insuficiencia respiratoria.

Se ha obtenido evidencias de que esta evolución adversa puede deberse en parte a la producción masiva de citoquinas proinflamatorias, lo que conduciría a una respuesta inmune destructiva. La activación de las vías de coagulación durante esta respuesta inmune causa un desequilibrio entre factores pro- y anti-coagulantes que terminan en microtrombosis, coagulación intravascular diseminada y fallo multiorgánico.

Esta revisión tiene por objeto presentar algunos datos sobre los fenómenos autoinmunes asociados a COVID-19, que en determinados individuos desembocan en enfermedades autoinmunes francas.

RESPUESTA INMUNE FRENTE AL COVID-19

COVID-19 se asocia a un incremento muy importante en citoquinas proinflamatorias, sobre todo IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-17, TNF y GM-CSF (tormenta de citoquinas)⁴⁵, así como reactantes de fase aguda como la hiperferri-

tinemia. El estado hiperinflamatorio resultante es un elemento clave de la gravedad de la enfermedad y la mortalidad de los pacientes y favorece la aparición de respuestas inmunes mal reguladas.

Además, los linfocitos totales están reducidos en enfermos, especialmente las células T. Especialmente afectadas están las células CD3+CD8+CD28+ supresoras, y las T reguladoras inducidas (iTreg) CD45+CD3+CD4+CD25+CD127+low³⁶. Esta alteración en la regulación de respuestas inmunes favorecería el desarrollo de procesos autoinmunes³⁶.

VIRUS Y AUTOINMUNIDAD

Está claramente descrita la predisposición genética a padecer enfermedades autoinmunes, ligada entre otros a genes de HLA clase II y de otros moduladores inmunes, pero existen otros factores de riesgo³⁹, tal y como sugieren la baja tasa de concordancia en gemelos monocigóticos y la distribución geográfica de las enfermedades. Entre estos factores destacan los de índole ambiental¹⁹ especialmente las infecciones³¹, de tal manera que se ha postulado que virus como CMV, parvovirus B19, virus de Epstein-Barr y otros actúan como desencadenantes ambientales de enfermedades autoinmunes en individuos genéticamente predispuestos⁴⁰ (ver tabla 1).

Estos virus tienen ciertas características comunes, como su tendencia a causar infección ubicua y persistente, y su capacidad de inclinar la respuesta inmune hacia una pérdida de tolerancia mediante la producción de linfocitos autorreactivos. Se han descrito varios mecanismos para explicar cómo estos virus pueden desencadenar enfermedades autoinmunes³¹ (figura 1):

ENFERMEDAD	VIRUS
Diabetes mellitus tipo I	Coxsackie, CMV, Rubeola, Enterovirus, rotavirus, HVA
LES	HCV, EBV, CMV, Dengue, Parvovirus B19, SARS-CoV
Artritis reumatoide	EBV, CMV, Parvovirus, SARS-CoV
Esclerosis múltiple	EBV, HHV-6, Sarampión, VZV, CMV, Theiler, coronavirus
Síndrome de fatiga crónica	HHV-6, EBV, enterovirus, lentivirus, CMV
Celiaquía	Rotavirus
Hepatitis autoinmune	EBV, HCV, HVA
Enfermedad autoinmune tiroidea	Coxsackie, HVC, EBV, Parotiditis, Rubeola, HHV-7, Parvovirus
Colangitis biliar primaria	Beta-retrovirus
Mielopatía	HTLV-I
Queratitis estromal autoinmune	Herpes tipo I
Miastenia gravis	West Nile, encefalitis japonesa
Guillain-Barré	Zika, EBV, CMV, sarampión, enterovirus D68, gripe A
Kawasaki	Adenovirus, enterovirus, rinovirus
Trombocitopenia idiopática	HIV, HCV, CMV

Tabla 1. Ejemplos de virus implicados en enfermedades autoinmunes humanas (tomados de ref. 19, 29, 31 y 50)

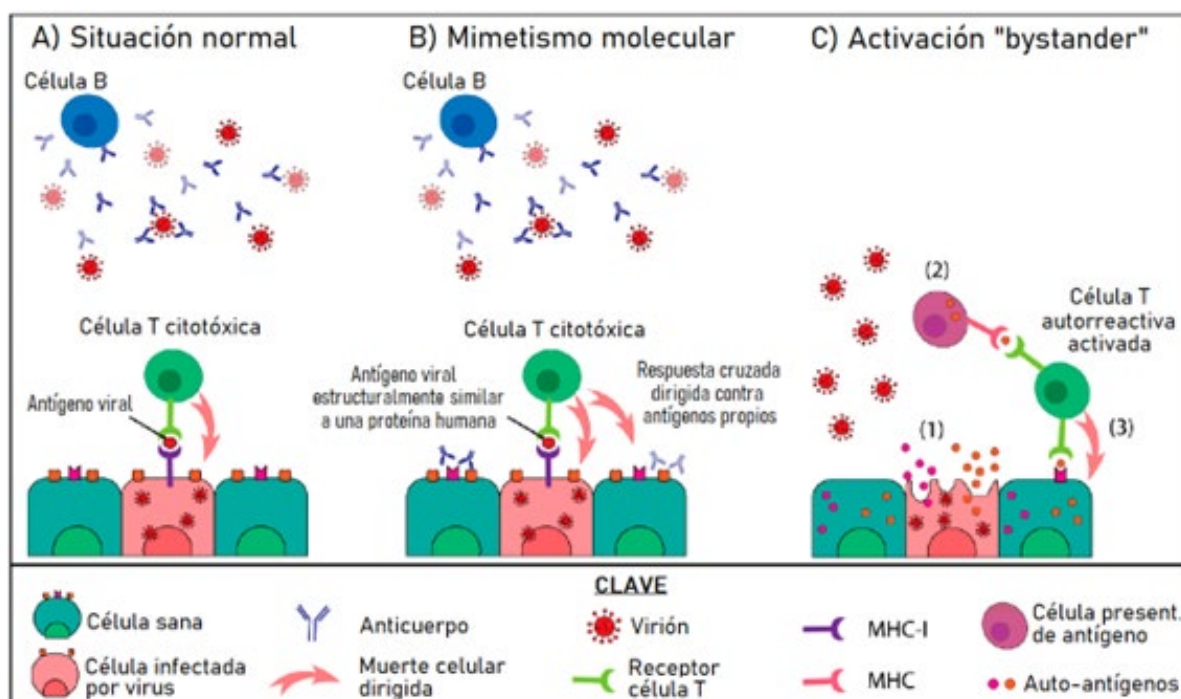


Fig. 1 Algunos mecanismos por los que los virus inducen autoinmunidad (tomado de ref. 29; explicación en el texto)

- Activación general del sistema inmune, incluyendo respuestas inmunes autorreactivas (efecto adyuvante, es decir, estimulante del sistema inmune por un mecanismo no infeccioso).
- Mimetismo molecular: proceso por el que un receptor linfocitario reconoce un péptido microbiano estructuralmente similar a un péptido propio. Esto da lugar a una reacción cruzada³³. Este fenómeno proporciona flexibilidad en la respuesta inmune pero tiene un efecto indeseable: la respuesta inmune, inicialmente dirigida al primero, se extiende a tejidos que presentan el antígeno propio, lo que potencialmente puede inducir fenómenos autoinmunes. De hecho se ha demostrado *in vitro* que péptidos virales con homología con péptidos propios pueden estimular células T autorreactivas⁴⁸.
- Efecto espectador o *bystander*. Ocurre cuando se activan células autorreactivas en áreas con daño tisular inflamatorio por la liberación de autoantígenos que normalmente no se exponen al sistema inmune.
- Extensión epitópica (*epitope spreading*): ciertas respuestas inmunes autorreactivas inducidas por un solo péptido pueden extenderse a otros péptidos de la misma molécula o de otras.

A continuación revisaremos algunos mecanismos descritos en COVID-19 relacionados con la aparición de fenómenos autoinmunes.

EL SARS-COV-2 PUEDE INDUCIR AUTOINMUNIDAD

COVID-19 se manifiesta con un amplio espectro de fenotipos clínicos, muchos de ellos caracterizados por respuestas inmunes exageradas y mal dirigidas por parte del paciente. En este sentido podría inducir respuestas inmunes que pueden asociarse a autoinmunidad, a través de varios mecanismos (revisado en ref. 24) que incluyen:

Hiperestimulación del sistema inmune

Ciertas manifestaciones clínicas son similares a las encontradas en el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) y linfocitopenia hemofagocítica²⁸. EL SDRA asociado a COVID-19 recuerda al SDRA inducido por liberación de citoquinas, y a la linfocitopenia hemofagocítica observada en epidemias previas de otros coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV) y en pacientes leucémicos que reciben terapia con células T modificadas. Estos síndromes surgen por una liberación excesiva de citoquinas que activan de forma descontrolada al sistema inmune y lleva a fallo multiorgánico^{21,30}. Los mecanismos patogénicos y los

aspectos clínico-radiológicos compartidos por estas enfermedades hiperinflamatorias y COVID-19 sugieren que el SARS-CoV-2 podrían actuar como un factor disparador para el desarrollo de alteraciones en la regulación inmune que conduce a autoinmunidad o autoinflamación. Este proceso terminaría por producir una neumonía intersticial grave en individuos genéticamente predispuestos¹¹, la cual presenta similitudes serológicas, radiológicas e histomorfológicas con las exacerbaciones agudas de la neumopatía intersticial inducida por conectivopatías²⁰.

Mimetismo molecular

Se ha observado una homología en la secuencia primaria de algunas proteínas humanas con ciertos componentes de SARS-CoV-2 (para una relación exhaustiva de heptapéptidos lineales compartidos por SARS-CoV-2 y el proteoma humano ver ref. 15 y 17). El sistema inmune adquirido produce anticuerpos que reaccionan contra estos motivos compartidos, lo que contribuye a la producción de autoanticuerpos que puede dar lugar a una enfermedad autoinmune. Por otra parte, la unión de estos autoanticuerpos con estas proteínas pueden alterar su función, y hay que tener en cuenta que algunas de estas proteínas, si se alteran, mutan o funcionan incorrectamente pueden llevar a patologías graves (revisado en ref. 15).

Además de los epítopos lineales, no se pueden descartar otras identidades de las estructuras secundarias y terciarias de proteínas virales y humanas¹⁵.

Efecto superantígeno

El síndrome hiperinflamatorio que aparece en ciertos pacientes con COVID-19 grave se asemeja a otras enfermedades como Kawasaki¹ o síndrome del shock tóxico causado por superantígenos bacterianos. Se trata de moléculas que interactúan directamente con ciertos receptores de células T (TCR) y ciertos alelos HLA clase II, lo cual puede estimular la proliferación de determinados clonos T, quienes producen cantidades masivas de citoquinas proinflamatorias, como IL-1, IL-6 e IFN γ ("tormenta de citoquinas")⁹.

En esta línea, la proteína S del SARS-CoV-2 contiene un motivo molecular similar a los superantígenos bacterianos. Se ha observado que este motivo, al estimular la proliferación de ciertos clonos T, sesga el repertorio de TCR en ciertos pacientes con COVID-19 a unos pocos clonos predominantes¹³. De hecho, en el síndrome inflamatorio multisistémico infantil (MIS-C), que aparece en un pequeño porcentaje de niños tras la infección por SARS-CoV-2²⁷, se expanden de forma significativa clonos linfocitarios T portadores de determinados genes V de TCR β , concretamente de TRBV11-2, llegando a ocupar hasta el 24% de todo el espacio clonal T³⁴. La fuerte interacción de residuos poliacídicos de este receptor T con el motivo superantigénico de la proteína S sugiere que la proteína S no procesada puede mediar directamente en la expan-

sión de estos clones. La presencia de células portadoras de este receptor se correlaciona con la intensidad de la “tormenta de citoquinas” en el MIS-C y están incrementadas en ciertos pacientes con genes de región variable de IgH que se asocian a autoinmunidad y a la producción aumentada de autoanticuerpos dirigidos contra autoantígenos específicos de tejido³⁵. Por tanto estas células T activadas por superantígeno pueden disparar la hiperinflamación y la producción de autoanticuerpos tras la infección por SARS-CoV-2, contribuyendo de esta manera a la autoinmunidad de *novo*²⁴.

Microbioma

Se ha formulado la hipótesis de que la composición de la microbiota pulmonar e intestinal preexistente podría contribuir al desarrollo de autoinmunidad en pacientes infectados por SARS-CoV-2¹⁸. De hecho el grupo de Shoenfeld¹⁶ ha acuñado el término de autoinfectoma, que hace referencia a la contribución que la exposición a agentes infecciosos hace al desarrollo de autoinmunidad a lo largo de la vida de un individuo. Según este concepto, el desarrollo de autoinmunidad sólo tiene lugar en ciertos paciente con COVID-19 que tienen composiciones microbianas específicas.

AUTOANTICUERPOS

La inmunidad humoral juega un papel fundamental en la respuesta al SARS-CoV-2 pero tiene roles dicotómicos en el desarrollo de COVID-19: aunque los anticuerpos neutralizantes frente a la proteína S del SARS-CoV-2 protegen frente a la infección, una inmunidad humoral mal regulada contribuye a la inmunopatología característica de COVID-19²⁴ (Figura 2).

En este sentido está ampliamente descrita una marcada elevación en las reactividades de autoanticuerpos en personas infectadas comparadas con individuos no infectados: se ha observado que en el 49% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 se detectaron autoanticuerpos asociados a enfermedades reumatológicas, comparado con su aparición en menos del 15% en controles sanos. Por otra parte, un 60-80% de pacientes hospitalizados por COVID-19 tienen al menos un anticuerpo anti-citoquina con un potencial de modular respuestas inmunes¹².

Mecanismos de producción de autoanticuerpos

Frente a la vía habitual de activación de los linfocitos B en centros germinales, en el lupus eritematoso sistémico una gran proporción de células secretoras de anticuerpos se originan de linfocitos B naïve activados por vía extrafolicular de forma dependiente de TLR7 (molécula que reconoce genomas virales RNA

de cadena simple como el SARS-CoV-2). Estos linfocitos son conocidos como células B “dobles negativas” (DN2), y tienden a producir autoanticuerpos patogénicos²² (figura 2). Esta vía carece de algunos puntos de control de tolerancia que evitarían la activación de células B autorreactivas, por lo que son más susceptibles de generar autoanticuerpos. En COVID-19 se encuentran niveles elevados de estas células, fenómeno que se asocia a mayor gravedad de la enfermedad, y a un incremento en células plasmáticas que expresan las inmunoglobulinas no mutadas correspondientes a los genes IGHV4-34, que muestran propensión a tener capacidad autorreactiva. Estas células también se han descrito asociadas al LES⁴⁷. Además, los pacientes que fallecen por COVID-19 carecen de centros germinales Bcl-6+, lo que es congruente con una respuesta predominantemente extrafolicular²³. Estos pacientes tienen simultáneamente altos títulos de anticuerpos neutralizantes contra el dominio de unión al receptor de la proteína S de SARS-CoV-2, lo que sugiere que la gravedad de la enfermedad no se debe a la falta de anticuerpos protectores⁴⁷. Por tanto, se concluye que la respuesta extrafolicular propensa a autoinmunidad probablemente contribuya a la pérdida de tolerancia y al desarrollo de una inmunidad humoral mal regulada en pacientes graves²⁴.

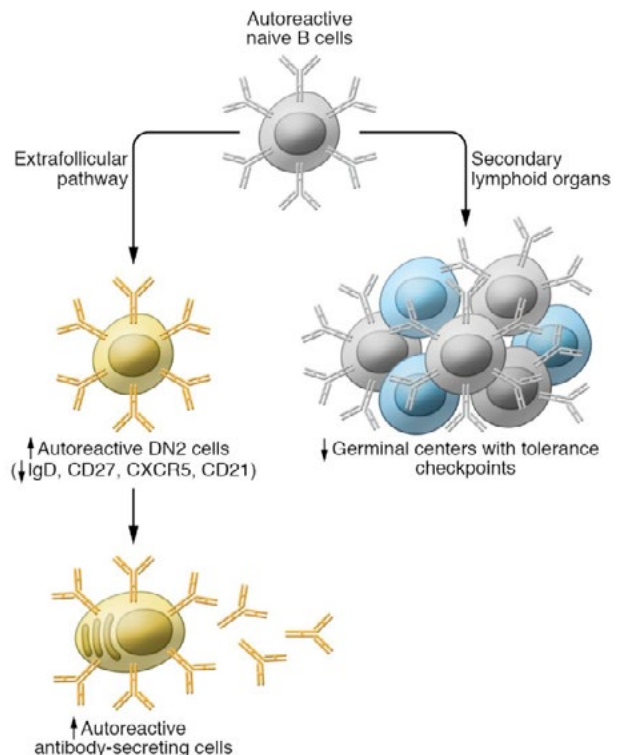


Figura 2. Mecanismos potenciales de la autoinmunidad de novo en COVID-19 (tomado de ref. 24)

Efecto del dermatán-sulfato

El glicosaminoglicano dermatán-sulfato (DS), esencial en la formación del tejido conjuntivo y la curación de heridas, tiene afinidad por proteínas procedentes de células apoptóticas. Estas células tienden a convertirse en autoantígenos al activar células B1 autorreactivas y producir autoanticuerpos²⁵. Muchos de las proteínas alteradas por SARS-CoV-2 con afinidad por DS se asocian a manifestaciones del COVID-19 como síntomas neurológicos, trombosis y quizá Síndrome Post-COVID^{42,43,44}, lo que demuestra que el SARS-CoV-2 causa extensas alteraciones de proteínas celulares del hospedador, generando un gran número de autoantígenos potenciales. Son hallazgos que refuerzan la idea de que existe una relación íntima entre la infección por COVID-19 y la autoinmunidad⁴⁴.

Anticuerpos antifosfolípidos

Estos anticuerpos, cuyas dianas más representativas son la cardiolipina y la $\beta 2$ glicoproteína 1, a los que hay que sumar el anticoagulante lúpico, se unen a proteínas de membrana celular y promueven trombosis al activar células endoteliales y plaquetas además de estimular la liberación de NETs desde neutrófilos (ver más adelante). En un estudio, el 47% de pacientes con COVID-19 grave producen estos anticuerpos⁴⁹. También aparecen anticuerpos frente a fosfatidil-serina/protrombina (aPS/aPT) en un 24% de los enfermos, y se asocian con mayor prevalencia de eventos trombóticos⁵¹.

También se han detectado anticuerpos anti-factor plaquetario 4 en la infección por SARS-CoV-2; estos anticuerpos son un marcador de trombocitopenia inducida por heparina, y son producidos *de novo*, ya que aparecen sin que los pacientes hayan estado previamente expuestos a la heparina. Este fenómeno refuerza la hipótesis de que SARS-CoV-2 puede causar coagulopatía a través de un mecanismo autoinmune³⁷. Estos anticuerpos también se han encontrado en el síndrome VIPIT (*Vaccine induced prothrombotic immune thrombocytopenia*) tras la vacunación con ChAdOx1 (AstraZeneca) y Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson) que cursa con trombosis y trombocitopenia (revisado en ref. 29).

El papel de las NETs

(*Neutrophil Extracellular Traps*)

Son redes de fibras extracelulares compuestas principalmente por ADN y cromatina que son expulsadas de los neutrófilos con el objeto de atrapar patógenos. Además, por su composición molecular, se deduce que pueden servir de fuente de autoantígenos; de hecho, una formación excesiva de NETs está implicada en la respuesta autoinflamatoria en enfermedades autoinmunes sistémicas⁴ y se ha asociado a trombosis en el síndrome antifosfolípido³. Una formación excesiva de NETs y una respuesta excesiva de citoquinas vinculada a la activación de neutrófilos se ha

asociado a la patogenia del COVID-19, y a una exacerbación del daño pulmonar, pudiendo ser la causa directa de sus complicaciones letales³². Pacientes hospitalizados con COVID-19 muestran niveles elevados de NETs⁵², que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y la aparición de trombosis⁵³.

En el síndrome antifosfolípido se había descrito la presencia de anticuerpos anti-NET, que estabilizan estas estructuras, impidiendo su degradación y probablemente activando complemento⁵⁴. También se encuentran niveles incrementados de anticuerpos anti-NET en el COVID-19, y su concentración se correlaciona directamente con la cantidad de NETs circulantes y con la gravedad de la enfermedad, e inversamente con la oxigenación⁵⁵. Esto sugiere que la coagulopatía del síndrome antifosfolípido y el COVID-19 pueden tener mecanismos similares mediados por NET y anticuerpos anti-NET.

Interferón tipo I

Constituyen un grupo de citoquinas que se inducen durante las infecciones virales. Ejercen funciones críticas para la contención y eliminación de los virus, a través de la inducción de la expresión de determinados genes (ISG: Interferon Stimulated Genes). Además regulan respuestas inmunes adaptativas. Existe evidencia del papel protector de la vía del interferón en el desarrollo de COVID-19, ya que se ha observado que el 3.5% de los pacientes graves tienen defectos genéticos en loci genéticos implicados en la expresión y amplificación la respuesta mediada por interferón de tipo I dependiente de TLR3 y IRF7⁴⁶.

En esta línea, los autoanticuerpos anti-interferón están implicados en mortalidad por COVID-19 y correlacionan con la edad y el sexo: el 10.2% de pacientes con neumonía grave por COVID-19 tiene anticuerpos neutralizantes frente a interferón tipo I, mientras que estos anticuerpos están ausentes en individuos con infección asintomática o leve (Figura 3). Estos datos sugieren que en algunos individuos la existencia de un proceso autoinmune preexistente se asocia a padecer enfermedad grave⁵. Por otra parte el 94% de los portadores de estos autoanticuerpos son hombres, lo que puede explicar, al menos en parte, la mayor prevalencia de mortalidad y enfermedad grave en hombres⁵. Estos anticuerpos preceden a la infección por SARS-CoV-2 y aumentan su prevalencia en personas mayores de 70 años, siendo responsables del 20% tanto de los casos críticos en los mayores de 80 años, como en los casos fatales totales⁷. Estos anticuerpos se han encontrado también en pacientes con síndrome poliglandular autoinmune tipo 1, y aunque clínicamente se mantienen silentes durante gran parte de la vida, al infectarse con SARS-CoV-2, la mayoría de estos pacientes desarrollaron COVID-19 grave. Estos datos indican que la presencia de autoanticuerpos preexistentes frente al interferón tipo I predispone a manifestaciones graves de COVID-19⁶. Estos anti-

cuerpos podrían ejercer su efecto antagónico sobre el interferón tipo I a través de su receptor, de una forma dependiente del receptor inhibitorio FcγRIIb¹⁴.

Citoquinas y proteínas inmunomoduladoras

Además de autoanticuerpos anti-interferón de tipo I, Wang et al han descrito en personas infectadas por SARS-CoV-2 autoanticuerpos frente a proteínas inmunomoduladoras, que no se encuentran en individuos no infectados. Estos autoanticuerpos podrían perturbar la función inmune y el control virológico al inhibir la señalización de los receptores inmunes diana y alterar la composición inmune periférica. Algunos de ellos se inducían tras la infección por SARS-CoV-2, lo que sugiere que aparecen de novo tras la infección y por tanto el COVID-19 induciría pérdida de tolerancia. Entre estas proteínas figuran algunas interleucinas (IL-6, IL-21, IL-28B), quimiocinas (CCL11, CCL26, CCL12), receptores de quimiocinas (CCR4), componentes del sistema de complemento y proteínas de superficie (CD99, IL-28B, FGF7)^{5,42}.

Otros autoanticuerpos

Se ha observado asociación entre una mayor y más frecuente producción de anticuerpos antinucleares entre personas infectadas con inflamación más in-

tensa (medida en niveles de proteína C reactiva) ⁸. Otros autoanticuerpos detectados han sido p-ANCA, c-ANCA, anti-Ro52, anti-Ro60, anti-CASPR2, anti-CCP, anti-anexina 5, anti-ACE2, anti-MuSK (revisados en ref. 15), anti-Yo, antimielina y anti-NMDA ²⁹.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES ASOCIADAS A COVID-19

Desde muy pronto en la evolución de la pandemia se han descrito enfermedades autoinmunes asociadas a COVID-19; por ejemplo, la primera documentada frente al sistema nervioso fue un caso diagnosticado de Guillain-Barré ⁵⁰. A lo largo del tiempo se han acumulado evidencias de que muchas de estas enfermedades surgen de novo junto a la infección por SARS-CoV-2 (tabla 2). Por ejemplo la anemia hemolítica autoinmune está producida por anticuerpos frente a la proteína anquirina 1 de la membrana eritrocitaria; esta proteína tiene un epítipo inmunogénico 5-mer en común con la proteína S del SARS-CoV-2, lo que apoya la posibilidad de mimetismo molecular. Tam-

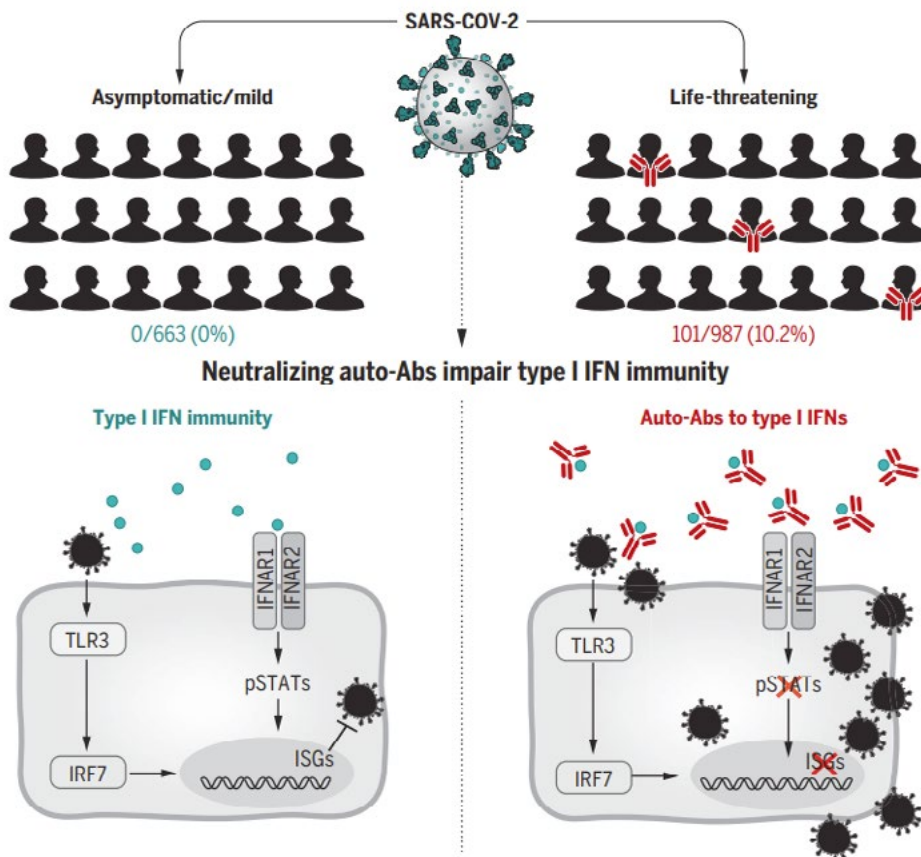


Figura 3. Autoanticuerpos neutralizantes frente interferón tipo I subyace en la neumonía COVID-19 fatal (tomado de ref. 5)

bién se ha descrito una endotelitis por anti-ACE-2 IgM (revisado en ref. 15). Por lo que hemos expuesto en esta revisión, con toda probabilidad estas enfermedades autoinmunes ocurren como resultado de una respuesta inmune aberrante hacia el SARS-CoV-2, y, por experiencia previa, podrían surgir años después al inicio de formación de autoanticuerpos⁴¹.

MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children)

Se trata de una reacción grave que tienen algunos niños infectados por SARS-CoV-2, similar a la enfermedad de Kawasaki, pero con la guarda diferencias, tanto epidemiológicas como clínicas, ya que cursa con shock y síntomas gastrointestinales añadidos. En él se han descrito autoanticuerpos IgG frente a 189 dianas e IgA frente a 108; entre las dianas figuran La, Jo-1, endoglina, MAP2K2 y miembros de la caseín-kinasa, aunque muchas de estas reactividades no parecen tener conexión con enfermedades

Síndrome antifosfolípido
Síndrome de Guillain-Barré
Síndrome de Miller-Fisher
Esclerosis múltiple
Polineuritis craneal
Tiroiditis autoinmune
Enfermedad de Graves
Vasculitis
Enfermedad de Kawasaki
Diabetes mellitus tipo I
Anemia hemolítica autoinmune
Púrpura trombocitopénica autoinmune
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Sjögren
Miopatía autoinmune
Síndrome de taquicardia postortostática
Artritis viral
Miastenia gravis

Tabla 2. Lista de algunas enfermedades autoinmunes asociadas a COVID-19. Tomado de ref. 15 y 29

autoinmunes, por lo que aún queda por investigar los mecanismos subyacentes a su producción, y su relevancia clínica²⁹.

POST-COVID-19 Y AUTOINMUNIDAD

Algunos enfermos de COVID-19 pueden experimentar síntomas persistentes o nuevos tras la fase aguda de la enfermedad. A esta condición se denomina Síndrome Post-COVID (PCS), caracterizado por inflamación persistente con predominio de un fenotipo inmune efector, y se acompaña de fenómenos autoinmunes². Un grupo de investigadores en Colombia ha encontrado autoinmunidad latente, es decir, uno o más autoanticuerpos IgG, en el 83% y el 62% de los pacientes con PSC, respectivamente, y su título correlaciona con la respuesta humoral a SARS-CoV-2. Sin embargo sólo tres individuos manifestaron una enfermedad autoinmune clínica³⁸. En nuestro laboratorio hemos descrito un paciente con dermatomiositis, positivo para anticuerpos anti-MDA5, y con serología positiva para COVID-19, lo que sugiere que recientemente cursó COVID-19; podría tratarse de una enfermedad *de novo*, o bien de una aceleración del curso de una dermatomiositis incipiente previamente existente⁴⁰. Existe evidencia de que una autoinmunidad latente puede preceder la aparición de enfermedades autoinmunes mucho tiempo antes de las manifestaciones clínicas²⁶. Quedan por resolver cuestiones importantes como por ejemplo: ¿la autorreactividad inducida por el SARS-CoV-2 subyace a los distintos fenotipos asociados a PCS? ¿Con qué frecuencia persisten los autoanticuerpos surgidos de novo en la fase aguda de la infección? Es aún pronto para extraer conclusiones. Para ello se necesitará disponer de repositorios de bioespecímenes y análisis a gran escala de historias clínicas, a fin de poner en marcha estudios longitudinales²⁴.

CONCLUSIONES

Por los datos que se han expuesto en esta revisión se deduce la capacidad del SARS-CoV-2 de subvertir el normal funcionamiento del sistema inmune, alterando la regulación de las respuestas inmunes que terminan conduciendo a fenómenos autoinmunes en pacientes concretos. Será necesario evaluar el impacto que la infección por SARS-CoV-2 ejerce a medio y largo plazo en la génesis y desarrollo de enfermedad autoinmune clínicamente manifiesta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Acka UK et al. Kawasaki-like disease in children with COVID-19. *Rheumatol Int* 2020;40: 2105-15
2. Acosta-Ampudia Y et al. Persistent autoimmune activation and proinflammatory state in post-COVID syndrome. *J Infect Dis* 2022; 25:jiac017
3. Ali R et al. Adenosine receptor agonism protects against NETosis and thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Nat Commun* 2019, 10:1-2
4. Apel F et al. The role of neutrophil extracellular traps in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14:467-75
5. Bastard P et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020 Oct 23; 370(6515):eabd4585.
6. Bastard P et al. Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical COVID-19 pneumonia in patients with APS-1. *J Exp Med* 2021; 218:e20210554
7. Bastard P et al. Autoantibodies neutralizing type I IFN are present in 4% of uninfected individuals over 70 years old and account for 20% of COVID-19 deaths. *Sci Immunol* 2021; 6:1
8. Bertin D et al. Anti-cardiolipin IgG autoantibody level is an independent risk factor for COVID-19 severity. *Arth Rheum* 2020; 72:1953-5
9. Burnham JP, Kollef MH. Understanding toxic shock syndrome. *Intensive Care Med* 2015; 41:1707-10
10. Cabo L et al. Dermatomiositis en paciente con anti-MDA5: presentación de un caso. *Inmunología* 2021; 40: 19-22
11. Caso F et al. Could SARS-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun Rev* 2020; 19:102524
12. Chang SE et al. New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19. *Nat Commun* 2021; 12: 5417
13. Cheng MH et al. Superantigenic character of an insert unique to SARS-CoV-2 spike supported by skewed TCR repertoire in patients with hyperinflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117:25254-62
14. Combes AJ et al. Global absence and targeting of protective immune states in severe COVID-19. *Nature* 2021; 591:124-30
15. Dotan A et al. The SARS-Cov-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2021; 20:102792
16. Dotan A, et al. COVID-19 as an infectome paradigm of autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149:63-4
17. Ehrenfeld M et al. COVID-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2020; 19:102597
18. Ferreira C et al. Is gut microbiota dysbiosis a predictor of increased susceptibility to poor outcome of COVID-19?. An update. *Microorganisms* 2021; 9:53
19. Floreani A et al. Environmental Basis of Autoimmunity. *Clin Rev Allerg Immunol* 2016; 50:287-300
20. Gagiannis D et al. Clinical, Serological, and Histopathological Similarities Between Severe COVID-19 and Acute Exacerbation of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease (CTD-ILD). *Front Immunol* 2020; 11:587517.
21. Henderson LA et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthr Rheumat* 2020 Jul;72:1059-1063
22. Jenks SA et al. Distinct effector B cells induced by unregulated toll-like receptor 7 contribute to pathogenic responses in systemic lupus erythematosus. *Immunity* 2018; 49: 725-39
23. Kaneko N et al. Loss of Bcl-6 expressing T follicular helper cells and germinal centers in COVID-19. *Cell* 2020; 183:143-57
24. Knight JS et al. The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *J Clin Invest* 2021; 131: e154886
25. Lee J et al. Dermatan sulfate is a potential regulator of IgH via interactions with pre-BCR, GTF2I, and BiP ER complex in pre-B lymphoblasts. *Front Immunol* 2021; 12: 680212
26. Ma W-T, et al. Development of autoantibodies precedes clinical manifestations of autoimmune diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2017; 83:95-112
27. McMurray JC et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), a post-viral myocarditis and systemic vasculitis- a critical review of its pathogenesis and treatment. *Front Pediatr* 2020; 8:626182
28. Mehta P et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395: 1033
29. Moody R et al. Adaptive immunity and the risk of autoreactivity in COVID-19. *Int J Mol Sci* 2021; 22, 8965

30. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020, 368:473-4
31. Münz C et al. Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity?. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 246-58
32. Narasaraju T et al. Neutrophilia and NETopathy as key pathologic drivers of progressive lung impairment in patients with COVID-19. *Front Pharmacol* 2020, 11:article 870
33. Oldstone MB. Molecular mimicry and immune-mediated diseases. *FASEB J* 1998; 12:1255-65
34. Porritt RA et al. HLA class I-associated expansion of TRBV11-2 T cells in multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest* 2021; 131:e146614
35. Porritt RA et al. The autoimmune signature of hyperinflammatory multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest* 2021; 131: e151520
36. Qin C et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020 ; 71:762-8
37. Riker RR et al. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis in COVID-19 adult respiratory distress syndrome. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; 4:936-41
38. Rojas M et al. Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome. *J Transl Med* 2022; 20: 129.
39. Shoenfeld Y, Isenberg DA. The mosaic of autoimmunity. *Immunol Today* 1989;10:123-6
40. Smatti MK et al. Viruses and autoimmunity: a review on the potential interaction and molecular mechanisms. *Viruses* 2019; 11:762
41. Surmond J, Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: specificity and pathogenicity. *J Clin Invest* 2015; 125: 2194-202
42. Wang EY et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature* 2021; 595:283-8
43. Wang JY et al. An Autoantigen Atlas from Human Lung HFL1 Cells Offers Clues to Neurological and Diverse Autoimmune Manifestations of COVID-19. *bioRxiv* 2021; 2021.01.24.427965.
44. Wang JY et al. An autoantigen profile of human A549 lung cells reveals viral and host etiologic molecular attributes of autoimmunity in COVID-19. *J Autoimmun* 2021; 120: 102644
45. Wang J et al. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol* 2020; 108:17-41
46. Wong L-YR, Perlman S. Immune dysregulation and immunopathology induced by SARS-CoV-2 and related coronaviruses – are we our own worst enemy?. *Nat Rev Immunol* 2022; 22: 47-56
47. Woodruff MC et al. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19. *Nat Immunol* 2020; 21:1506-16
48. Wucherpfennig KW, Strominger JL. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell* 1995; 80: 695-705
49. Xiao M et al. Brief report: anti-phospholipid antibodies in critically-ill patients with coronavirus disease 2019 COVID-19. *Arthr Rheum* 2020, 72:1998-2004
50. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J Med Vir* 2022; 94:54-62
51. Zuo Y et al. Prothrombotic antiphospholipid antibodies in COVID-19. *medRxiv* 2020; Sep 15;2020.06.15.20131607
52. Zuo Y et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020; 5: e138999
53. Zuo Y et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis* 2021; 51: 446-53
54. Zuo Y et al. Antineutrophil extracellular trap antibodies and impaired neutrophil extracellular trap degradation in antiphospholipid syndrome. *Arthr Rheumatol* 2020; 72: 2130-5
55. Zuo Y et al. Autoantibodies stabilize neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight* 2021; 6:e150111

REVISIÓN



María de Mar
Ayala
Gutiérrez



Enrique
de Ramón
Garrido

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Regional Universitario de Málaga

VACUNACIÓN FRENTE AL SARS-COV-2 EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19) es producida por el SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), también conocido como nuevo coronavirus (2019-nCoV). Se describió por primera vez en diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, en la provincia china de Hubei. El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (WHO) la declaró pandemia global^{1, 2}. Desde su inicio, todos los profesionales implicados nos hemos ido enfrentado a distintos escenarios de incertidumbre, tales como, realizar un correcto diagnóstico, establecer quiénes son los pacientes con peor pronóstico, cuál es el tratamiento más adecuado y, finalmente, cómo podemos prevenir la enfermedad, al menos en sus formas más graves. En este contexto, las medidas de aislamiento físico de los contagiados y la vacunación generalizada de la población parecen ser las mejores soluciones³. Los esfuerzos realizados para el desarrollo de vacunas seguras y eficaces, así como la implementación de una campaña de vacunación generalizada, nos han permitido vislumbrar el final de

la pandemia y recuperar poco a poco la denominada normalidad. El impacto sobre la salud de la transmisión del SARS-CoV-2 en el futuro debería ser menor que en episodios anteriores, en relación con la amplia exposición de la población al virus, la vacunación regular adaptada a las nuevas variantes que se vayan conociendo, la eventual llegada de nuevos antivirales y el conocimiento de que las personas más vulnerables pueden protegerse con mascarillas de alta calidad y la separación física adecuada. De esta forma, la COVID-19 puede ser otra enfermedad recurrente que los sistemas sanitarios de nuestra sociedad controlarán adecuadamente⁴.

Las enfermedades autoinmunes (EEAA)^a engloban a un grupo de pacientes muy heterogéneo, en cuanto a las alteraciones inmunológicas que subyacen en ellos, las comorbilidades que conllevan y los tratamientos inmunosupresores/inmunomoduladores que reciben, lo que puede suponer un peor pronóstico de la COVID-19 en estos casos. Por los mismos motivos, la respuesta a la vacunación de los pacientes con EEAA puede ser subóptima o más débil que la de la población general⁶.

^a Para la búsqueda de la literatura, en esta revisión narrativa, se han tenido en cuenta algunas de las diferentes denominaciones (en inglés), nomenclatura o criterios de clasificación, que se utilizan para este tipo de enfermedades inflamatorias inmunomediadas, tales como: Enfermedades del tejido conectivo, Enfermedades articulares inflamatorias, Enfermedades reumáticas autoinmunes inflamatorias, Enfermedades reumáticas autoinmune-mediadas, Enfermedades inflamatorias inmuno-mediadas, Artritis inflamatorias crónicas, Enfermedades autoinmunes sistémicas o inmuno-mediadas y Enfermedades autoinmunes, sistémicas u órgano-específicas.

Sin embargo, los ensayos clínicos que llevaron a la aprobación de las vacunas frente al SARS-CoV-2 en la población general, excluyeron pacientes con EEAA y/o tratamientos inmunosupresores⁷. En la tabla 1 se detallan distintos aspectos correspondientes a las vacunas disponibles en la actualidad.

Tras el inicio de las campañas de vacunación se han desarrollado numerosos estudios observacionales en todo el mundo que permiten valorar el impacto de dichas vacunas en pacientes con EEAA o inmunodeprimidos por distintos motivos. En la tabla 2 se detallan los estudios más representativos realizados en pacientes con EEAA, que se han seleccionado en base a los siguientes criterios: incluir pacientes con EEAA sistémicas u órgano-específicas, disponer de un grupo control de voluntarios sanos para hacer las comparaciones e informar de su eficacia (inmunidad humoral o celular) y seguridad tras un protocolo de vacunación completa (2 dosis en esquema de 2 dosis o una dosis en esquema de 1 dosis).

EFICACIA DE LA VACUNACIÓN FRENTE AL SARS-COV-2 EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Para determinar la eficacia de la vacunación en los estudios observacionales se han utilizado distintos marcadores. En el caso de la inmunidad humoral se ha valorado el porcentaje de pacientes que alcanza la seroconversión o los títulos de anticuerpos IgG tras la vacunación. La inmunidad celular ha sido estudiada mediante la determinación de células T reactivas, aunque se dispone de menos información que en el caso anterior. La incidencia y la gravedad de la infección tras la vacunación en los pacientes con EEAA no se ha explorado en profundidad⁸.

Como se puede apreciar en la tabla 2, tras la vacunación, se obtuvo una adecuada respuesta humoral en un porcentaje elevado de pacientes con EEAA, que osciló entre el 60% y el 100% en los distintos estudios, aunque significativamente fue menor que la respuesta observada en controles sanos, que osciló entre el 84.6% y el 100%. Utilizando el mismo esquema de vacunación, el título de anticuerpos totales y de anticuerpos neutralizantes, también fueron significativamente menores en los pacientes con EEAA que en los controles sanos.

En un reciente metaanálisis²⁴, que incluía 4 de los estudios anteriores^{12, 13, 19, 20}, se observó menor seroconversión en pacientes con EEAA que en controles, aunque la diferencia en la reducción del riesgo relativo de seroconversión no fue estadísticamente significativa (1-RR=0.13; IC 95%—0.01, 0.25; p=0.07).

Los estudios que valoraron la respuesta celular a la vacunación son más escasos, y muestran resultados contradictorios. En algunos de ellos hubo una respuesta similar para los pacientes con EEAA y para los controles sanos^{14, 19, 20} y en otros, los pacientes con EEAA tenían una respuesta claramente disminuida con respecto a los controles^{15, 18}.

Numerosos factores pueden influir en la disminución de la respuesta a la vacuna por parte de los pacientes con EEAA, tanto con respecto a la inmunidad humoral como a la celular. Debe destacarse que, dada la situación epidemiológica, en muchos de los estudios, el grupo control estaba compuesto por personal sanitario, en general más joven que el grupo de pacientes con EEAA. Para evitar este sesgo, en alguno de ellos, o bien se eligieron controles apareados por edad, o se tuvo en cuenta la edad en el análisis estadístico; en estos casos se mantuvo la diferencia en la respuesta entre los dos grupos. El tratamiento inmunosupresor de base, con la excepción de la hidroxiclороquina, se asoció a una menor respuesta a la vacunación en los pacientes con EEAA¹⁵. Los principales fármacos que se han visto implicados, en al menos algún estudio, han sido, glucocorticoides, metotrexato, micofenolato de mofetilo, abatacept, anti-TNF α , anti-IL6, anti-CD20 y tacrólimus.

El tratamiento con anti-CD20, fundamentalmente rituximab en el caso de pacientes con EEAA, tuvo un gran impacto en la respuesta a la vacuna en los diferentes estudios. Rituximab produce una depleción de células B, que comienza en unas 72 horas, tras la administración del fármaco. La recuperación de los niveles basales puede verse a los 6-9 meses del tratamiento, llegando a valores normales a los 9-12 meses, aunque también puede darse una depleción más prolongada²⁵. En pacientes tratados con rituximab se ha observado una reducción significativa de la respuesta humoral a la vacunación frente al SARS-CoV-2, que depende del tiempo transcurrido entre ésta y la administración del fármaco. En los pacientes con EEAA vacunados, la frecuencia de seropositividad en los siguientes 6 meses tras la administración de rituximab fue inferior al 20%, pero aumentó hasta el 50% cuando la vacuna se había administrado al menos un año después del tratamiento biológico¹². Sin embargo, en estos pacientes con EEAA, la inmunidad celular se vio afectada en menor medida por el tratamiento con rituximab. Se ha descrito una respuesta celular adecuada, en el 58%²⁶ y el 83%²⁷ de los pacientes tratados con rituximab, independientemente de su respuesta humoral. Si esta respuesta celular, por sí sola, ofrece suficiente protección frente al desarrollo de formas graves de la infección por SARS-Cov2, es algo aún desconocido.

Aunque en la mayoría de los estudios no se han observado diferencias en la respuesta a la vacuna en función de la enfermedad de base, Furer et al¹² encontraron que los pacientes con artritis reumatoi-

Tabla 1. Características de los principales tipos de vacunas disponibles.

TIPOS DE VACUNAS	CARACTERÍSTICAS	EJEMPLOS	VENTAJAS / INCONVENIENTES
VIRUS COMPLETOS			
INACTIVADAS	Se producen mediante cultivo celular de virus SARS-Cov2, seguida de un proceso de inactivación química. En ocasiones se combinan con alumbre u otro adyuvante para estimular la respuesta inmune	- CoronaVac (Sinovac) - Bbip-cORv/hb02 (Covilo, Sinopharm, Beijing) - Covaxin (Bharat, Biotech)	La respuesta inmune se dirige frente a múltiples componentes del virus
VIVAS ATENUADAS	Desarrollo de versiones debilitadas genéticamente del virus. Se puede debilitar modificando el virus genéticamente o haciéndolo crecer en condiciones adversas, de tal forma que pierde virulencia, pero mantiene inmunogenicidad. El virus se replica en el receptor para generar la respuesta inmune.	- COVI-VAC (Codagenix/Serum Institute of India)	Estimula inmunidad humoral y celular a múltiples componentes de virus. Se puede administrar intranasal y por tanto producir respuesta inmunitaria de mucosas Problemas de seguridad: reversión o recombinación con el virus tipo salvaje
COMPONENTES VIRALES			
PROTEINAS RECOMBINANTE	Proteínas virales - Proteína S - Partículas similares al virus - Dominio de unión al receptor recombinante	- NVX-CoV2373 (Novavax)	No requieren replicación del virus vivo, fácil producción
VECTORIALES	VECTOR DE REPLICACIÓN INCOMPETENTE: Utilizan un virus diferente que ha sido diseñado para no replicarse in vivo, y para expresar la proteína viral que es el objetivo inmune previsto. Pe. Adenovirus En el SARSCoV2 se diseñan para expresar la proteína S	- AD26.COV2.S (Janssen/Johnson & Johnson) - ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 (AstraZeneca) - Gam-COVID-Vac Sputnik V (Gamaleya Institute) - Ad5-nCoV (CanSino)	La inmunidad preexistente al vector puede atenuar la inmunogenicidad. Esto se puede evitar utilizando vectores virales poco frecuentes.
	VECTORES COMPETENTES EN REPLICACIÓN: Cepas de virus atenuadas, con capacidad de replicación, que se replican dentro del individuo vacunado.	- DelNS1-2019-nCoV-RBD-OPT1 (Universidad de Hong Kong, en estudio)	Respuesta inmune más robusta comparada con vectores incompetentes para la replicación. La inmunidad preexistente al vector puede atenuar la inmunogenicidad
ADN	ADN plasmídico que hace que se exprese la proteína diana en el receptor de la vacuna. Se puede generar a través de E. coli. El ADN debe llegar al núcleo para ser transcrita en ARNm, para que se puedan generar proteínas para estimular la respuesta inmune.	- ZyCoV-D (Zyudus Cadila)	Baja inmunogenicidad Necesitan dispositivos de administración especiales.
ARN mensajero	El ARN se traduce en la proteína diana que está destinada a provocar la respuesta inmune. El ARNm permanece en el citoplasma celular y no ingresa en el núcleo, no interactúa con ADN.	- BNT162b2 (Pfizer BioNTech) - mRNA-1273 (Moderna)	Se producen in vitro lo que facilita la producción.

Tabla 2. Principales estudios sobre la eficacia de la vacunación COVID-19 en pacientes con EEAA

ESTUDIO Autor Tipo de estudio País Fecha publicación	PACIENTES	VACUNA	INMUNIDAD HUMORAL INMUNIDAD CELULAR	EFECTOS SECUNDARIOS
Boekel et al ⁹ Cohorte prospectiva Multicéntrico Países Bajos Agosto/21	N = 125 EEAA (reumatológicas o esclerosis múltiple). Se deduce que sin cambios en el TIS base N = 50 controles sanos edad similar	ChAdOx1 nCoV-19 BNT162b2 mRNA-1273 Ad.26.COV2.S	Seroconversión: 92% EEAA vs 95% controles; 43% seroconversión en los tratados con anti-CD20 Títulos Ac menores en pacientes con EEAA vs controles	-
Deepak et al ¹⁰ Estudio observacional prospectivo Multicéntrico EEUU Agosto/21	N = 133 EEAA (continuaron con su TIS habitual excepto 3 pacientes que pararon MTX) N = 53 controles sanos	BNT162b2 mRNA-1273	Seroconversión: 88.7% EEAA vs 100% controles. Títulos Ac menores en pacientes con EEAA vs controles Menores títulos Ac en pacientes con EEAA tratados con CG y anti-CD20	-
Ferri et al ¹¹ Estudio observacional prospectivo Multicéntrico Italia Noviembre/21	N = 478 EEAA (Todos continuaron su TIS durante la vacunación) N = 502 controles (edad media similar) Se excluyeron pacientes tratados con RTX o	BNT162b2 mRNA-1273	Seroconversión: Mayor porcentaje de no respondedores en EEAA 13.2% vs controles 2.8% (p<0.0001) Mayor prevalencia de no respondedores en pacientes con enfermedad intersticial pulmonar (p = 0.009), tratamiento con GC (p = 0.002), MFM (p < 0.0001) y RTX (p < 0.0001) Títulos Ac menores en EEAA 286 (53–1203) vs controles 825 (451–1542) BAU/mL (p < 0.0001)	Aproximadamente el 50% de casos y controles tuvieron EAS leves y transitorios. Brotes de enfermedad 2.1% EEAA
Furer et al ¹² Estudio observacional prospectivo Multicéntrico Israel Junio/21	N = 686 EEAA (edad media 56.76±14.88 años; continuaron su TIS excepto RTX a criterio del médico responsable) N = 121 controles (personal sanitario; edad media 50.76±14.68 años)	BNT161b2	Seroconversión 86% EEAA vs 100% controles (p<0.0001) Menor seroconversión en pacientes de edad avanzada, tratamiento con GC, antiCD20, Abatacept, MFM; pacientes con AR, MI, AAV Títulos Ac menores en EEAA (132.9 ±91.7 BAU/ml) vs controles (218.6±82.06 BAU/ml); p<0.0001 Casos COVID: 0 EEAA vs 1 controles	EAS leves y similares en ambos grupos. La actividad de la enfermedad se mantuvo estable tras la vacuna.
Geisen et al ¹³ Estudio observacional 1 centro Alemania Marzo/21	N = 26 EEAA (50.5 ±15.8 años, ningún paciente recibía MTX, MFM, an-tiCD20, ni CFF) N = 42 controles (edad media 37.5±13.4 años)	BNT162b2 mRNA-1273	Seroconversión 100% ambos grupos. Títulos Ac menores en EEAA (2053 ±1218 BAU/mL) vs controles (2685 ±1102, BAU/mL), p = 0.037. Esta diferencia desaparece al comparar grupos del mismo rango de edad No hubo diferencias en el título de Ac con los diferentes TIS	Más frecuencia de cansancio, mialgia, cefalea y menos fiebre en pacientes con EEAA que en controles. La actividad de la enfermedad se mantuvo estable.
Haberman et al ¹⁴ Estudio observacional Multicéntrico EEUU Mayo/21	2 cohortes independientes: 1 cohorte EEUU: N = 51 EEAA (todos con TIS) N = 26 controles sanos 1 cohorte validación Alemania: N=31 EEAA con MTX o Anti-TNFα N= 182 controles sanos	BNT162b2	Seroconversión: 91.9% EEAA En TIS no MTX, 62.2% EEAA con MTX, 98.1% controles, (p<0.001) Respuesta celular (activación células T-CD8 tras la vacuna): Los pacientes con EEAA en tto con MTX tuvieron peor respuesta celular a la vacunación. Los pacientes que no recibían MTX tuvieron una respuesta similar a los controles.	-

Tabla 2. Principales estudios sobre la eficacia de la vacunación COVID-19 en pacientes con EEAA (continuación)

<p>Izmirly et al¹⁵ Estudio cohorte prospectivo 1 centro EEUU Diciembre/21</p>	<p>N = 90 LES (suspendieron TIS según guías de ACR) N = 20 controles sanos</p>	<p>BNT162b2 mRNA-1273 Ad.26.COV2.S</p>	<p>Seroconversión: El 28.8% LES generaron una respuesta de IgG inferior a la del control más bajo (<100 UI/ml) Títulos Ac menores en LES vs controles Factores predictores de baja respuesta: TIS (distinto a HCQ), niveles DNA normales, niveles normales de C3, trombopenia. Respuesta celular (producción IFN-γ por células T): disminuida en los pacientes con escasa respuesta humoral</p>	<p>No hubo cambios significativos en la actividad de la enfermedad mediada con SLEDAI pre y post vacunación (3.2 vs 2.9) hubo 11.4% brotes (1 de ellos grave)</p>
<p>Madeiras-Ribero et al¹⁶ Ensayo clínico prospectivo fase 4 1 centro Brasil Julio/21</p>	<p>N = 910 EEAA (Mayor comorbilidad que grupo control) N = 182 controles apareados 5:1 por edad y sexo</p>	<p>CoronaVac</p>	<p>Seroconversión: 70.4% EEAA vs 95.5% controles, $p < 0.001$ Títulos Ac menores en EEAA vs control, $p < 0.001$ Ac neutralizantes: 56.3% EEAA vs 79.3% controles, $p < 0.009$ Actividad media neutralizante: 58.7% vs 64.5% $p = 0.013$ Casos incidentes COVID: 4% EEAA vs 1.6% control, $p = 0.186$ Factores asociados a menor seroconversión edad ≥ 60 años, GC, MTX, MFM, Anti- TNFα, Abatacept, RTX.</p>	<p>Leves Mas frecuentes en EEAA 50.5% EEAA vs 40.1% controles, $p = 0.011$</p>
<p>Mahil et al¹⁷ Estudio observacional longitudinal 1 centro Reino Unido Nov/21</p>	<p>N = 67 psoriasis (todos con TIS, no interrumpido) N = 15 voluntarios sanos</p>	<p>BNT162b2</p>	<p>Seroconversión 100% ambos grupos. Títulos Ac similares de ac en ambos grupos. Respuesta celular (Producción de INF-γ, IL2 e IL21 por células T específicas – proteína S) menor en pacientes en tratamiento con MTX (62%) o biológicos (74%) versus controles (100%), $p = 0.022$ Casos COVID: 0 en ambos grupos</p>	<p>-</p>
<p>Picchianti-Diamanti et al¹⁸ Estudio observacional prospectivo Italia Septiembre/21</p>	<p>N = 35 AR (suspensión TIS según recomendaciones ACR, edad media 59 años) N = 167 voluntarios sanos (edad media 42 años)</p>	<p>BNT162b2</p>	<p>Seroconversión 97.1% EEAA vs 100% controles, $p = 0.028$ Títulos Ac menores en paciente con AR tratados con anti-IL6 o Abatacept Respuesta celular (Producción de INF-γ por células T específicas – proteína S) 69% EEAA vs 100% controles, $p < 0.0001$. Peor respuesta celular en pacientes con AR en tratamiento con anti-IL6, Abatacept o anti-TNFα <i>* Se comprobaron los resultados tras ajustar por edad</i></p>	<p>-</p>
<p>Prendecki et al¹⁹ Estudio observacional prospectivo 1 centro Reino Unido Agosto/21</p>	<p>N = 103 GN autoimmune o vasculitis N = 70 voluntarios sanos (más jóvenes que los pa-cientes)</p>	<p>BNT162b2 ChAdOx1 nCoV-19</p>	<p>Seroconversión 59.4% EEAA vs 100% controles Menor seroconversión en tratamiento previo con, RTX, depleción células B en el momento de la vacuna, vacuna ChAdOx1 Títulos Ac menores en EEAA vs control Respuesta celular (producción de INF-γ por células T específicas – proteína S) 82.6% EEAA vs 74.4% controles, p no significativa. Peor respuesta celular en pacientes con Tc, edad avanzada; mejor con vacuna ChAdOx1 <i>* Se comprobaron los resultados tras ajustar por edad</i></p>	<p>-</p>

Tabla 2. Principales estudios sobre la eficacia de la vacunación COVID-19 en pacientes con EEAA (continuación)

Reuken et al ²⁰ Estudio observacional 1 centro Febrero/22 Alemania	N = 12 EII, todos en TIS N=12 trabajadores sanitarios sanos apareados por edad y sexo (muestra con datos tras la segunda dosis)	ChADOx-1 BNT 162b2	Seroconversión 91.7% EEAA vs 100% controles Títulos Ac menores en EEAA (1119 BAU/ml) vs controles (1570 BAU/ml), p=0.313 El tratamiento con anti- TNF α , ustekinumab y el número de fármacos inmunosupresores no influyeron en la respuesta humoral Respuesta celular (Producción de INF- γ y TNF α) similar en EEAA y controles	-
Shinjo et al ²¹ Estudio observacional prospectivo 1 centro Brasil	N = 52 EEAA (enfermedad estable o baja actividad) N= 106 controles sanos (edad y sexo similares)	Sinovac-CoronaVac	Seroconversión 64.9% EEAA vs 91.1% controles, p < 0.001 Títulos Ac menores en EEAA, p< 0.001 Menor seroconversión en pacientes en TIS y mayor actividad de la enfermedad Casos COVID: 3 casos en cada grupo	EAS similares y leves en ambos grupos, salvo más cefalea en EEAA
Simon et al ²² Estudio observacional 1 centro Alemania	N = 84 EEAA (edad media 51.1 años) N = 182 controles sanos (edad media 40.8 años)	BNT 162b2	Seroconversión: 94% EEAA vs 100% controles, p =0.003 Ac neutralizantes 90.5% EEAA vs 99.5% controles, p = 0.0008	-
Yuki et al ²³ EC controlado prospectivo 1 centro Brasil Abril/22	N = 232 LES N = 58 controles sanos (edad similar)	Sinovac-CoronaVac	Seroconversión: 70.2% LES vs 98.1% controles, p < 0.001 Positividad Ac neutralizantes 61.5% LES vs 84.6% controles, p = 0.002 El tratamiento con GC y MFM se asoció a menor seroconversión y positividad Ac neutralizantes, p <0.001	No hubo EAS moderados ni graves. El 4.7% de los pacientes LES tuvieron una exacerbación de su enfermedad tras la vacuna. No hubo empeoramiento de la actividad SLEDAI-2K a los 3 meses de la vacunación

Vacunas: ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca); BNT162b2 (tozinameran; Pfizer-BioNtech); mRNA-1273 (Moderna); Ad.26.COV2.S (Janssen)

AAV: vasculitis asociada a ANCA; Ac: anticuerpos; anti-CD20: fármacos anti-CD20 o fármacos depletores de células B (p.e. rituximab, ocrelizumab); anti-IL6: fármacos inhibidores de la interleuquina 6; anti- TNF α : fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral; AR: artritis reumatoide; BAU: binding antibody units; CFF: ciclofosfamida; EAS: efectos adversos; EEAA: enfermedades autoinmunes; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; GC: glucocorticoides; GN: glomerulonefritis; HCQ: hidroxicloroquina; INF: interferón; LES: lupus eritematoso sistémico; MI: miopatía inflamatoria; MFM: micofenolato; MTX: metotrexate; RTX: rituximab; Tc: tacrólimus; TIS: tratamiento inmunosupresor; TNF: factor de necrosis tumoral.

de (AR), miopatía inflamatoria o vasculitis asociada a anticuerpos anti-citoplasma de los neutrófilos presentaban una peor respuesta. En otro estudio, la enfermedad intersticial pulmonar fue un marcador de mala respuesta¹¹.

El tipo de vacuna administrada también podría influir en la respuesta a la misma, aunque no existen datos concluyentes. En un estudio se observó menor respuestas con la vacuna Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson) comparada con las vacunas de ARN mensajero²⁸. En otro, la respuesta celular fue mejor cuando se utilizó la vacuna vectorial ChAdOx1 frente a la conseguida con la vacuna, de base mRNA, BNT162b2¹⁹.

En la población general los títulos de anticuerpos neutralizantes se correlacionan bien con la protección frente a la COVID-19²⁹. En el caso de los pacientes con EEAA, no disponemos de estudios, con seguimientos prospectivos prolongados, que comparen la

incidencia y la gravedad de la infección en vacunados y no vacunados, ni su relación con el título de anticuerpos o la respuesta celular conseguida tras la vacunación. Sin embargo, en una reciente revisión sistemática, desarrollada por la *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR), la frecuencia de COVID-19 en pacientes con EEAA vacunados fue del 0.6% (19 casos en 2.989 pacientes vacunados descritos en 5 estudios), frente al 0.1% en pacientes sin EEAA (1 caso entre 807 controles descritos en un estudio)⁸.

Se han publicado nuevos datos de un registro internacional de pacientes con EEAA, “*Global Rheumatology Alliance*”, donde se recogen las características de pacientes con EEAA diagnosticados de COVID-19, incluyendo cuestiones relativas a la vacunación, tales como, el esquema de vacunación, momento de la infección, tratamiento inmunosupresor durante la

vacunación, así como su posible interrupción durante la misma. Aunque no es un registro diseñado para valorar la incidencia de casos COVID-19, sí permite conocer algunos factores que pueden disminuir el efecto de la vacuna y por lo tanto aumentar el riesgo de padecer una enfermedad más grave tras el contagio. Aquellos pacientes vacunados que estaban siendo tratados con micofenolato de mofetilo o con rituximab padecieron una enfermedad más grave al contagiarse, es decir, necesitaban ser hospitalizados, en comparación con aquellos que recibían tratamiento con metotrexate o anti-TNF α ³⁰.

En este sentido, la American College of Rheumatology (ACR), ha desarrollado una serie de recomendaciones sobre las posibilidades de suspensión temporal o continuación del tratamiento inmunosupresor de base de los pacientes con EEAA, encaminadas a optimizar la respuesta a la vacuna³¹. En resumen, no es necesario suspender el tratamiento con hidroxiquina. Si la actividad de la enfermedad lo permite, se debe suspender, entre 1 y 2 semanas antes de cada dosis de la vacuna, el tratamiento con abatacept subcutáneo, belimumab subcutáneo, apremilast, antimetabolitos, anticalcineurínicos, ciclofosfamida oral, inmunoglobulinas intravenosas y sulfasalazina. En el caso del abatacept intravenoso y la ciclofosfamida intravenosa, se debe administrar la vacuna una semana antes de la siguiente dosis del fármaco. No se llegó a un acuerdo sobre la suspensión o no de fármacos como los anti-TNF α , inhibidores janus-quinasa, ni anticitoquinas. En el caso del rituximab, se debe valorar el mejor momento para administrar el fármaco y la vacuna, pudiendo ser útil medir los niveles de las células CD19 en sangre a la hora de tomar una decisión.

SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN FRENTE AL SARS-COV-2 EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Efectos adversos generales:

En general, la vacunación ha sido bien tolerada en pacientes con EEAA, siendo los efectos adversos descritos en ellos mayoritariamente leves e igual de frecuentes que en la población general^{11, 12}. Sin embargo, en el estudio realizado en Brasil de Medeiros-Ribero et al¹⁶, con una vacuna inactivada (CoronaVac), la frecuencia de efectos adversos fue algo mayor en pacientes con EEAA que en controles sanos (50.5% vs 40.1%, $p=0.011$). En otra publicación, los efectos adversos observados con más frecuencia fueron, dolor en el punto de inyección, cefalea, fiebre, mialgias o cansancio. La edad avanzada y la remisión de la en-

fermedad se asociaron a menor riesgo de desarrollar efectos secundarios (odds ratio [OR] 0.95, $p=0.001$ y OR 0.2, $p=0.010$, respectivamente)³². En otra publicación se evalúa la reactogenicidad de la vacuna BNT162b2, administrada en dos dosis, en pacientes con lupus eritematoso sistémico y AR. El cuestionario de reactogenicidad fue el mismo del ensayo clínico en fase 3 original. La mayoría de pacientes presentaron reacciones locales (78.0%) o sistémicas (80.1%). Solo 1.8% experimentaron una reacción grave, de grado 4. Comparado con el ensayo original, los pacientes presentaron con más frecuencia, astenia, cefalea, mialgias, y dolor articular³³.

Reactivación de la enfermedad de base:

La actividad de la enfermedad tras la vacunación permaneció en general estable¹², aunque se ha descrito un porcentaje, variable, de rebrotes, que oscila entre el 2.1%¹¹ y el 13.4%^{17,34}. En el registro desarrollado por la EULAR, COVAX, se describió la aparición de un rebrote en el 5% de los pacientes, siendo el 23% de ellos graves³⁵.

Los principales factores de riesgo asociados al brote fueron, haber padecido un brote en los 6 meses previos a la vacunación (OR 2.36 [IC95%, 1.66-3.36], $p<0.001$), la necesidad de tratamiento combinado (OR 1.95 [IC95%, 1.41-2.68], $p<0.001$) y el antecedente de infección COVID-19 previa (OR 2.09 [IC95%, 1.21-3.60], $p=0.008$). El tratamiento en monoterapia con fármacos biológicos (OR 0.60 [IC95%, 0.39-0.93], $p=0.02$) o con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) convencionales (OR 0.52 [IC95%, 0.34-0.80], $p=0.003$) fueron factores protectores del rebrote³⁶. Todo ello puede indicar que, el padecer una enfermedad más activa o con mayor necesidad de tratamiento inmunosupresor, es el principal factor implicado en el posible aumento de actividad de la enfermedad de base, y no tanto la vacunación en sí misma.

En un estudio que utilizó una base de datos poblacional de informes médicos electrónicos, se identificaron pacientes con AR vacunados y se compararon con pacientes con AR no vacunados, apareados por edad y sexo; con un diseño de cohortes retrospectiva, se exploró, de forma más amplia, la posibilidad de rebrote en la AR tras la vacunación, que se realizó con vacunas de base RNA (BNT162b2) e inactivadas (CoronaVac). Se valoró, tanto el diagnóstico de artritis como la prescripción de fármacos, habitualmente utilizados para su tratamientos (antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, FAME convencionales, agentes biológicos o sintéticos), asumiendo que podría incrementarse la prescripción si había un brote significativo de artritis en esta población. En este caso, no se observó un aumento de brotes de artritis en los pacientes vacunados, ni diferencias significativas entre pacientes vacunados y no vacunados en la prescripción de los fármacos citados, independientemente de la vacuna utilizada³⁷.

Trombosis tras la vacunación:

Desde febrero de 2.021 se han descrito, tras la vacunación frente al SARS-CoV-2, varios casos de trombosis que se han presentado en localizaciones atípicas, tales como la cerebral o esplácnica, junto con trombocitopenia y presencia de anticuerpos anti-factor plaquetario 4. Este cuadro se ha denominado trombocitopenia trombótica inmune inducida por la vacuna. Se produce fundamentalmente en relación con vacunas basadas en un vector viral, aunque también hay casos descritos asociados a vacunas basadas en ARN mensajero³⁸. Su presentación recuerda en algunos aspectos a la del síndrome antifosfolípido (SAF) catastrófico³⁹.

Por otra parte, los anticuerpos antifosfolípido pueden aparecer tras múltiples tipos de infección, y también tras la vacunación frente al SARS-CoV-2, se han descrito en casos de COVID-19, pudiendo suponer un factor de riesgo de eventos trombóticos⁴⁰. En este sentido, han surgido dudas en relación con la vacunación en pacientes con SAF. Aunque no hay muchos datos sobre la seguridad de la vacunación en este grupo particular, en una pequeña serie de 102 pacientes con SAF que recibieron vacunas mRNA, ninguno de ellos tuvo una complicación trombótica, a pesar de que el 76% presentó algún efecto adverso tras la vacunación; únicamente en un caso se detectó un descenso leve de plaquetas, asociado a lesiones purpúricas, que se autolimitó sin necesidad de tratamiento⁴¹, lo que hace pensar que las vacunas frente al SARS-CoV-2 serían seguras en pacientes con SAF.

CONCLUSIONES

A pesar de que los pacientes con EEAA no fueron incluidos en los estudios que dieron lugar a la aprobación de las vacunas frente al SARS-CoV-2, posteriormente se han desarrollado en todo el mundo estudios observacionales que permiten afirmar que las vacunas frente a la COVID-19 son eficaces en estos pacientes, aunque suponen menor inmunogenicidad que en controles sanos. El tratamiento inmunosupresor de base puede influir negativamente en la respuesta a la vacuna, por lo que será fundamental elegir el momento óptimo para proceder a la vacunación del paciente o plantear la interrupción o demora del tratamiento, de acuerdo con el criterio del médico y la opinión del paciente, siguiendo las recomendaciones de la ACR, y siempre que la actividad de la enfermedad de base lo permita. En general, las vacunas han sido bien toleradas en pacientes con EEAA, con un perfil de seguridad similar al de la población general. Aunque no existe un claro aumento del riesgo de rebrote de actividad de la enfermedad de base tras la vacunación, este puede ocurrir, siendo más frecuente en pacientes que ya presentaban una enfermedad activa con anterioridad. Por último, el riesgo de eventos trombóticos tampoco parece estar aumentado en los pacientes con EEAA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barek A, Aziz A, Islam MS. Impact of age, sex, comorbidities, and clinical symptoms on the severity of COVID-19 cases: a meta-analysis with 55 studies and 10014 cases. *Heliyon*. 2020;6:e05684.
2. World Health Organization. 2020. WHO Director-General's Opening Remarks at the media Briefing on COVID-19. March 11, 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> [Google Scholar].
3. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Amir O, Freedman L, et al. Protection by a fourth dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. *N Engl J Med* 2022;386:1712-20.
4. Murray CJL. COVID-19 will continue but the end of the pandemic is near. *Lancet*. 2022;399(10323):417-19
5. Ayala Gutiérrez MDM, Rubio-Rivas M, Romero Gómez C, Montero Sáez A, Pérez de Pedro I, Homs N et al. Autoimmune Diseases and COVID-19 as Risk Factors for poor outcomes: Data on 13,940 hospitalized patients from the Spanish Nationwide SEMI-COVID-19 Registry. *J Clin Med*. 2021;10(9):1844.
6. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open* 2019;5:e001035.
7. Cairoli E, Espinosa G. Autoimmune diseases and vaccines against COVID-19. Decision making in uncertain scenarios. *Med Clin (Barc)*. 2021;157(5):247-52.
8. Kroon FPB, Najm A, Alunno A, Schoones JW, Landewé RBM, Machado PM et al. Risk and prognosis of SARS-CoV-2 infection and vaccination against SARS-CoV-2 in rheumatic and musculoskeletal diseases: a systematic literature review to inform EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):422-32.
9. Boekel L, Steenhuis M, Hooijberg F, Besten YR, van Kempen ZLE, Kummer LY et al. Antibody development after COVID-19 vaccination in patients with autoimmune diseases in the Netherlands: a substudy of data from two prospective cohort studies. *Lancet Rheumatol*. 2021 Nov;3(11):e778-e788.
10. Deepak P, Kim W, Paley MA, Yang M, Carvidi AB, Demissie EG et al. Effect of immunosuppression on the immunogenicity of mRNA Vaccines to SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2021;174(11):1572-85.
11. Ferri C, Ursini F, Gragnani L, Raimondo V, Giuggioli D, Foti R et al. Impaired immunogenicity to COVID-19 vaccines in autoimmune systemic diseases. High prevalence of non-response in different patients' subgroups. *J Autoimmun*. 2021;125:102744.
12. Furer V, Eviatar T, Zisman D, Peleg H, Paran D, Levartovsky D et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1330-38.
13. Geisen UM, Berner DK, Tran F, Sümbül M, Vullriede L, Ciripoi M et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):130611.
14. Haberman RH, Herati R, Simon D, Samanovic M, Blank RB, Tuen M et al. Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1339-44.

15. Izmirly PM, Kim MY, Samanovic M, Fernandez-Ruiz R, Ohana S, Deonaraine KK et al. Evaluation of immune response and disease status in systemic lupus erythematosus patients following SARS-CoV-2 vaccination. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(2):284-94.
16. Medeiros-Ribeiro AC, Aikawa NE, Saad CGS, Yuki EFN, Pedrosa T, Fusco SRG et al. Immunogenicity and safety of the CoronaVac inactivated vaccine in patients with autoimmune rheumatic diseases: a phase 4 trial. *Nat Med.* 2021;27(10):1744-51.
17. Mahil SK, Bechman K, Raharja A, Domingó-Vila C, Baudry D, Brown MA et al. Humoral and cellular immunogenicity to a second dose of COVID-19 vaccine BNT162b2 in people receiving methotrexate or targeted immunosuppression: a longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2022;4(1):e42-e52.
18. Picchianti-Diamanti A, Aiello A, Laganà B, Agrati C, Castilletti C, Meschi S et al. Immunosuppressive therapies differently modulate humoral- and T-cell-specific responses to COVID-19 mRNA vaccine in rheumatoid arthritis patients. *Front Immunol.* 2021;12:740249.
19. Prendecki M, Clarke C, Edwards H, McIntyre S, Mortimer P, Gleeson S et al. Humoral and T-cell responses to SARS-CoV-2 vaccination in patients receiving immunosuppression. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1322-29.
20. Reuken PA, Andreas N, Grunert PC, Glöckner S, Kamradt T, Stallmach A. T Cell Response After SARS-CoV-2 vaccination in Immunocompromised patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2022;16(2):251-58.
21. Shinjo SK, de Souza FHC, Borges IBP, Dos Santos AM, Miossi R, Misse RG et al. Systemic autoimmune myopathies: A prospective phase 4 controlled trial of an inactivated virus vaccine against SARS-CoV-2. *Rheumatology (Oxford).* 2021:keab773.
22. Simon D, Tascilar K, Fagni F, Krönke G, Kleyer A, Meder C et al. SARS-CoV-2 vaccination responses in untreated, conventionally treated and anticytokine-treated patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1312-16.
23. Yuki EFN, Borba EF, Pasoto SG, Seguro LP, Lopes M, Saad CGS et al. Impact of distinct therapies on antibody response to SARS-CoV-2 vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022;74(4):562-71.
24. Mehrabi Nejad MM, Moosaie F, Dehghanbanadaki H, Haji Ghadery A, Shabani M, Tabary M et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA vaccines in immunocompromised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2022;27(1):23.
25. Furlan A, Forner G, Cipriani L, Vian E, Rigoli R, Gherlinzoni F et al. COVID-19 in B cell-depleted patients after rituximab: a diagnostic and therapeutic challenge. *Front. Immunol.* 12:763412.
26. Mrak D, Tobudic S, Koblichke M, Graninger M, Radner H, Sieghart D et al. SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: B cells promote humoral immune responses in the presence of T-cell-mediated immunity. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1345-50.
27. Prendecki M, Clarke C, Edwards H, McIntyre S, Mortimer P, Gleeson S et al. Humoral and T-cell responses to SARS-CoV-2 vaccination in patients receiving immunosuppression. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1322-29.
28. Chiang TP, Connolly CM, Ruddy JA, Boyarsky BJ, Alejo JL, Werbel WA et al. Antibody response to the Janssen/Johnson & Johnson SARS-CoV-2 vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis* 2021;80:1365–66.
29. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2021;27(7):1205-11.
30. Liew J, Gianfrancesco M, Harrison C, Izadi Z, Rush S, Lawson-Tovey S et al. SARS-CoV-2 breakthrough infections among vaccinated individuals with rheumatic disease: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registry. *RMD Open.* 2022;8(1):e002187.
31. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: version 3. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(10):e60-e75.
32. Rotondo C, Cantatore FP, Fornaro M, Colia R, Busto G, Rella V et al. Preliminary data on post market safety profiles of COVID 19 vaccines in rheumatic diseases: assessments on various vaccines in use, different rheumatic disease subtypes, and immunosuppressive therapies: a two-centers study. *Vaccines (Basel).* 2021;9(7):730.
33. Bartels LE, Ammitzbøll Ch, Andersen JB, Vils SR, Mistegaard CR, Johannsen AD, t al. Local and systemic reactogenicity of COVID-19 vaccine BNT162b2 in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2021;41:1925–1931.
34. Sattui SE, Liew JW, Kennedy K, Sirotych E, Putman M, Moni TT et al. Early experience of COVID-19 vaccination in adults with systemic rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Vaccine Survey. *RMD Open.* 2021;7(3):e001814.
35. Machado PM, Lawson-Tovey S, Strangfeld A, Mateus EF, Hyrich KL, Gossec L, Carmona L et al. Safety of vaccination against SARS-CoV-2 in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: results from the EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX) physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(5):695-709.
36. Connolly CM, Ruddy JA, Boyarsky BJ, Barbur I, Werbel WA, Geetha D et al. Disease flare and reactogenicity in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases following two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccination. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(1):28-32.
37. Li X, Tong X, Yeung WWY, Kuan P, Yum SHH, Chui CSL et al. Two-dose COVID-19 vaccination and possible arthritis flare among patients with rheumatoid arthritis in Hong Kong. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(4):564-68.
38. Cines DB, Bussel JB. SARS-CoV-2 Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2021;384(23):2254-56.
39. Rizk JG, Gupta A, Sardar P, Henry BM, Lewin JC, Lippi G et al. Clinical characteristics and pharmacological management of COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia with cerebral venous sinus thrombosis: a review. *JAMA Cardiol.* 2021;6(12):1451-60.
40. Talotta R, Robertson ES. Antiphospholipid antibodies and risk of post-COVID-19 vaccination thrombophilia: The straw that breaks the camel's back? *Cytokine Growth Factor Rev.* 2021;60:52-60.
41. Sciascia S, Costanzo P, Radin M, Schreiber K, Pini M, Vaccarino A et al. Safety and tolerability of mRNA COVID-19 vaccines in people with antiphospholipid antibodies. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(12):e832.



Biblioteca Municipal Central de Jerez de la Frontera, Cádiz.

LITERATURA COMENTADA

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Regional Universitario de Málaga

EFFECTIVIDAD DEL BELIMUMAB TRAS RITUXIMAB EN EL TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO EN FASE 2

Shipa M, Embleton-Thirsk A, Parvaz M,
et al. *Ann Intern Med* 2021;874:1647-57.

En el proceso de la evaluación inicial de la eficacia del tratamiento combinado del Rituximab (RTX), junto con el Belimumab (BMB), en el manejo de las formas refractarias al tratamiento convencional del lupus eritematoso sistémico (LES), los autores de este estudio (BEAT-LUPUS [BELimumab After b cell depletion Therapy in patients with systemic LUPUS erythema-

tosus]) plantearon la realización, en el Reino Unido, de un ensayo clínico en fase 2, aleatorizado y enmascarado para los pacientes, asesores, investigadores y proveedores asistenciales, con un número reducido de 52 pacientes, en los que sus médicos habían indicado la necesidad de tratamiento con RTX. La refractariedad se estableció sobre la base de las indicaciones de la NHS England guidelines y British guidelines for management of SLE in adults (*Rheumatology* 2018;57:e1-e454)(<https://is.gd/vNz3JB>). Un grupo recibió RTX y el otro placebo, con seguimiento de ambos en paralelo y el objetivo de mostrar superioridad (ISRCTN: 47873003). El estudio se llevó a cabo entre febrero de 2017 y marzo de 2019. Los participantes del ensayo recibieron RTX y 4-8 semanas

más tarde fueron asignados a recibir BLM iv o placebo (1:1) durante 52 semanas. El resultado principal previsto fueron los niveles séricos de anticuerpos anti-DNA IgG de doble cadena (IgG anti-dsDNA) a las 52 semanas. Como resultados secundarios se consideraron brotes de actividad del lupus y los efectos adversos. Al final del estudio, los niveles de IgG anti-dsDNA fueron inferiores en los tratados con BLM que en los que recibieron el placebo (media geométrica, 47 [IC95%, 25 a 88] vs. 103 [IC95%, 49-213] IU/mL; con reducción mayor del 70% desde el inicio [IC, 46% a 84%]; $p < 0.001$). El BLM redujo el riesgo de brote grave de actividad (medido como la presencia de un BILAG-2004 grado A) comparado con el placebo (HR, 0.27 [IC95%, 0.07-0.98]; log-rank $p = 0.033$),

con la presentación de 10 brotes graves en el grupo placebo frente a solo 3 en el grupo del BLM. El BLM no aumentó la frecuencia de efectos adversos graves. Por otra parte, en un subgrupo de 25 pacientes, la supresión de la repoblación de linfocitos B fue mayor en los tratados con BLM que en aquellos que recibieron el placebo (media geométrica, 0.012 [IC95%, 0.006-0.014] vs. 0.037 [IC95%, 0.021-0.081] x 10⁹/L) pasadas las 52 semanas. Los autores concluyen que en pacientes con LES refractario al tratamiento convencional, el empleo de BLM tras el tratamiento con RTX, reduce la producción de IgG anti-dsDNA en suero y el riesgo de brote grave, sin importantes efectos adversos, por lo que sería interesante desarrollar esta estrategia terapéutica en los casos indicados.

Comentarios

Actualmente seguimos sin disponer de un tratamiento ideal para el manejo del LES o de la nefritis lúpica (NL) y los autores están de acuerdo en la complejidad del problema, así como en la insatisfacción con los resultados, sobre todo de las formas más graves del LES (Kidney Int 2021; 99:298). Por otra parte, la idea de añadir BLM tras el RTX, para obtener un efecto anti-BAFF, ya se ha planteado hace tiempo (Case Reports Joint Bone Spine 2017;84:235). Ahora empiezan a aparecer resultados sobre esta acción conjunta de ambos biológicos, aunque los resultados clínicos no son espectaculares, más allá de los cambios analíticos sobre los niveles de autoanticuerpos o subpoblaciones de linfocitos B que se han observado en la nefritis lúpica recurrente o refractaria (Arthritis Rheum 2021;73:121). Como los mismos autores indican, el estudio tiene escasa potencia, porque incluye pocos pacientes, y la variable resultado principal que se planteó fue un marcador biológico y no un resultado clínico, que se incluyó como resultado secundario y por tanto debe evaluarse de nuevo para confirmar estos hallazgos.

En cualquier caso, debe recordarse que una mejoría del 11% en un resultado tan importante con la “respuesta completa” a los 104 meses, ha sido suficiente para la aprobación por parte de las agencias reguladoras del BLM en la NL (N Engl J Med 2020;383:1117).

COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL RITUXIMAB FRENTE A LAS TERAPIAS DE INDUCCIÓN HABITUALES EN LA NEFRITIS LUPICA

Li K, Yu Y, Gao Y, et al. Front Immunol 2022; 13:859380.

En este estudio se comparó la eficacia y seguridad (número de infecciones) del rituximab (RTX) frente al tacrolimus (TAC), micofenolato de mofetilo (MMF) o ciclofosfamida (CYC) en la inducción de remisión de la nefritis lúpica (LN), clases III, IV y V. La respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP) y respuesta global (RG), suma de RC+RP, se basaron en los criterios de respuesta de cada uno de los estudios seleccionados y, por tanto, no fueron iguales en todos ellos. Se revisaron las bases de datos electrónicas, entre ellas PubMed, EMBASE y Cochrane Library, desde su inicio hasta el 9 de diciembre de 2021, sin restricciones idiomáticas. Las comparaciones de los resultados obtenidos con los diferentes tratamientos se hicieron mediante un meta-análisis en red bayesiano (Aten Prim 2014;46:573) (Front Vet Sci 2020;7:271), que implica la síntesis simultánea de múltiples estudios que comparan, en parejas, más de dos tratamientos, combinando evidencias directas e indirectas relativas a los efectos de los diferentes fármacos utilizados en un tratamiento, en este caso el de la NL, incluso aunque no haya comparaciones directas entre ellos. Las medidas del efecto combinadas y su precisión se estimaron mediante la odds ratio

(OR) y el intervalo de confianza (IC) al 95%, así como mediante su área bajo la curva (surface under the cumulative ranking curve [SUCRA]), que es una representación numérica de la clasificación general que ocupa cada uno de los fármacos. Se seleccionaron 19 estudios con 1.566 pacientes (ensayos clínicos controlados aleatorizados y estudios observacionales de cohortes prospectivas o retrospectivas, lo que supone una debilidad de este meta-análisis). No se encontraron diferencias entre los cuatro fármacos en la frecuencia de remisión parcial (RP), ni en el número de infecciones. El RTX obtuvo mejores resultados en la remisión completa (RC) que el MMF (OR=2.60, IC95%=1.00–7.10) y fue más efectivo que la CYC (OR=4.20, IC95%=1.70–14.00). MMF tuvo mayor RC que la CYC (OR=1.60, IC95%=1.00–3.20). El TAC presentó mejor respuesta global que la CYC (OR=3.70, IC95%=1.20–12.00). Con respecto a la RC y la RG, los mayores valores del SUCRA fueron 96.94% para el RTX y 80.15% para el TAC. El máximo valor SUCRA para la infección fue 74.98% para el RTX y el mínimo fue de 30.17% para el TAC, respectivamente. Los autores, que no observaron heterogeneidad estadística en los análisis combinados, aunque sí la hubo en las características de los pacientes de los diferentes estudios, concluyen que el RTX y el TAC son los fármacos más efectivos en la inducción de remisión de la NL. Entre los cuatro fármacos, el TAC sería el que tendría menor probabilidad de infección y el RTX la mayor frecuencia de esta complicación, sin que pueda concluirse nada más sobre otros efectos adversos.

Comentarios

Se ha comentado con anterioridad en esta revista (Cuad Autoinmunol año 10, número 1, pg 25-26) los resultados de un artículo que aproximaba la cuestión del tratamiento de la NL mediante un metanálisis en red. Los mismos autores hicie-

ron otro par de publicaciones sobre la cuestión en aquel momento (J Rheumatol 2016;43:1801) (Syst Rev 2016; 5:155), de forma que se respondía a las cuestiones de seguridad (infecciones) y eficacia de los diferentes fármacos, incluyendo los glucocorticoides. el problema que se trata en este artículo. Como se comentó entonces, “El metanálisis en red se considera el nivel más elevado en la jerarquía de las evidencias para la toma de decisiones y combina datos de estudios que han realizado comparaciones directas entre intervenciones alternativas con datos procedentes de comparaciones indirectas, lo que es una especie de triangulación, donde se busca aprovechar toda la información disponible, especialmente cuando, como suele ser el caso en demasiadas ocasiones, escasean las comparaciones directas entre alternativas de tratamiento” (Rev Esp Salud Pública 2014; 88:13). En la publicación que ahora comentamos, comparando los diferentes fármacos inmunosupresores para el tratamiento de la NL, el RTX y el TAC son los más efectivos para la inducción de remisión y el TAC el más seguro, con el RTX como menos seguro entre los cuatro que se incluyeron en el estudio. Los resultados de esta revisión sistemática pueden ayudar al clínico a tomar la decisión sobre el tratamiento más adecuado para un paciente con un brote de NL de las clases III, IV o V, con más seguridad sobre sus beneficios que se pueden obtener.

IMPACTO DEL EMBARAZO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO E HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Li M, Tian Z, Qian J, et al. Lupus Sci Med 2022;9:e000636

En este estudio se describen las características clínicas de pa-

cientes gestantes, complicadas con lupus eritematoso sistémico (LES) e hipertensión arterial pulmonar (HAP), complementado con una revisión de la literatura sobre el tema. Se describe una serie retrospectiva de casos de un centro sanitario (Peking Union Medical College Hospital) que incluyó 10 gestaciones consecutivas complicadas con LES e HAP confirmada esta última mediante cateterismo cardiaco derecho (CCD) entre 2009 y 2020. Se incluye también en la publicación una revisión de 14 gestaciones publicadas en la literatura. En la visita inicial, la edad media de las pacientes de la serie fue de 30.0 ± 5.7 años y la mediana de duración del LES y la HAP fue de 34.5 (rango 1–164) meses y 2 (1–51) meses, respectivamente. Hubo 2 embarazos planificados, 7 pacientes desarrollaron la HAP durante la gestación y 1 embarazo no había sido planificado. Además, 9 pacientes tenían baja actividad de su LES, con SLEDAI entre 0 y 4, con 30%, 30% y 40% de los pacientes en clases funcionales WHO II, III y IV, respectivamente. Todos ellos fueron evaluados mediante CCD y ecocardiografía. Los niveles de NT-proBNP estaban elevados en el 70% de los pacientes, con una mediana de 776 (56–18 023) pg/mL. La mediana de tiempo de terminación del embarazo en todos los pacientes fue de 31 (15–38) semanas y 6 pacientes dieron a luz niños vivos. La actividad del LES y la gravedad de la HAP mejoraron en el 70% de las pacientes en los 6 meses tras del parto. Una paciente falleció a los 15 de la inducción del parto. Las restantes pacientes estuvieron en situación de baja actividad de su LES; de acuerdo con la estratificación de riesgo de las European Society of Cardiology/European Respiratory Society, 7 de ellas se categorizaron como de menor riesgo comparado con la situación durante la gestación, y

2 se mantuvieron en riesgo intermedio. Además, 80% de las pacientes presentaban un deterioro moderado con clase funcional I o II. La mediana de NT-proBNP fue de 184 (32–4003) pg/mL a los 6 meses del parto. En la revisión de la literatura, la edad media fue 30.0 ± 5.3 años. La mediana de tiempo de terminación de los embarazos fue de 36 (28–40) semanas. La mayoría de los embarazos fueron planificados y exitosos y la tasa de supervivencia de las madres y los neonatos fue de 85.7% y 92.8%, respectivamente. Los autores concluyen que las gestaciones pueden ser exitosas en mujeres con LES e HAP si se consiguen los objetivos de tratamiento mediante los tratamientos adecuados, la monitorización cuidadosa y la evaluación continua de la paciente.

Comentarios

El LES es la enfermedad autoinmune sistémica que se asocia más frecuentemente con HAP en población china (Int J Cardiol 2017; 236:432) y en pacientes con LES la prevalencia de HAP puede llegar hasta el 8% (Ir J Med Sci 2018; 187:723). Por otra parte, la HAP es una grave complicación que se asocia con un riesgo significativo de muerte, especialmente en el embarazo en el periodo post-parto inicial (Eur Heart J 2000;21:104) (Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2020;253:108) (Pulm Circ 2021;11:20458940211013671). Sin embargo, en esta serie de casos y en la literatura revisada por los autores, se describe, de forma retrospectiva, la situación de un pequeño número de pacientes gestantes con LES e HAP en los que el curso evolutivo de las gestantes y el producto de la gestación fueron bastante favorables, en la medida en que se combinaron un tratamiento adecuado y una correcta monitorización de las pacientes.

SÍNDROME DE SJÖGREN



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.

SÍNDROME POST-COVID19 EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO TRAS INFECCIÓN AGUDA POR SARS-COV-2

P. Brito-Zerón, N. Acar-Denizli, VC Romao et al. Clin Exp Rheumatol 2021;39 Suppl 133(6):57-65. doi: 10.55563/clinexprheumatol/0anatx. Epub 2021 Nov 22. PMID: 34874821.

El objetivo de este artículo es analizar la frecuencia y características del síndrome post-COVID-19 en pacientes con Síndrome de Sjögren primario (SSp) afectados por infección aguda por SARS-CoV-2. Para ello, los síntomas se clasificaron en COVID agudo (síntomas hasta 4 semanas), COVID en curso (síntomas de 4 a 12 semanas) y síndrome post-COVID (síntomas > 12 semanas no explicados por un diagnóstico alternativo). Los pacientes con enfermedades autoinmunes (EAS) tienen un riesgo incrementado de presentar una peor evolución de la infección por SARS-CoV-2, siendo considerados un grupo de alto riesgo. Se siguieron 132 pacientes (126 mujeres y 6 hombres, con una edad media de 54.8 años), durante un promedio de 137.8 días tras ser diagnos-

ticados de COVID19. En cuanto a las comorbilidades se detectaron en un 52% de los pacientes, sobre todo HTA, EPOC y obesidad. La enfermedad fue tratada de forma domiciliaria en 74% de los casos y el 26% precisaron hospitalización. De los hospitalizados, el 62% precisaron oxígeno suplementario y el 9% VMNI. De ellos, en la última visita, el 57% permanecían sintomáticos, de los cuales el 52% sintomáticos durante más de 4 semanas y el 29% sintomáticos durante más de 12 semanas. Los síntomas se clasificaron en 6 categorías: general, respiratorios, musculoesqueléticos, afectación ORL, digestivos y neurológicos. 12 pacientes desarrollaron síntomas nuevos (que no habían presentado durante la infección aguda), el más común la fatiga, seguida de pérdida de memoria, ansiedad/depresión, artralgias, pérdida de peso y alteraciones del sueño. El 40% de los pacientes presentaban 4 o más síntomas. Analíticamente se identificaron valores elevados de LDH y PCR, así como el uso de HCQ, antivirales, necesidad de ingreso hospitalario, mayor estancia hospitalaria y requerimiento de oxígeno, como factores asociados a un mayor riesgo de desarrollar

síndrome post-COVID. La PCR y el uso de HCQ fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de síndrome post-COVID.

Comentarios

Es importante detectar los pacientes con SSp que desarrollan síndrome post-COVID tras la infección aguda por SARS-CoV-2, para ofrecer a cada paciente el tratamiento adecuado a los síntomas que presenta según su etiología, teniendo en cuenta que algunos de estos síntomas pueden explicarse por el propio SSp, como la fatiga y las artralgias, que podrían exacerbarse con la infección aguda. Del mismo modo, la alta frecuencia del uso de HCQ podría indicar que estos pacientes tenían una historia previa de fatiga y artralgias. También habría que tener en cuenta que, en la primera ola, la HCQ se utilizó como tratamiento, al igual que la azitromicina y los antivirales. Así mismo la PCR elevada en el momento del diagnóstico sugería un alto grado de inflamación en la fase aguda de la infección. Se hace necesario el desarrollo de una definición estandarizada y el seguimiento de estos pacientes, puesto que aún falta mucha evidencia científica.

UN POCO MÁS CERCA DEL TRATAMIENTO EFICAZ EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN MODERADO-GRAVE

Bowman SJ, Fox R, Dörner T et al. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02251-0

Que la patogénesis del síndrome de Sjögren (SS) siga siendo en gran parte desconocida, igual que sucede en otras enfermedades autoinmunes sistémicas, condiciona de forma importante la respuesta clínica a los tratamientos. Se sabe el papel principal de los linfocitos B (LB) autorreactivos en el SS primario (SSp), que conducen a la producción de autoanticuerpos y la formación de complejos inmunes. Sin embargo, se han ensayado tratamientos frente a distintas dianas de los LB (epratuzumab, belimumab, rituximab) con el objetivo de reducir la señalización y la activación de los LB, sin resultados significativos, más allá de una escasa mejoría del flujo salival y lagrimal. Aún no existen tratamientos aprobados modificadores de la enfermedad para pacientes graves en riesgo de progresión.

A pesar de ello, en el tratamiento del SSp se emplean muy diversos principios que abarcan desde terapias locales y sistémicas destinadas a controlar la sequedad hasta medicamentos sistémicos, incluidos inmunosupresores y fármacos biológicos, que proceden de la evidencia o de la observación en otras enfermedades de perfil similar. En el caso concreto de rituximab, se sabe que reduce significativamente el número y actividad de los LB tanto en sangre como en tejido glandular el rituximab y es un tratamiento plausible para el SSp, pero los resultados clínicos son variables y en definitiva los ensayos no cumplieron con sus objetivos.

En este artículo comentaremos los avances en el conocimiento del tratamiento con un nuevo biológico, ianalumab, cuya particularidad es que tiene doble vía de acción: lisis directa de células B y bloqueo

de receptor BAAF, lo que se traduce en la interrupción de la señal, maduración, proliferación y supervivencia de las células B.

En realidad este trabajo es una continuación de otro anterior, publicado en 2019, en el que se encontró que una sola dosis de ianalumab en pacientes con SSp redujo la actividad de la enfermedad, los síntomas principales y las concentraciones de LB. Estos resultados sugerían que podría ser posible encontrar tratamientos efectivos para el SS, que el aumento de las concentraciones de BAFF que a menudo se observa en pacientes con síndrome de Sjögren podría ser causalmente relevante, y que la inhibición del receptor de BAFF podría alcanzar clones de células B más patógenos, incluidos los secuestrados en los tejidos. Los autores en esta ocasión se plantean evaluar la seguridad y la eficacia de diferentes dosis subcutáneas de ianalumab en pacientes con síndrome de Sjögren primario de moderado a grave.

En el ensayo se incluyó a 190 pacientes con SSp, que fueron aleatorizados a recibir tratamiento con ianalumab subcutáneo a dosis de 5 mg, 50 mg o 300 mg cada 4 semanas o bien placebo. Todos los pacientes tenían anticuerpos anti-Ro/SSA positivos, alta actividad de la enfermedad (puntuación ≥ 6 en siete dominios clave de ESSDAI) y alta carga de síntomas, pero no demasiado daño para evitar que no pudiera ser revertido y se exigió un flujo mínimo de saliva.

Se midieron periódicamente gran cantidad de variables: actividad general de la enfermedad y de evaluación global recogidas por paciente (puntuación ESSPRI y escala analógica visual PaGA, respectivamente) y por el médico (índice EESSDAI y PhGA) así como síntomas de fatiga (Evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas-Fatiga [FACIT-F]), calidad de vida (forma corta del cuestionario SF-36), tasa de flujo salival y lagrimal, variables analíticas (células B CD19+, factor reu-

matoide, inmunoglobulinas y BAFF soluble) y niveles de ianalumab en sangre.

El número de células B CD19+, así como el FR y la IgG, disminuyeron con la dosis, con una supresión máxima a 50 mg y las concentraciones de BAFF aumentaron con la dosis, con un aumento casi máximo a 50 mg.

Del mismo modo, se describieron más efectos adversos generales y más reacciones en el lugar de inyección en relación con dosis más altas, que sin embargo no condicionaron abandonos del ensayo. En cuanto a los resultados sobre los síntomas y gravedad de la enfermedad, destacaremos lo siguiente:

1. Solo el tratamiento con la dosis de 300 mg de ianalumab produjo mejoría de la actividad de la enfermedad (ESSDAI y PhGA) en pacientes con enfermedad de moderada a grave.
2. El flujo salival estimulado mejoró significativamente con ianalumab 300 mg en comparación con el placebo, así como la PaGA y el flujo lagrimal, aunque estas mejoras no fueron significativas.
3. Sin embargo, otras variables aportadas por el paciente (ESSPRI, FACIT-F y SF-36) no mejoraron significativamente ni siquiera a la dosis de 300 mg. La fatiga y el deterioro de la calidad de vida siguen siendo, también tras este ensayo, 2 de los principales síntomas de los pacientes con SS que quedan insatisfechos y escapan del efecto de los tratamientos ensayados.

Cabe mencionar que en los pacientes con síndrome de Sjögren, igual que ocurre en pacientes con LES, se recogen respuestas inesperadamente altas al placebo. Determinadas variables que condicionan la calidad de vida del paciente han de ser reportadas por él en los distintos cuestionarios y no son objetivables por el investigador. La falta de biomarcadores relacionados con esas variables dificulta la interpretación y la capacidad de discriminar el valor del efecto placebo.

Comentarios

Los resultados descritos son discretos pero esperanzadores. Sin embargo, la fatiga, presente en el 70% de los pacientes con SSp, y con frecuencia de importancia subestimada en la práctica clínica, continúa presentando mala respuesta al tratamiento también en este ensayo. A propósito de esto, otros autores (Maeland E et al, Wratten S et al), han revisado el tratamiento de la fatiga, cuyos

mecanismos tampoco se conocen bien, pero parece relacionarse más con la protección y defensa celular que con las vías proinflamatorias. Curiosamente, la fatiga no parece estar asociada con la actividad de la enfermedad sistémica pero sí con la presencia de dolor y depresión. Entre los tratamientos estudiados, las técnicas de ejercicio y neuromodulación han mostrado efectos positivos sobre la fatiga en el SSp, mientras que continuamos

sin opciones claras de tratamiento farmacológico.

Aunque no se ha podido demostrar mejoras significativas en algunas de las principales variables clínicas, en conclusión, podemos decir que este estudio cumplió con su objetivo principal, de modo que la dosis de 300 mg de ianalumab parece ser segura y eficaz para usar en ensayos futuros, puede reducir la actividad de la enfermedad y aumentar el flujo salival.

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.

¿DÓNDE HA QUEDADO EL TRATAMIENTO CON CÉLULAS MADRE EN LA ESCLERODERMIA?

Carlos-Hugo Escobar-Soto ¹, Rossana Mejía-Romero ², et al. *Autoimmunity Reviews* 20 (2021) 102831. 2021 Jun;20(6):102831. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102831. Epub 2021 Apr 18.

Las células madre (MSC) son quizás la alternativa de terapia celular más estudiada en el mundo. Debido a su capacidad inmunomoduladora que permite modificar el funcionamiento de todas las células del sistema inmunitario, la liberación de citoquinas; y su capacidad para proliferar y diferenciarse, se ha pensado que podrían reemplazar poblaciones de células dañadas o que faltan en diferentes contextos patológicos.

Se trata de una revisión sistemática del tratamiento con células madre en la esclerodermia. Hay pocos estudios, con serie de casos y casos aislados. A través de la presente revisión sistemática, 101 pacientes se agrupan para un análisis de datos cualitativos. En general, la mayoría de estos estudios reportan resultados alentadores. El uso de MSC autólogas o alogénicas, administradas por infusión, trasplante o implantadas localmente muestra una tendencia a mejorar la piel, úlceras, áreas de necrosis y dolor asociado a estos síntomas. También hay aumento en el flujo sanguíneo distal con una mayor cantidad de capilares y un mejor contenido de oxígeno en el tejido que se evaluó a través de diversas herramientas de seguimiento terapéutico. Este resultado

podría estar relacionado con la capacidad pro-neovascularizadora de las CMM a través de su capacidad de diferenciarse en linaje vascular (vasculogénesis) y la liberación de factores tróficos con efecto paracrino que favorece la proliferación y migración de células endoteliales (angiogénesis) y células musculares lisas vasculares (angiogénesis).

Pocos de los estudios analizados en la revisión evalúan el compromiso pulmonar (enfermedad intersticial, HTP). Aunque los datos no permiten evaluar la eficacia del tratamiento con MSC para este resultado, dos estudios sugirieron que hubo una mejoría en la presión arterial pulmonar, así como en la enfermedad intersticial.

Es de destacar que la disfgia u otros síntomas gastrointestinales se analizaron en pocos estudios

como resultado para evaluar la respuesta y que hubo una tendencia hacia una mejoría con el tratamiento combinado (MSC, CYC, prednisona) en solo uno de ellos.

Sin embargo, los resultados clínicos son muy heterogéneos, así como las fuentes de las que proceden las células madre (aunque las MSC se describieron inicialmente en la médula ósea, pueden adquirirse de prácticamente cualquier tejido vascularizado). Las células obtenidas de diferentes tejidos comparten, en términos generales, características estructurales y funcionales, pero tienen características particulares que las hacen más atractivas que otras para ciertos fines terapéuticos y la forma de administración es distinta. Todo ello aumenta el sesgo a la hora de interpretar los resultados y, al mismo tiempo, impide la realización de un metanálisis. Esto hace que sea imposible llegar a una conclusión sólida, no permite sacar conclusiones a favor o en contra del uso de MSC en comparación con el tratamiento convencional.

Comentarios

Faltan estudios clínicos aleatorizados, controlados y con mayor población que permitan evaluar su eficacia y mejorar la evidencia de la terapia celular frente al tratamiento convencional.

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A ESCLEROSIS SISTÉMICA: CÓMO INCORPORAR DOS TERAPIAS APROBADAS POR LA FDA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Dinesh Khanna, Alain Lescoat, David Roofeh, et al. *Arthritis and Rheumatology* (hoboken, N.j.), 2022, 74 (1), pp.13-27.

En el artículo los autores recuerdan aspectos fundamentales sobre la esclerosis sistémica como

su heterogeneidad, los factores de mal pronóstico, el gran impacto sobre la calidad de vida de los pacientes y su elevada mortalidad. Una de las manifestaciones que condiciona mayor mortalidad es la afectación intersticial pulmonar. Hasta ahora, la base del tratamiento para esta manifestación clínica eran los inmunomoduladores como la ciclofosfamida (CYC) y el micofenolato de mofetilo (MMF), si bien, como ya comentamos en números previos de Cuadernos de Autoinmunidad, había en marcha varios ensayos sobre otras alternativas terapéuticas. Son estos resultados los que comentan los autores en este artículo.

Comentan en primer lugar el ensayo Scleroderma Lung Study I en el que se evalúa los efectos de la CYC oral frente a placebo en base a la capacidad vital forzada (FVC), la disnea y la calidad de vida, demostrando la superioridad de la primera. En el ensayo Scleroderma Lung Study II compara CYC durante 1 año frente a MMF durante 2 años en este mismo perfil de pacientes (esclerodermia con afectación intersticial pulmonar), evaluaron la FVC, los hallazgos de la TACAR y la afectación cutánea. Las diferencias encontradas en estos ítems no fueron estadísticamente significativas. Por el contrario, sí lo fueron en lo relativo a tolerancia y toxicidad (a favor del MMF).

Continúan con el ensayo SEN-CIS (fase III) que compara nintedanib (NINT) frente a placebo en pacientes con esclerosis sistémica y afectación intersticial pulmonar (aunque estuvieran en tratamiento previo con MMF o metotrexate), encontrándose un menor descenso de la FVC en los pacientes con NINT (independientemente de que estuvieran tomando o no MMF). Por tanto, en este estudio apuntan como una posible combinación la asociación de MMF y NINT (aunque requeriría más estudios).

Los estudios faSScinate (fase II) y focuSSced (fase III) evalúan

la seguridad y eficacia de tocilizumab (TCZ) en pacientes con esclerodermia difusa activa en fase precoz (sin que esto implique afectación pulmonar leve), encontrando diferencias estadísticamente significativas a favor de TCZ en la FVC.

Por último, mencionan otros ensayos con rituximab (RTX) o abatacept con resultados prometedores sobre la FVC y, en el caso del RTX, también sobre las lesiones cutáneas; o el ensayo SCOT (fase II) en el que comparan CYC y el trasplante de células madre hematopoyéticas con resultados favorables para esta segunda terapia (sin embargo, los pequeños tamaños muestrales no permiten sacar conclusiones firmes).

Para finalizar, los autores proponen una estrategia para el manejo de los pacientes con esclerosis sistémica y afectación pulmonar intersticial basada en la evidencia científica, los ensayos comentados y su propia experiencia clínica. Ellos proponen que si la afectación intersticial es subclínica (asintomática, leve en la TACAR y con pruebas funcionales respiratorias normales o estables en el seguimiento) se deben valorar los factores de riesgo de progresión. Si es bajo, revisiones cada 6 meses; si es elevado, iniciar tratamiento con TCZ, MMF o CYC (por ese orden de preferencia). Si en el seguimiento (que se hará cada 6 meses) hay datos de progresión, al igual que en los pacientes cuya afectación intersticial no sea subclínica, se deben valorar las manifestaciones extrapulmonares. Si no hay datos de actividad extrapulmonar, proponen MMF, CYC o NINT (por orden de preferencia); de lo contrario, apuestan por MMF, TCZ, CYC o RTX (en ese orden). Si en el seguimiento de detectan nuevamente datos de progresión de la afectación intersticial, cambiar el fármaco, añadir MMF, TCZ, NINT o RTX o finalmente plantear trasplante de células madre hematopoyéticas o pulmonar.

Comentarios

En el artículo los autores hacen un repaso de algunos de los aspectos fundamentales de la enfermedad, como los factores de riesgo de progresión, algo sobre la patogenia, pruebas complementarias necesarias para su evaluación y seguimiento... y resumen de forma concisa los últimos ensayos con nuevas terapias. A este respecto, destacar la heterogeneidad de las poblaciones incluidas en los diferentes estudios (extensión de la afectación pulmonar, tiempo de evolución, actividad extrapulmonar, tratamientos previos...) que dificulta su interpretación y comparación. En cualquier caso, los resultados parecen esperanzadores, ampliando significativamente las opciones terapéuticas, tan limitadas hasta ahora, de una de las afectaciones más graves de la enfermedad.

Por último, insistir en que el esquema propuesto para el tratamiento y seguimiento de estos pacientes está basado en la experiencia de los autores y en estudios cuyos resultados aún deben ser consolidados, por lo que, aunque puede ser de gran utilidad, se debe aplicar con cautela.

¿QUÉ PASA CON LOS NUEVOS TRATAMIENTOS PARA EL CÁNCER EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES? LA INMUNOTERAPIA CON ANTI-PDL1 EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA

Marion Panhaleux 1, Olivier Espitia 2, Benjamin Terrier Eur J Cancer. 2022 Jan;160:134-139. doi: 10.1016/j.ejca.2021.10.018.

Los Inhibidores de los check points (ICI) mejoran la inmunidad de las células T contra las células tumorales y puede producir respuestas antitumorales duraderas, con un perfil de seguridad generalmente

favorable en comparación con la quimioterapia, pero puede generar eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario. Estos efectos adversos son más frecuentes en pacientes con enfermedades autoinmunes. Sin embargo, el perfil de seguridad y eficacia de los ICI en el cáncer de estos pacientes sigue siendo desconocido ya que este tipo de pacientes generalmente se excluye de los ensayos clínicos.

Se realiza un estudio observacional retrospectivo de seguridad en fase IV, en pacientes con esclerodermia que han tenido algún tumor y que han recibido este tipo de tratamiento.

Se encontraron diecisiete pacientes (diez mujeres y siete hombres) con mediana (RIQ) de edad de 59 (34-82). Los tumores que presentaban eran: pulmón de células no pequeñas (n = 13), carcinoma de cabeza y cuello (n=2), melanoma (n=1) y carcinoma colorrectal (n=1). El estadio TNM fue IV en 14 pacientes (82%). Los tratamientos anteriores contra el cáncer incluyeron quimioterapia (n = 6, 35%) o radioquimioterapia (n =6, 35%). Un paciente recibió irradiación pulmonar con intención curativa, seguido de inmunoterapia de consolidación (n=1, 6%). ICI fue el tratamiento anticancerígeno de primera línea en 5 (29%) pacientes. Quince pacientes recibieron un anticuerpo anti-PD1, nivolumab (n=8; 47 %) o pembrolizumab (n=7; 41 %), y dos pacientes (12%) fueron tratados con durvalumab.

Ocho pacientes tenían esclerodermia limitada y 9 difusa. La mayoría de los pacientes con esclerodermia tenían autoanticuerpos antinucleares positivos (n = 14, 82%), 7 con anti-Scl70, 3 con anticentrómero y 2 con anticuerpos anti-SSA positivos. Dos pacientes tenían anticuerpos anti-RNA pol III.

La mediana (rango) de tiempo entre el diagnóstico de SSc y el cáncer fue de 3,7 (0-30) años. Los síntomas de esclerodermia que habían presentado previo al tratamiento con ICI fueron el fenómeno

de Raynaud (n =14, 82%), esclerosis cutánea (n = 12, 71%), síntomas digestivos (n = 10, 59%), sintomatología articular (n = 5, 29%), enfermedad pulmonar intersticial (n = 5, 29%) e hipertensión pulmonar (n = 2, 12%). El tratamiento que habían recibido fueron corticosteroides (n=6, 35%), micofenolato de mofetilo (n = 4, 24 %), metotrexato (n =2, 12 %), leflunomida (n = 1, 6 %), ciclosporina (n = 1, 6 %), azatioprina (n = 3, 18 %) o ciclofosfamida (n = 2, 12 %).

En el momento de recibir los ICI no tenían datos de actividad de la esclerodermia.

Tras el tratamiento con ICI diez pacientes (59%) desarrollaron un efecto secundario. Fue grado I-II en nueve pacientes, 4 con nivolumab, tres con pembrolizumab y 2 con durvalumab. Fue grado III-IV en un paciente que recibió pembrolizumab (diabetes autoinmune). Los órganos afectados fueron los pulmones. (n = 2, 12 %), la piel (n = 2, 12 %), el tracto digestivo (n = 3, 18 %), el sistema musculoesquelético (n = 4, 24 %) y el endocrino (n = 3, 18%). Ninguno de los pacientes falleció a causa de los efectos secundarios. Los efectos secundarios se trataron con corticoides orales: un paciente recibió 10 mg/día de prednisona por artritis, y un paciente recibió 1 mg/kg/día de prednisona por artritis, fiebre y enfermedad pulmonar intersticial.

Con respecto a la respuesta al tratamiento con ICI ,siete pacientes (41%) experimentaron una respuesta antitumoral parcial, tres (18%) experimentaron enfermedad estable, y siete experimentaron progresión de la enfermedad (41%). La mediana de seguimiento de los pacientes después del inicio de la ICI fue de 12 (rango, 2-38) meses.

En cuanto a la esclerodermia, tras el tratamiento con ICI, cuatro de los 17 pacientes (24 %) tuvieron un brote. Entre estos cuatro pacientes, tres tenían esclerosis sistémica tipo difuso y sólo uno tenía una forma cutánea limitada

de la enfermedad. Dos experimentaron un empeoramiento de sus síntomas cutáneos preexistentes y uno presentó neumonitis, tras una duración de 10 meses de tratamiento con ICI. Un paciente tuvo un brote con crisis renal, sin haber recibido corticoides, después de seis infusiones de pembrolizumab, que requirió bolos intravenosos de ciclofosfamida. Un paciente tuvo una mejoría en los síntomas de su piel (6%). El resto de los pacientes (76%) estuvieron estables hasta el último control. En cuanto a la ICI involucrada, tres pacientes recibieron pembrolizumab, y un paciente recibió nivolumab. Los brotes de esclerodermia ocu-

rrieron en pacientes con todo tipo de autoanticuerpos (anti-ARN pol III, n = 2; anti-Scl70, n = 1; anticuerpos antinucleares sin especificidad, n = 1). Los dos pacientes con autoanticuerpos anti RNA pol III presentaron un significativo empeoramiento de sus síntomas de esclerodermia (grado III o IV) (uno fue la crisis renal de esclerodermia ya descrita y el otro presentó un empeoramiento de la puntuación cutánea de Rodnan, con úlceras digitales que requirieron prednisona y metotrexate).

Comentarios

Este artículo nos aporta algo más de luz sobre este tipo de tratamien-

to en enfermedades autoinmunes. Es obvio, como vemos en el artículo, que puede producirse exacerbación de su enfermedad autoinmune, con un riesgo del 24 % de reagudización de los síntomas, por lo que es importante que los pacientes estén sin actividad antes de recibirlo. Sin embargo la tasa de incidencia de efectos secundarios es similar a la de una población sin esclerodermia y la respuesta, del 41%, es bastante alta.

El estudio es pequeño, con tumores muy variados, aparte de que no hay una evaluación estandarizada de los pacientes. Por lo que hace falta estudios más extensos que vayan aportando más información.

VASCULITIS



José Luis Callejas Rubio

Manuela Moreno Higuera

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

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA INDICACIÓN DE PLASMAFÉRESIS Y LA DOSIS DE CORTICOIDES EN VASCULITIS ASOCIADA A ANCA

Zeng L, Walsh M, Guyatt GH, Siemieniuk RAC, Collister D, et al. BMJ. 2022;376:e064597.

Partiendo de la pregunta del papel de la plasmaféresis y la dosis óptima de corticoides en los primeros 6 meses en los pacientes con vasculitis asociada a ANCA (VAA), los autores elaboran una guía de práctica clínica utilizando un método GRA-

DE. Incluyen las últimas revisiones, metanálisis recientemente publicados y el modelo de predicción de riesgo para fallo renal. Este modelo estratifica a los pacientes en riesgo bajo de desarrollar enfermedad renal crónica terminal año (Cr < 2,26 mg/dL), riesgo bajo-moderado (Cr 2,6-3,39 mg/dL), riesgo moderado-alto (Cr 3,4-5,65 mg/dL) y riesgo alto (Cr > 5,65 mg/dL). Las probabilidades de cada grupo son < 2,5%, entre 2,5-7,5%, entre 7,5-25% y > 25%, respectivamente.

Las principales recomendaciones son:

a) Tratamiento inmunosupresor solo, más que añadir plasmaféresis, en pacientes con riesgo bajo o

bajo-moderado de desarrollar enfermedad renal crónica terminal, con o sin hemorragia pulmonar.

b) Plasmaféresis con inmunosupresión, más que sólo inmunosupresión, en pacientes con riesgo moderado-alto o alto, con o sin hemorragia pulmonar.

c) Tratamiento inmunosupresor sin plasmaféresis en pacientes con hemorragia pulmonar sin afectación renal.

d) Uso de regímenes con dosis reducida de corticoides, más que con dosis estándar, en los primeros 6 meses de tratamiento. Con esta pauta, la dosis acumulada es < 60% que la del grupo estándar. Esto es:

- 1ª semana: peso <50 kg: 50 mg/día; peso 50-75 kg: 60 mg/día; peso >75 kg: 75 mg/día
- 2ª semana: reducir la dosis al 50%.
- 3ª a 6ª semana: reducir 5 mg cada 2 semanas.
- 7ª a la 14ª semana: reducir 2,5 mg cada 2 semanas hasta llegar a 5 mg/día.

Comentarios

En la propia guía se postulan al final zonas de incertidumbre en el tratamiento de estos pacientes que tendrán que ser resueltas en un futuro como es mejorar la predicción de riesgo de enfermedad renal terminal, no sólo con la creatinina sérica sino con múltiples variables clínicas e histológicas, o cómo los pulsos de corticoides antes del tratamiento con la dosis reducida de corticoides son eficaces y seguros, o el riesgo de muerte o infecciones graves en pacientes con hemorragia pulmonar sin afectación renal, o el tratamiento en pacientes con ANCA y anti-membrana basal glomerular.

MAVRILIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

Cid MC, Unizony SH, Blockmans D, et al. KPL-301-C001
Ann Rheum Dis. 2022;
annrheumdis-2021-221865.

En la patogénesis de la arteritis de células gigantes (ACG) se ha implicado al factor estimulante de colonias granulocitos-macrófagos (GM-CSF). Mavrilimumab es un anticuerpo monoclonal G4 que bloquea la señalización del GM-CSF mediante la unión a la cadena alfa del receptor.

El estudio comentado es un ensayo en fase 2, doble ciego controlado con placebo, que incluyó a pacientes entre 50 y 85 años de edad con ACG de nuevo diagnóstico (n=35) o formas refractarias

(n=35), con enfermedad activa definida como 1 o más manifestaciones clínicas craneales o extracraneales más una elevación de la VSG > 30 mmHg o PCR > 1 mg/dL. El diagnóstico de ACG se basó en biopsia o hallazgos de vasculitis en pruebas de imagen (ecografía temporal, RM, angioTC o PET-TC).

El objetivo fue estudiar si mavrilimumab reduce el riesgo de brote de ACG comparado con placebo durante el descenso de corticoides en 26 semanas. Para ello se aleatorizó 3:2 a recibir mavrilimumab 150 mg o placebo subcutáneo semanal durante 26 semanas con corticoide en dosis decrecientes. Basalmente los pacientes tenían que estar en remisión con una dosis de corticoide entre 20-60 mg/día, definiéndose la remisión como ausencia de manifestaciones y VSG <20 mm o PCR <1 mg/dL. Ningún paciente recibió tocilizumab y en el grupo placebo solo 1 recibía metotrexate.

Durante el seguimiento, 21 pacientes tuvieron un brote, 8 (19%) en grupo mavrilimumab y 13 (46,4%) en el grupo placebo. El tiempo medio hasta el brote en el grupo placebo fue de 25,1 semanas mientras que la mediana del tiempo hasta el brote entre los receptores de mavrilimumab no se alcanzó dentro de las 26 semanas de seguimiento. Mavrilimumab redujo el riesgo de brote frente a placebo (HR, 0,38; 95% IC 0,15-0,92; p=0,026). La remisión sostenida a la semana 26 fue de 83,2% en el grupo de mavrilimumab y del 49,9% en el placebo (33,3% de diferencia; p=0,0038). Por subgrupos, en las ACG de reciente comienzo los brotes fueron del 12,5% en mavrilimumab y 36,4% en placebo (HR, 0,29; 95% IC 0,06-1,31); en las ACG recidivantes/refractarias los brotes fueron del 27,8% en mavrilimumab y 52,9% en placebo (HR, 0,43; 95% IC 0,14-1,30). Los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea, nasofaringitis y dolor de cuello. No hubo diferencias en el riesgo de infección (42,9% vs 35,7%).

Los autores concluyen que mavrilimumab con corticoides en dosis decrecientes en 26 semanas es superior a corticoides solo en reducir el riesgo de brotes y en mantenimiento de la remisión, tanto en ACG de reciente comienzo como en formas refractarias/recidivantes.

Comentarios

Se trata de un ensayo clínico que abre una nueva puerta para el tratamiento de las ACG. Bajo nuestro punto de vista la principal limitación del estudio es que ningún paciente recibía tratamiento con tocilizumab y sólo metotrexate. Sería interesante estudiar a esta población que es la que recibe el tratamiento convencional en la ACG.

NO ES ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES TODO LO QUE RELUCE

Ramon A, Greigert H, Ornetti P, et al. J Clin Med. 2022;11(3):495.

Se trata de una revisión muy interesante en el que se hace un estudio exhaustivo del diagnóstico diferencial de la arteritis de células gigantes (ACG) tanto es su fenotipo craneal como extracraneal, haciendo hincapié de forma práctica en los aspectos que nos pueden ayudar al diagnóstico y que se resumen en:

1. Aortitis infecciosa: se incluyen sífilis, tuberculosis y *Coxiella burnetii* como gérmenes más frecuentes, sin olvidar otros, incluso la infección por SARS-CoV-2 y su vacuna.
2. Enfermedad relacionada por IgG4: se caracteriza por periaortitis (20-36%) que afecta la aorta infrarrenal y la aortitis (8%) a nivel de la aorta torácica. En la mayoría de los casos (80%) asocia síntomas sistémicos por IgG4.
3. Enfermedad de Behçet: la afectación aórtica ocurre en 3-34% de los casos, principalmente en forma de aneurismas (70%) localizados sobre todo en aor-

ta abdominal (11%) y torácica (5%), sin la afectación difusa excepcional (3%).

4. Enfermedad de Erdheim-Chester: es una enfermedad multisistémica con afectación cardíaca, xantelasmas, lesiones osteoscleróticas en huesos largos, diabetes insípida, etc. con afectación aórtica en 40-60% de los casos en forma de infiltrado periaórtico que afecta sobretodo a aorta torácica y abdominal.
5. Latrogenia: sobretodo por inhibidores de los checkpoint y factores estimulantes de co-lonias granulocitos-monocitos.
6. Asociada a enfermedades sistémicas: se han descrito con artritis reumatoide, espondiloartritis, policondritis recidivante, sarcoidosis y lupus, entre otras.
7. Síndrome VEXAS (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic): nos parece muy interesante sospecharlo en pacientes con datos atípicos de ACG que presentan anomalías hematológicas (anemia macrocítica o síndrome mielodisplásico) que requieren altas dosis de corticoides, con o sin datos de solapamiento con policondritis o dermatosis neutrofílica.
8. Arteriosclerosis: es un gran dilema. El grado de captación y la distribución de las lesiones pueden ayudar en el diagnóstico diferencial.
9. Neoplasias: la asociación entre ACG y neoplasia se ha descrito entre 10-25% de los pacientes, con un riesgo relativo de 2,16 en los primeros 6 meses después del diagnóstico. Los tumores más relacionados son los sólidos (HR 1,2) y hematológicos.

Comentarios

Artículo para tener en la recámara cuando nos enfrentemos a un paciente con sospecha de ACG en la que las cosas no nos queden claras. De especial interés nos parece la relación con los síndromes VEXAS y Erdheim-Chester.

CRITERIOS CLASIFICATORIOS 2022 DE LA ACR/EULAR PARA LAS VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA

Ravi Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al. Rheum Dis. 2022;81(3):321-26.
 Ponte C, Suppiah R, Robson JC, et al. Ann Rheum Dis. 2022;81(3):309-14.
 Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. Ann Rheum Dis. 2022;81(3):309-14.

En estos artículos se presentan los criterios clasificatorios para las vasculitis asociadas a ANCA de la ACR/EULAR, validados para su uso en investigación clínica que reproducimos:

CRITERIOS CLASIFICATORIOS ACR/EULAR POLIANGÉITIS MICROSCÓPICA

Estos criterios deberían ser aplicados para clasificar un paciente como si tuviera una poliangeítis microscópica cuando se ha realizado un diagnóstico de vasculitis de pequeño-mediano vaso. Se deben descartar imitadores de vasculitis antes de aplicar los criterios clasificatorios.

CRITERIO CLÍNICO

Afectación nasal: secreción sanguinolenta, úlceras, costras, congestión, obstrucción o defecto septal/perforación	-3
---	----

CRITERIOS DE LABORATORIO, IMAGEN Y BIOPSIA

Positividad para pANCA o antiMPO	+6
Fibrosis o enfermedad pulmonar intersticial en imagen torácica	+3
Glomerulonefritis pauci-inmune en la biopsia	+3
Positividad para cANCA o antiPR3	-1
Eosinofilia sérica mayor o igual 1x10 ⁹ /L	-4

Suma la puntuación de los 6 ítems, si están presentes. Una puntuación mayor o igual a 5 es necesaria para clasificar como poliangeítis microscópica.

CRITERIOS CLASIFICATORIOS ACR/EULAR GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON POLIANGÉITIS

Estos criterios deberían ser aplicados para clasificar un paciente como si tuviera una granulomatosis eosinofílica con poliangeítis cuando se ha realizado un diagnóstico de vasculitis de pequeño-mediano vaso. Se deben descartar imitadores de vasculitis antes de aplicar los criterios clasificatorios.

CRITERIO CLÍNICO

Obstrucción de la vía aérea	+3
Pólipos nasales	+3
Mononeuritis múltiple	+1

CRITERIOS DE LABORATORIO, IMAGEN Y BIOPSIA

Eosinofilia sérica mayor o igual 1x10 ⁹ /L	+5
Biopsia con inflamación extravascular con predominio de eosinófilos	+3
Positividad para cANCA o antiPR3	-3
Hematuria	-1

Suma la puntuación de los 7 ítems, si están presentes. Una puntuación mayor o igual a 6 es necesaria para clasificar como granulomatosis eosinofílica con poliangeítis.

CRITERIOS CLASIFICATORIOS ACR/EULAR GRANULOMATOSIS CON POLIANGEÍTIS

Estos criterios deberían ser aplicados para clasificar un paciente como si tuviera una granulomatosis con poliangetitis cuando se ha realizado un diagnóstico de vasculitis de pequeño-mediano vaso. Se deben descartar imitadores de vasculitis antes de aplicar los criterios clasificatorios.

CRITERIO CLÍNICO

Afectación nasal: secreción sanguinolenta, úlceras, costras, congestión, obstrucción o defecto septal/perforación	+3
Afectación cartilaginosa (inflamación del cartílago nasal o auricular, voz ronca o estridor, afectación endobronquial o nariz en silla de montar)	+2
Hipoacusia neurosensorial o de conducción	+1

CRITERIOS DE LABORATORIO, IMAGEN Y BIOPSIA

Positividad para cANCA o antiPR3	+5
Nódulos pulmonares, masas o cavitación en imagen torácica	+2
Granuloma, inflamación granulomatosa extravascular, o células gigantes en la biopsia	+2
Inflamación, consolidación o derrame de los senos nasal/paranasal o mastoiditis en imagen	+1
Glomerulonefritis pauci-inmune en la biopsia	+1
Positividad para pANCA o antiMPO	-1
Eosinofilia sérica mayor o igual 1x10 ⁹ /L	-4

Suma la puntuación de los 10 ítems, si están presentes. Una puntuación mayor o igual a 5 es necesaria para clasificar como granulomatosis con poliangetitis.

Comentarios

Se trata de una ayuda más fácil para la clasificación de nuestros pacientes con VAA.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS



Juan González Moreno
Inés Losada López

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

FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR DE INICIO TARDÍO.

Aydin O et al. Intern Emerg Med 2022;
Jan 21 (Online ahead of print)

En aproximadamente el 90% de los pacientes con fiebre mediterránea familiar (FMF) el debut clínico ocurre antes de los 20 años, siendo

la media de edad de debut de 3-9 años. En ocasiones la clínica aparece después de los 40 años, siendo la clínica en estos pacientes más leve y con menos necesidad de colchicina.

En este trabajo los autores revisan retrospectivamente las historias clínicas de los 41 pacientes atendidos entre 2008 y 2017 en su centro, en Estambul, con FMF

de inicio tardío (>40 años) y los comparan con 82 controles (FMF de inicio precoz, < 20 años) seleccionados aleatoriamente.

Los pacientes con FMF de inicio tardío representaban un 2% de su cohorte de 2020 pacientes con FMF. Tanto el grupo de inicio tardío como de inicio precoz tenía el mismo porcentaje de mujeres (63%). La media de edad al inicio

de los síntomas fue de 44.7 (SD 4.86) en el grupo de inicio tardío y de 8.9 (SD 4.88) en el grupo de inicio precoz. Llama la atención que el retraso diagnóstico fue mayor en el segundo grupo (10 años aprox) que en el primero (5.6 años). En cuanto a la clínica, los síntomas fueron similares, siendo el síntoma más frecuente en ambos grupos el dolor abdominal. Sin embargo, la presencia de fiebre fue estadísticamente más frecuente en el grupo de inicio precoz (63.4% vs 81.7%). En cuanto a la genética cabe destacar que la presencia de mutaciones en el exon 2 fue más frecuente en el grupo de inicio tardío (52.6% vs 31.5%), mientras que las mutaciones en el gen M694V fueron más frecuentes en el grupo de inicio precoz (47.4% vs 68.5%). Finalmente, los pacientes de inicio tardío precisaron una dosis menor y una duración menor de colchicina que los pacientes de inicio precoz.

Por tanto, los autores nos muestran que en su cohorte, así como en la revisión de la literatura que realizan en la discusión, los pacientes con FMF de inicio tardío tienen una clínica más leve, con menor necesidad de tratamiento con colchicina y con una presentación atípica (menor porcentaje de fiebre). De acuerdo con estudios previos, las mutaciones del M694V están asociadas a una clínica más grave y de inicio más precoz, siendo otras mutaciones menos graves, y asociadas a un inicio más tardío (mutaciones del exon 2).

Comentarios

Este trabajo nos recuerda que tenemos que pensar en FMF en pacientes de >40 años, especialmente con antecedentes familiares de FMF, a pesar de tener una presentación atípica (afebril) con síntomas como dolor abdominal, elevación de reactantes de fase aguda, artralgias... de etiología no filiada.

IMPORTANCIA DE LA DETERMINACIÓN DE ACTIVIDAD ENZIMÁTICA EN EL DIAGNÓSTICO DEL DÉFICIT DE ADENOSINA DESAMINASA 2 (DADA2)

Abasti A, et al. Medicina Clínica 2022; S0023-7753(22)00044-6

El déficit de adenosina desaminasa 2 (DADA2) es una enfermedad autoinflamatoria monogénica autosómica recesiva. Está causada por mutaciones de tipo pérdida de función en el gen CECR1, localizado en el cromosoma 22q11.1.

Desde la descripción inicial de la enfermedad, el fenotipo se ha ampliado, dando lugar a cuadros clínicos muy variados, lo que dificulta su identificación.

El diagnóstico de DADA2 se basa en la presencia de genotipo compatible y/o una marcada reducción de la actividad enzimática de ADA2. Esta última está limitada a centros de referencia, pero es de gran utilidad sobre todo en los pacientes en los que se detectan variantes de significado incierto (VSI) o variantes patogénicas en un único alelo.

Es por ello que el objetivo de este estudio es revisar la utilidad de la determinación enzimática ADA2 en una serie de pacientes.

Se trata de un estudio retrospectivo multicéntrico en el que se incluyeron pacientes que tenían determinada la actividad enzimática ADA2 entre octubre de 2018 y noviembre de 2020. Se incluyeron pacientes del Complejo Hospitalario de Navarra, de la Mutua de Terrassa y del Hospital Sant Joan de Deu.

Los criterios para la determinación de la actividad enzimática fueron: presencia de fenotipo compatible con DADA2, detección de VSI en CECR1 y/o estudio de extensión a familiares de pacientes con DADA2.

La actividad enzimática se realizó en el laboratorio del Hospital

Sant Joan de Deu mediante un método espectrofotométrico según está descrito previamente.

Se incluyeron 20 pacientes.

A destacar de los resultados que en 13 pacientes la determinación se realizó por sospecha clínica, identificándose en 2 de ellos una VSI en CECR1 siendo la actividad enzimática la que permitió descartar la enfermedad. Además, en 3 de los 20 pacientes se confirmó el diagnóstico de DADA2 por la presencia de genotipo compatible y actividad enzimática reducida. Por último, uno de los familiares de primer grado estudiados en el contexto de segregación familiar portaba la misma variante patogénica que su hermana.

En esta serie de pacientes la determinación de la actividad enzimática permitió confirmar el diagnóstico de DADA2 en dos pacientes con genotipo compatible, identificar la presencia de enfermedad en un familiar de primer grado y descartar DADA2 en dos pacientes portadores de VSI en CECR1.

Comentarios

En el momento actual, dada la falta de acceso a la determinación de la actividad de ADA2, en la mayoría de centros se basa el diagnóstico en el estudio genético. Sin embargo, en los resultados de este estudio se puede observar la importancia de su determinación. Una mayor accesibilidad a esta técnica podría ayudar sobre todo a confirmar o a descartar el diagnóstico de la enfermedad en casos con VSI y en variantes patogénicas en un único alelo.

En un futuro se podría plantear su realización incluso antes de la realización del estudio genético, dado que se ha determinado que los pacientes con DADA2 presentan una actividad enzimática prácticamente indetectable, claramente diferenciable de los controles sanos y de los heterocigotos.

GENÉTICA



Adela Madrid Paredes
Ana María Márquez Ortiz

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

EL ANÁLISIS MULTIÓMICO Y EL APRENDIZAJE AUTOMÁTICO PREDICEN CON PRECISIÓN LA RESPUESTA CLÍNICA AL TRATAMIENTO CON ADALIMUMAB Y ETANERCEPT EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Weiyang Tao et al. *Arthritis & Rheumatology*. 2021 Feb 1;73(2):212–22.

La artritis reumatoide (AR) es un trastorno inflamatorio crónico y progresivo caracterizado por la aparición de sinovitis y destrucción articular severa que provoca dolor e incapacidad. Actualmente se utilizan diferentes fármacos modificadores de la enfermedad (FAMEs) que bloquean las dianas más relevantes del sistema inmunitario. Entre ellos se encuentran los fármacos biológicos anti-TNF, como adalimumab (ADA) y etanercept (ETN). Sin embargo, la respuesta a los tratamientos varía entre los pacientes y un porcentaje importante de ellos (~30%) no responde a los FAMEs biológicos de primera línea. En los últimos años, se han llevado a cabo estudios, principalmente genéticos, epigenéticos y transcriptómicos, para esclarecer los mecanismos moleculares responsables de esta inefectividad de los FAMEs en líquido sinovial y sangre total con resultados no concluyentes.

En un estudio publicado recientemente se utilizaron distintas aproximaciones -ómicas, específicamen-

te epigenómica y transcriptómica, en diferentes tipos celulares para identificar perfiles moleculares capaces de predecir la respuesta a ADA y ETN. Asimismo, se estudió si mediante modelos de aprendizaje automático (“machine learning”) se podría predecir qué pacientes van a responder y cuáles no antes del inicio del tratamiento con estos fármacos. Para ello, analizaron el perfil de expresión y metilación de ADN de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y particularmente, monocitos y linfocitos T CD4+, obtenidas de 80 pacientes con AR antes de iniciar tratamiento con ETN (n=38) y ADA (n=42) y evaluaron la respuesta, según criterios EULAR, a los 6 meses desde del inicio del tratamiento.

El análisis de expresión y metilación diferencial entre pacientes respondedores y no respondedores a ETN y permitió identificar importantes diferencias en la respuesta a ambos fármacos. En el análisis de PBMCs, se identificaron una gran cantidad de genes diferencialmente expresados entre respondedores y no respondedores para ambos tratamientos. En ambos casos, algunos de estos genes están involucrados en la unión de ADN y nucleótidos, específicamente RFX2, IRF8 y TAF1 en el caso de la cohorte de ADA, y FOXO4 y TAF11 en el caso de la cohorte de ETN. Además, el gen TRAF6, implicado en la señalización del receptor del TNF, también se encontró diferencialmente expresado entre respondedores y no respondedores en la cohorte de ETN. Sin

embargo, solo el 2% de los genes expresados diferencialmente solapaban entre ambos tratamientos. Por otro lado, el análisis del perfil de metilación del ADN también llevó a la identificación de una gran cantidad de posiciones diferencialmente metiladas asociadas con la respuesta a ETN y ADA. En este caso también se observaron importantes diferencias entre ambos fármacos. Concretamente, se encontró una alta tasa de hipermetilación en las posiciones diferencialmente metiladas de respondedores a ETN (76%) pero no a ADA (46%), lo que indica que la epigenética juega un papel importante en la respuesta a los dos tratamientos en PBMCs.

Cuando se llevó a cabo un análisis de expresión diferencial en linfocitos T CD4+ y monocitos, se identificaron numerosos genes diferencialmente expresados entre pacientes respondedores y no respondedores a ETN y ADA. Como ocurría en PBMCs, los genes diferencialmente asociados a la respuesta a ambos fármacos presentaban un solapamiento muy bajo. En este caso, los pacientes respondedores a ADA presentaban una mayor expresión de genes asociados con la vía de señalización del TNF con respecto a los no respondedores. En linfocitos T CD4+ pero no en monocitos, quizás debido a una firma de señalización del TNF molecular más clara asociada a las células T CD4+. Además, los linfocitos T CD4+ de pacientes respondedores a ETN mostraron genes sobre-expresados en la vía de señalización de FoxO y

genes con expresión disminuída en las vías de señalización de receptores tipo NOD y JAK/STAT.

Finalmente, con los resultados de metilación y expresión obtenidos en PBMCs, linfocitos T CD4+ y monocitos se desarrollaron diferentes modelos de “machine learning” para tratar de predecir la respuesta al tratamiento. Los distintos modelos analizados alcanzaron una precisión general mayor del 72% para todos los tipos celulares y fármacos. Sin embargo, los modelos basados en datos de expresión que presentaron una mayor precisión fueron aquellos en los que se utilizaron los genes diferencialmente expresados identificados en PBMCs, en el caso de adalimumab (AUC=85.9%), y los identificados en linfocitos T CD4+ para etanercept (AUC=79%). En el caso de la metilación, los mejores modelos fueron los basados en las posiciones diferencialmente metiladas identificadas en PBMCs para los 2 fármacos (adalimumab (AUC=84.7%) etanercept (AUC=88%). Además, utilizando los mejores modelos basados en datos de expresión y de metilación del ADN consiguieron predecir que aproximadamente el 30% de los pacientes no responderán a adalimumab o etanercept.

Comentarios

Los fármacos anti-TNF siguen considerándose la opción de elección en primera línea en pacientes que han presentado una respuesta inadecuada a FAMEs convencionales, pero todavía hay un porcentaje en torno al 30% de pacientes que no responden inicialmente a ellos.

Hasta hace relativamente poco tiempo, la mayoría de los trabajos dirigidos a la identificación de perfiles moleculares asociados a la respuesta a tratamiento evaluaban de forma independiente diferentes perfiles -ómicos. Sin embargo, en la actualidad, ya se están realizando estudios que tratan de integrar distintas capas de información -ómica, principalmente información epigenética y transcriptómica, de PBMCs y distintos tipos celulares

para poder llegar a una predicción más precisa de la respuesta a los fármacos (perfil multi-ómico).

Mediante técnicas de metilación y secuenciación de RNA los investigadores de este estudio demuestran que existen diferencias en el perfil de expresión y metilación entre los respondedores a etanercept y adalimumab tanto en PBMCs como en monocitos y linfocitos T CD4+. De esta forma, los diferentes patrones de metilación y expresión encontrados en este trabajo, los cuales muestran un solapamiento muy pequeño entre ambos tratamientos, sugieren que la respuesta a estos fármacos viene definida por diferentes firmas a nivel epigenético y transcriptómico. Por ello, se puede deducir un mecanismo de acción potencialmente diferente para etanercept y adalimumab, aunque ambos sean fármacos anti-TNF.

En cuanto a los modelos de “machine learning” desarrollados, se alcanzó una precisión mayor del 72% en todos los casos evaluados (perfiles de metilación y expresión de PBMCs, linfocitos T y monocitos). El modelo final realizado con los mejores modelos de expresión y metilación anteriormente mencionados consiguió discriminar al 30% de los pacientes que no responderían al tratamiento, lo que coincide con la tasa de ineffectividad inicial a los anti-TNF registrada en la práctica clínica. Sin embargo, el tamaño muestral de este estudio es reducido, y sería necesario incluir todos los tipos celulares, y todos los fármacos del arsenal terapéutico disponible, para poder conseguir un modelo de “machine learning” que nos permita seleccionar a priori el tratamiento individualizado más eficiente según el perfil molecular de cada paciente.

ENFERMEDAD DE BEHÇET



Gracia Cruz Caparrós

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

UN ESFUERZO Y UN MODELO PARA DAR UNIFORMIDAD A LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

Hatemi G, Meara A, Özgüler Y, et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Apr;74(4):691-699.

La enfermedad de Behçet (EB) es una vasculitis multisistémica que puede manifestarse con fenotipos clínicos de diferente implicación pronóstica y terapéutica según el órgano involucrado. Cada paciente de-

sarrolla a lo largo de su vida solo algunas de las manifestaciones de la enfermedad, manifestaciones que, además, no siempre se activarán de forma simultánea. Esta heterogeneidad entre pacientes dificulta el diseño de ensayos clínicos y la comparación de resultados entre ensayos, especialmente de aquellos dirigidos a evaluar tratamientos con distinta eficacia según el órgano afectado.

Este proyecto, desarrollado por el grupo de Hatemi y colaboradores, nació para definir un conjunto de dominios clínicos en la

EB basándose en la metodología OMERACT2.0 (Outcome Measures in Rheumatology), con el objetivo desarrollar y validar herramientas que permitan dar uniformidad a los ensayos clínicos sobre esta enfermedad.

El proyecto, integrado por varias etapas, comenzó con una revisión sistemática de la literatura para buscar qué dominios clínicos son tenidos en cuenta en los ensayos controlados aleatorizados, ensayos clínicos no aleatorizados, estudios de cohortes longitudinales o retrospectivos, series de casos, estudios de biomarcadores y estudios de asociación genética que incluían pacientes con EB. Interesaba analizar, no solo los dominios clínicos, sino también los instrumentos utilizados para medir resultados dentro de cada dominio. La información resultó sustancial-

mente variable entre estudios, y fue compartida y discutida en un foro multidisciplinar de expertos en la enfermedad. Consensuados los aspectos mas importantes, pusieron en marcha entrevistas cualitativas a pacientes y una encuesta a expertos de diferentes países y especialidades mediante un ejercicio Delphi.

El resultado final fue un conjunto básico de 5 dominios que se propone sean evaluados, obligatoriamente, en todos los ensayos dedicados a EB. Estos dominios son la actividad general de la enfermedad, la afectación de nuevos órganos, la calidad de vida, los eventos adversos y la muerte. Describen, además, 6 subdominios específicos para cada tipo de afectación de órganos o sistemas para usar, obligatoriamente, en ensayos que buscan evaluar de forma especí-

fica ese tipo de participación. Se trata del subdominio mucocutáneo (número y dolor de las lesiones), el ocular (agudeza visual, frecuencia de ataques oculares, gravedad ocular y fuga vascular); el vascular (lesiones vasculares, tromboflebitis superficial y síndrome posttrombótico), el sistema nervioso central (lesión del sistema nervioso central, función cognitiva y función neurológica), el gastrointestinal (actividad clínica gastrointestinal y actividad endoscópica) y, por último, el subdominio musculoesquelético (recuento de articulaciones sensibles y recuento de articulaciones inflamadas), Figura 1.

La definición de estos dominios y subdominios, concluyen los autores, proporciona una guía para diseñar ensayos clínicos futuros para la EB y mejorar la comparabilidad entre estudios, permitiendo rea-

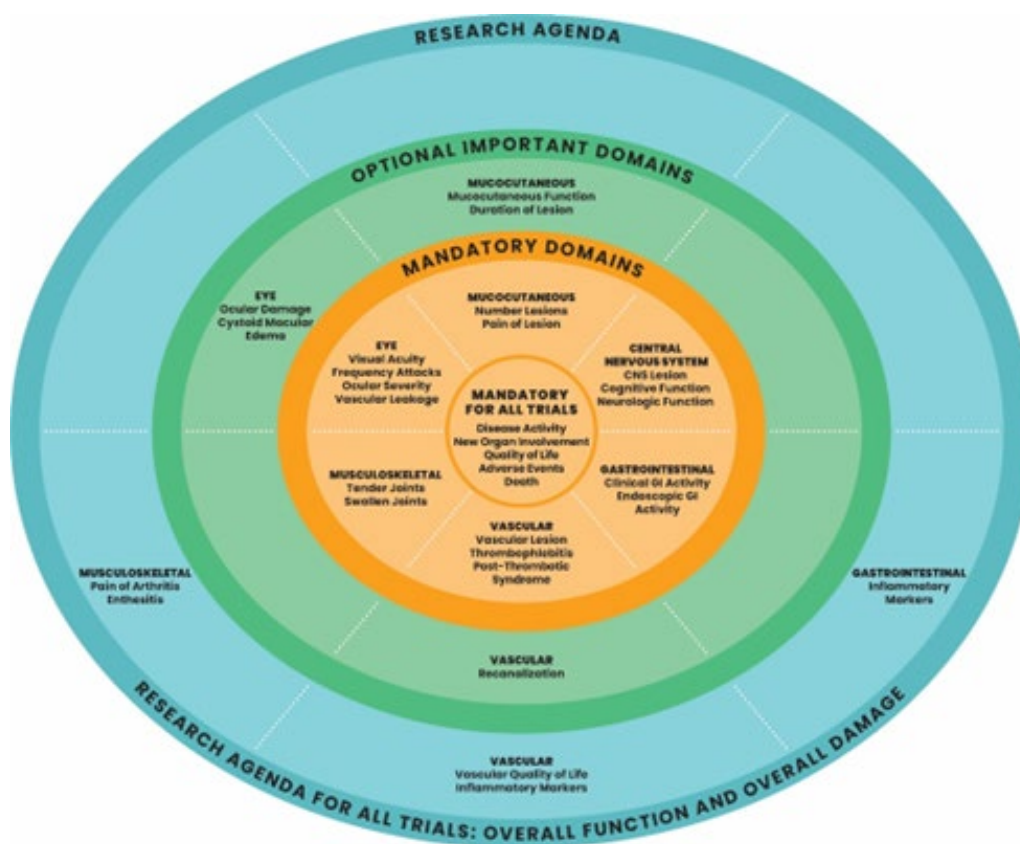


Figura 1. Conjunto básico de dominios para el estudio en ensayos clínicos del síndrome de Behçet. SNC = sistema nervioso central; GI = gastrointestinal.

lizar metanálisis con fortaleza de resultados. Tratándose, además, de una enfermedad multisistémica y tan heterogénea en su expresión, destacan la innovación que supone utilizar subdominios que buscan evaluar específicamente cada tipo de participación.

Comentarios

OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials), es el acrónimo de una red internacional iniciada en 1992 con el objetivo de mejorar la medición de resultados en reumatología. Su desarrollo a lo largo de los años y su aplicación en distintas enfermedades reumatológicas, como la artritis reumatoide, ha permitido estandarizar las herramientas de medida en los ensayos clínicos de cada enfermedad. Su aplicación en el Behçet tiene todo el sentido ya que permite, por un lado, evaluar el daño global de la enfermedad y, por otro, el daño por órganos, utilizando un mismo lenguaje y unas mismas herramientas de medida entre grupos de investigadores. Representa un esfuerzo y un modelo, especialmente interesante en los ensayos dedicados a evaluar la eficacia de los fármacos convencionales y biológicos en cada una de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

EN BUSCA DE EVIDENCIAS MÁS SÓLIDAS QUE RESPALDEN EL USO DE FÁRMACOS ANTI-TNF EN LA AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL DEL BEHÇET

Zhang M, Liu J, Liu T, et al. J Gastroenterol Hepatol. 2022 Apr;37(4):608-619.

La afectación gastrointestinal puede ser una complicación potencialmente mortal en la enfermedad de Behçet (EB) debido al desarrollo de úlceras, perforaciones y sangrado masivo. Comparte rasgos clínicos y endoscópicos con la enfermedad

Inflamatoria intestinal, de ahí que se utilicen regímenes terapéuticos muy similares, como 5-ASA, corticoides e inmunomoduladores. Sabemos que la tasa de remisión completa a la terapia convencional no es lo suficientemente buena (38-67%) y que la recaída a los 2 y 5 años entre los pacientes que fueron inicialmente respondedores se estima en un 25% y un 43-49%, respectivamente. Disponemos de alguna evidencia acumulada que sugiere la eficacia de los fármacos anti-TNF en el Behçet gastrointestinal refractario, pero su procedencia de estudios heterogéneos, de diseño retrospectivo y con un reducido tamaño de muestra, obliga a buscar fortalezas. Este grupo de investigadores de China presenta la primera revisión sistemática y metanálisis que evalúa la eficacia y seguridad de fármacos anti-TNF en la afectación gastrointestinal de la EB.

Revisan la literatura hasta febrero de 2021, y, tras las depuraciones oportunas, reclutan un total de 739 pacientes procedentes de 13 estudios sobre anti-TNF en la EB gastrointestinal, todos cohortes de un solo brazo. Excepto un estudio francés, todos son de procedencia asiática; 5 son estudios con infliximab, 3 con adalimumab, uno con etanercept y 4 estudios con más de un fármaco anti-TNF.

Evalúan, entre otros parámetros, la remisión clínica (definida como índice de actividad para la puntuación de EB intestinal < 20 o desaparición de los síntomas clínicos) y la remisión endoscópica (definida como la desaparición o cicatrización de las úlceras intestinales activas por endoscopia) a los 3, 6, 12 y 24 meses de tratamiento. También valoran la interrupción del tratamiento corticoideo y la tasa de efectos adversos.

Las proporciones agrupadas de remisión clínica recogidas a los 3, 6, 12 y 24 meses fueron del 61%, 51%, 57% y 38%, respectivamente. Las proporciones agrupadas de cicatrización de la mucosa a los 3, 6, 12 y 24 meses fueron del 66%,

82%, 65% y 69%, respectivamente. En el análisis de subgrupos los resultados fueron muy parecidos entre ambos anti-TNF. Los corticoides se suspendieron en el 65 % y el 30% de los pacientes en el mes 12 y 24, respectivamente.

Solo 7 estudios (5 con infliximab y 2 con adalimumab) informaron sobre efectos secundarios, encontrándose una incidencia global de los mismos del 22% para infliximab, y, para adalimumab, 30,7 y 28,7 eventos por 100 años-paciente. La mayoría fueron reacciones agudas o retardadas a la infusión e infecciones.

Los autores concluyen que, a falta de ensayos clínicos, este metanálisis respalda el uso de fármacos anti-TNF en la EB gastrointestinal refractaria a terapia convencional, dada su eficacia apreciable y su seguridad aceptable.

Comentarios

El primer problema que nos encontramos con el compromiso gastrointestinal de la EB es diagnosticarlo de forma correcta ya que comparte características clínicas (dolor abdominal y diarrea) y endoscópicas (úlceras mucosas) con la enfermedad inflamatoria intestinal y con la tuberculosis intestinal. La segunda dificultad es que, siendo una afectación infrecuente, no hay ensayos controlados que evalúen eficacia y seguridad de los distintos fármacos. Las guías EULAR de 2018 recomendaban la utilización de fármacos anti-TNF en casos refractarios y potencialmente graves, y lo hacían en base a estudios observacionales. Este metanálisis aporta fortaleza a la hora de tomar decisiones para rescatar pacientes no respondedores o con recidivas tras realizar terapia convencional con 5-ASA, corticoides y azatioprina en este tipo de manifestación. La procedencia asiática de casi todos los estudios que lo componen, obliga a interpretar con cautela los resultados, habida cuenta de las conocidas diferencias geográficas y étnicas de las manifestaciones de esta enfermedad.

ENFERMEDAD RELACIONADA CON IgG4



Cristina Borrachero Garro
Ignacio Martín Suárez

Unidad de Enfermedades Autoinmunes.
Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva

CLASIFICACIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA COLANGITIS ESCLEROSANTE RELACIONADA CON ENFERMEDAD POR IgG4

Itaru Naito and Takahiro Nakazawa, Gut
Liver 2022;16:28-36

La enfermedad por IgG4 es una enfermedad sistémica fibroinflamatoria, que se caracteriza por niveles elevados de IgG4 en suero e infiltración de plasmoblastos IgG4 en tejidos afectados en distintas localizaciones que incluye el páncreas, riñones, conductos biliares, glándulas salivales, retroperitoneo, senos nasales y órbita.

Comentamos este artículo recientemente publicado en el que se realiza una amplia revisión clínica de los nuevos criterios diagnósticos y de clasificación de la colangitis esclerosante asociada a IgG4 (IgG4-SC) publicados en 2020 que suponen una actualización de los últimos criterios propuestos para esta entidad en 2012, ambos elaborados por grupos japoneses.

La IgG4-SC es un tipo de colangitis de patogénesis desconocida que se asocia frecuentemente con pancreatitis autoinmune, considerándose globalmente como una enfermedad relacionada con la vía biliar. Los pacientes con IgG4-SC presentan estrechamiento de la vía biliar y engrosamiento homogéneo de sus paredes. Algunas

enfermedades neoplásicas como los colangiocarcinomas o el cáncer de páncreas o bien, de naturaleza inflamatoria, como la colangitis esclerosante primaria (PSC), pueden ser perfectos imitadores de la IgG4-SC presentando incluso colangiografías similares, por lo que a veces es muy difícil realizar el diagnóstico diferencial.

La enfermedad por IgG4 y sus imitadoras tienen diferentes tratamientos y diferentes evoluciones clínicas. Los pacientes con IgG4-SC responden bien al tratamiento con esteroides y tiene un curso favorable. La PSC, sin embargo, es una enfermedad progresiva que evoluciona a una cirrosis hepática y que tiene como único tratamiento en fases finales el trasplante hepático. El tratamiento del colangiocarcinoma y el cáncer de páncreas requieren cirugía o quimioterapia. Diferenciar estas enfermedades es importante para elegir el tratamiento adecuado. Sin embargo, el diagnóstico de la IgG4-SC puede ser complicado, especialmente en aquellos casos en los que no está asociado a pancreatitis autoinmune o bien, cuando se asocia a la misma, pero ésta se presenta de forma atípica. La clasificación y los criterios diagnósticos son útiles para diferenciarla de otras entidades "imitadoras".

La IgG4-SC puede clasificarse en 4 tipos y 2 subtipos, basándose en hallazgos colangiográficos según

las regiones biliares afectadas. Esta clasificación nos ayuda a realizar el diagnóstico diferencial de la IgG4-SC con otras entidades que pueden emularla. La pancreatitis autoinmune, además, es una variable clave para el diagnóstico de la IgG4-SC porque es frecuente encontrarla asociada reconociéndose en el 83-92% de los pacientes con IgG4-SC. Por tanto, esta asociación es útil para aumentar la precisión del diagnóstico de IgG4-SC.

En 2020, en Japón se realizó una revisión sobre los criterios diagnósticos para la enfermedad relacionada con IgG4 previamente propuestos en 2012, poniendo de manifiesto la importancia del resultado de los hallazgos colangiográficos, la presencia de pancreatitis autoinmune y la respuesta a esteroides, que no estaban considerados previamente. De esta forma, en la actualidad se incluyen 6 criterios para el diagnóstico de esta patología: el estrechamiento de los conductos biliares intra y/o extrahepáticos, el engrosamiento de la pared del conducto biliar (ambos criterios valorados con pruebas de imagen colangiográficas), los hallazgos serológicos (niveles de IgG4 >135 mg/dl), los hallazgos histopatológicos característicos (infiltración por linfoplasmas, fibrosis estoriforme y flebitis obliterante), la afectación de otros órganos (incidiendo en su asociación o no a pancreatitis autoinmune) y la

efectividad del tratamiento con esteroides. La clasificación colangiográfica se usa, además, para hacer un diagnóstico diferencial.

En la mayoría de los casos la IgG4-SC puede diagnosticarse en base a criterios clínicos diagnósticos, sin embargo, el diagnóstico de la IgG4-SC aislada o no asociada con pancreatitis autoinmune puede convertirse en un reto.

Comentarios

El artículo repasa ampliamente cada uno de los criterios diagnósticos de 2020 de la enferme-

dad relacionada con IgG4 y propone un algoritmo diagnóstico y de manejo para la presencia de estrechamiento del conducto biliar y engrosamiento de la pared en pacientes con elevación de los niveles de IgG4 en plasma. Además, tanto en los criterios de 2020 como en el algoritmo diagnóstico propuesto, se incluyen las nuevas técnicas diagnósticas de imagen de la vía biliar en especial a la ultrasonografía intraductal, que es la de mayor sensibilidad y especificidad para detectar el engrosamiento de la

pared ductal y sus características. El engrosamiento simétrico, circular y homogéneo es específico de la IgG4-SC lo que permite diferenciarla de otras entidades imitadoras.

La asociación de la IgG4-SC con la pancreatitis autoinmune, incorporada a los criterios diagnósticos de 2020 es útil para diferenciar la IgG4-SC de otras entidades que pueden emularla siendo el diagnóstico de la IgG4-SC aislada, sin pancreatitis autoinmune y sin otras manifestaciones clínicas, un verdadero reto.

EMBARAZO Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Milagros Cruz Martínez

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

PAPEL DEL COMPLEMENTO EN EL CURSO DEL EMBARAZO EN DIFERENTES ENFERMEDADES INMUNOMEDIADAS

Cavalli S, Lonati PA, Gerosa M, et al.
Front. Pharmacol. (2022); 13:841785.
doi: 10.3389/fphar.2022.841785

Este artículo de revisión, recoge como se comporta el sistema del complemento en las diferentes patologías reumáticas y sistémicas. Se analiza también los dife-

rentes estudios al respecto en embarazadas con estas patologías y su repercusión, además de las ya conocidas en el lupus eritematoso sistémico y en el síndrome antifosfolípido.

El embarazo en mujeres con patologías reumáticas y/o sistémicas sigue presentando un mayor número de complicaciones que en mujeres embarazadas sin estas patologías. ¿Y si hubiera un biomarcador que identificara si estas gestantes van a tener un mayor riesgo de complicaciones de modo precoz?

El papel del complemento del complemento es crítico desde las primeras etapas de embarazo, ya en la fase previa a la implantación. Los factores del complemento C3b y CD46 facilitan las interacciones espermatozoide-ovocitos. Los embriones en su etapa de cuatro u ocho células ya pueden sintetizar complemento y reguladores para limitar su activación.

Fisiológicamente, los niveles plasmáticos de proteínas del complemento aumentan durante el curso de la gestación. Así, las embarazadas a las 36-37 sema-

nas presentan niveles elevados de C4, C4d, C3a, sC5b-9, C3, C9 y factor H en comparación con mujeres no embarazadas

Esta regulación adecuada de la activación del complemento debe mantenerse hasta el parto. De hecho, alteraciones de esta regulación, se han visto implicadas en complicaciones como aborto recurrente (hipocomplementemia), eclampsia (activación del complemento después de isquemia placentaria podría inducir hipertensión y afectar el crecimiento fetal) y parto prematuro (la activación del sistema de complemento antes de las 20 semanas de gestación de forma independiente predice parto prematuro espontáneo). Por otra parte, es conocido su influencia en la patogénesis de diferentes enfermedades reumáticas.

¿Podría ser el sistema del complemento el biomarcador que nos sirviera para estratificar el riesgo en mujeres embarazadas con estas patologías? ¿Puede ayudarnos a establecer diagnósticos diferenciales?

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

La valoración del complemento puede ayudarnos a discriminar entre nefritis y preeclampsia en mujeres embarazadas con LES que presentan proteinuria de nueva aparición. Así, los niveles séricos de C3 y C4 aumentan en las gestantes con preeclampsia, mientras que los brotes de la enfermedad se caracterizan clásicamente por consumo de C3 y C4 y aumento de Ac anti-dsDNA.

ARTRITIS REUMATOIDE (AR)

En esta enfermedad, los estudios sugieren que la vía clásica del sistema del complemento, es el que contribuye al daño tisular.

La actividad de la enfermedad durante el embarazo tiende a estabilizarse o incluso mejorar, gracias a la inmunomodulación relacionada con el embarazo.

Hay un único estudio realizado en mujeres embarazadas que analiza la asociación de MBL (vía de lecitina del complemento) con la actividad de la enfermedad y el resultado obstétrico. Existe un papel dual de MBL en la patogenia de la AR: por un lado, la MBL puede desempeñar un papel proinflamatorio activando el sistema del complemento y, por otro lado, la MBL podría ejercer un efecto antiinflamatorio eliminando los complejos inmunes patogénicos agalactosil-IgG.

En embarazadas con AR, los niveles de agalactosil IgG disminuyeron durante el embarazo, y por lo tanto, la galactosilación aumentó simultáneamente con la mejora de actividad de la enfermedad de la AR. A pesar de estas premisas, los autores no aseguran asociación entre los grupos de genotipo MBL y los cambios en la actividad de la enfermedad de AR o cambios en la galactosilación de IgG durante el embarazo y en el puerperio. Los grupos de genotipo MBL no estaban relacionados con los resultados del embarazo

ARTRITIS PSORIÁSICA

Es la artropatía inflamatoria que presentan las mayores tasas de morbimortalidad cardiovascular, con una prevalencia de síndrome metabólico del 40%. Se cree que el síndrome metabólico afecta el riesgo cardiovascular principalmente a través de la resistencia a la insulina, siendo los niveles de C3 la única variable predictora de resistencia a la insulina.

De hecho, se ha demostrado una estrecha interacción entre C3, resistencia a la insulina y actividad de la artritis psoriásica.

No hay estudios que analicen el complemento en el embarazo, no podemos saber si estos resultados son extrapolables.

SÍNDROME DE SJÖGREN

Los niveles bajos de complemento, en particular C4, han sido

identificados como un predictor del desarrollo de linfoma, junto con otras variables clínicas: parotidomegalia crónica, adenopatías, púrpura, linfopenia, crioglobulinemia. En pacientes con síndrome seco, los niveles bajos de C4 son predictores (6 veces más posibilidad) de progresión a un síndrome de Sjögren definitivo.

Los niveles séricos bajos de C3 y C4 se han identificado como un factor pronóstico, permitiendo identificar a los pacientes con riesgo de manifestaciones y de mortalidad.

Los niveles bajos de C3, junto con hipoalbuminemia y anemia, se han asociado con afectación renal.

Las mujeres con síndrome de Sjögren suelen tener embarazos exitosos, aunque con una mayor tasa de parto prematuro y menor peso al nacer neonatal. No hay estudios valorando si pudieran estar relacionados con alteraciones en el complemento.

ESCLEROSIS SISTÉMICA (SSc)

Según un metanálisis muy reciente que evalúa 16 estudios, los embarazos en mujeres con SSc se vieron afectados por una mayor riesgo de aborto espontáneo y una probabilidad 2,8 veces mayor de hipertensión en el embarazo. El parto por cesárea fue 2,3 veces más frecuente entre las mujeres con esclerosis sistémica en comparación con los controles. Hubo una mayor frecuencia de crecimiento intraútero retardado, partos prematuros y bajo peso al nacer.

La actividad de la enfermedad se mantuvo estable en la mayoría de las pacientes, y las manifestaciones vasculares periféricas tendían a mejorar.

El empeoramiento o manifestaciones nuevas de la enfermedad se describieron en el 14,3% de los casos durante la gestación y en un 10,5% en los 6 meses posteriores al parto.

Las embarazadas con crisis renal de esclerodermia previas e hipertensión arterial pulmonar tienen el mayor riesgo de complicaciones hemodinámicas graves debido a la capacidad reducida de las arteriolas pulmonares para adecuar el aumento de sangre volumen y gasto cardíaco que se produce durante el embarazo.

No hay estudios de los niveles de complemento en mujeres embarazadas con esta patología.

VASCULITIS SISTÉMICAS

Durante la edad reproductiva, las más frecuentes son las vasculitis asociadas con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), la arteritis de Takayasu y la enfermedad de Behçet.

Con respecto a las vasculitis asociadas a ANCA, los niveles bajos de complemento se presentan entre el 4,2-20% y se relacionan con un peor pronóstico, especialmente a nivel renal por depósito de complemento en los riñones. Parece que es debida a la activación de la vía alternativa del complemento. Así, los niveles bajos de C3 y C4 pueden ser un biomarcador útil en esta enfermedad.

Las embarazadas con enfermedad activa durante la gestación tienen el mayor riesgo tanto de complicaciones maternas como obstétricas. Se produce una mayor tasa de parto pretérmino y de crecimiento intraútero retardado en comparación con la población obstétrica general. Presentan mayor tasa de recaída (entre las vasculitis sistémicas), lo más frecuente es que se produzcan brotes, generalmente no graves en el tercer trimestre, sobre todo si la enfermedad estaba activa en el momento de la concepción.

Sin embargo, no hay estudios sobre los niveles de complemento en estas vasculitis.

Las gestantes con arteritis de Takayasu, presentan como complicaciones más frecuentes hi-

pertensión grave, preeclampsia, asociada generalmente a crecimiento intraútero retardado.

El embarazo no parece influir en la actividad de la enfermedad, incluso, a veces, se atenúa la inflamación. Los brotes son raros.

No se ha evaluado el complemento en embarazadas con arteritis de Takayasu, aunque los niveles séricos de C3 y C1q podrían ser marcadores potenciales de la actividad.

Con respecto a la enfermedad de Behçet las mujeres embarazadas tienen un mayor riesgo de parto prematuro y de tromboembolismo venoso posparto.

La actividad de la enfermedad mejora en la mayoría de los casos, especialmente en mujeres tratadas con colchicina. Menos de la mitad de las gestantes experimentan una recaída de la enfermedad, las manifestaciones más comunes son la artritis, uveítis y en la piel.

No hay estudios que evalúen la relevancia del complemento en embarazadas con enfermedad de Behçet.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS (MII)

Según los diferentes estudios en embarazadas, el pronóstico fetal depende de la actividad de la enfermedad. Si la enfermedad está en remisión no existe un mayor riesgo de complicaciones fetales. Si la enfermedad está activa en el momento de la concepción, presentan una mayor incidencia de crecimiento intraútero retardado, prematuridad y pérdida fetal. Si la enfermedad está activa en el embarazo las complicaciones maternas más frecuentes son los trastornos hipertensivos como la preeclampsia y la eclampsia.

La tasa de brote de la enfermedad en el embarazo, en mujeres con MII de inicio en la infancia es muy alto (40%); sin embargo, si el inicio de la enfermedad es en la edad adulta, los brotes princi-

palmente se producen en el posparto. Si es durante el embarazo cuando aparece la enfermedad se han descritos malos resultados fetales.

Hasta la fecha, no hay estudios sobre niveles de complemento en mujeres embarazadas con MII.

Comentarios

La activación del complemento está indudablemente implicada en bastantes enfermedades reumáticas y sistémicas.

Por otra parte, en el embarazo los niveles del complemento varían a lo largo de la gestación.

Estos hechos hacen difícil planear estudios de los niveles de complemento en embarazadas con estas patológicas, porque habría que valorar cómo se comporta el sistema del complemento en estas patologías y como varía fisiológicamente en el embarazo.

Las patologías más estudiadas con respecto al embarazo y los niveles complemento, son el LES y el síndrome antifosfolípido, aunque aún no hay una evidencia clara de sus efectos clínicos, se consideran que los niveles bajos de C3 y C4 como marcador pronóstico de resultado obstétrico desfavorable.

Es necesario profundizar en el sistema del complemento durante el embarazo en mujeres con estas patologías, donde se monitoree los niveles de complemento, para valorar si podrían convertirse los diferentes componentes del complemento en biomarcadores pronósticos.

En estos momentos ya existen biomarcadores angiogénicos que nos permiten valorar el riesgo de preeclampsia en el embarazo, quizás los niveles de complemento puedan convertirse en otro biomarcador que de modo precoz nos estratifique el riesgo de complicaciones en estas patologías y se podrían incluir junto con todos los screening que se realizan en el primer trimestre de embarazo.

ARTRITIS REUMATOIDE



Manuel Tenorio Martín

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

LA INFLAMACIÓN ARTICULAR TIENDE A RECURRIR EN LAS MISMAS ARTICULACIONES DURANTE EL CURSO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Sascha L Heckert, Sytske Anne Bergstra, Xanthe M E Matthijssen et al. Ann Rheum Dis. 2022 Feb; 81(2):169-174.

El objetivo de estudio fue investigar si la inflamación articular local reaparece en las mismas articulaciones con el tiempo en pacientes con artritis reumatoide (AR) que reciben un tratamiento específico.

Se estudiaron pacientes con AR recién diagnosticada que participaron en el estudio de "estrategias de tratamiento" (BeSt) de Behandel-Strategieën (n = 508) fueron seguidos durante una mediana de 10 años, de 2000 a 2010, mientras recibían un tratamiento dirigido para una actividad inflamatoria con una puntuación (DAS) $\leq 2,4$. Cada 3 meses se evaluaron 68 articulaciones para detectar la presencia de tumefacción. Valoraron si la inflamación articular local inicial era predictiva de la inflamación en la misma articulación durante el seguimiento, mediante un modelo de regresión logística de efectos mixtos multinivel. Se realizó una prueba de permutación para evaluar si la hinchazón de la articulación se predecía mejor por

la hinchazón de referencia de la propia articulación que por la hinchazón de referencia de otras articulaciones seleccionadas al azar.

En el 46 % de las articulaciones que estaban hinchadas al inicio del estudio, la inflamación articular volvió a aparecer al menos una vez durante el seguimiento. La inflamación articular al inicio se asoció de forma estadísticamente significativa con la inflamación en la misma articulación durante el seguimiento (OR 2,37, IC del 95%: 2,30 a 2,43, $p < 0,001$), y también específicamente con la inflamación recurrente en la misma articulación (OR 1,73, IC del 95 %: 1,37 a 1,59, $p < 0,001$). La inflamación articular local se predijo mejor mediante la inflamación inicial de esa articulación en particular que mediante la inflamación inicial de otras articulaciones ($p < 0,001$).

En conclusión, la inflamación articular tiende a reaparecer localmente en las articulaciones hinchadas al inicio de la AR. Esto sugiere que los factores locales influyen en la manifestación de la inflamación articular a lo largo del tiempo.

Comentarios

Puede entenderse como curioso que sean las mismas articulaciones previamente inflamadas las que vuelvan a inflamarse en el

curso de la artritis reumatoide, a pesar del tratamiento. Pero igualmente sugiere que hay factores locales que predisponen para la inflamación articular a lo largo del curso de la AR. Entre estos se le dedica actualmente estudio especial a la microarquitectura ósea y a la fisiopatología articular, de lo que hablaremos en próximas reseñas. Este artículo ha sido reseñado por el Dr. Román Iborra en la sesión Lo mejor del Año del XLVIII Congreso de la SER.

RECOMENDACIONES SER (DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA) SOBRE LA GESTIÓN DE RIESGO (VÍRICO) DEL TRATAMIENTO CON FAMES BIOLÓGICOS O FAMES DIRIGIDOS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Grupo de Trabajo del documento de Recomendaciones SER sobre la gestión del riesgo en AR. Primer Panelista: Alejandro Balsa Criado. Congreso XLVII de la SER. Granada Mayo-2022

Estas recomendaciones de riesgo vírico se refieren a hepatitis B, herpes zoster y papiloma humano:

- En pacientes con artritis reumatoide que vayan a iniciar tratamiento con FAME biológico o FAME dirigido se recomienda pedir su status serológico de la hepatitis B.
- En pacientes AR con patrón de portador inactivo o curación funcional por VHB se puede utilizar anti-TNF alfa, tocilizumab, tofacitinib o baricitinib.
- En pacientes AR con patrón de portador inactivo o curación funcional por VHB se sugiere evitar rituximab y, aunque la evidencia disponible es insuficiente, el grupo elaborador sugiere evitar también abatacept).
- En pacientes AR con patrón de portador inactivo o curación funcional por VHB tratados con FAME biológicos o dirigidos, en los que no se haya dado profilaxis para la reactivación viral, es necesario monitorizar las enzimas hepáticas cada 3 meses.
- En pacientes con hepatitis crónica por VHB se recomienda valorar el inicio de profilaxis de reactivación (junto con hepatólogo) antes de iniciar el tratamiento biológico.
- En pacientes con artritis reumatoide que vayan a iniciar tratamiento con FAME biológico o FAME dirigido se recomienda hacer una evaluación del riesgo de reactivación de infección por herpes zoster como son: no estar vacunados, mayor de 50 años, toma de glucocorticoides >7,5 mg/día.
- En pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con fármacos modificadores, ya sean clásicos, biológicos o dirigidos, no se recomienda la administración de la vacuna con virus atenuados, por el riesgo de re-

activación del virus debido a la inmunosupresión.

- En pacientes con artritis reumatoide que van a iniciar tratamiento con FAME dirigidos se recomienda la vacunación con vacuna recombinante.
- En pacientes con artritis reumatoide que van a iniciar tratamiento con FAME biológico se recomienda valorar la necesidad de vacunación según el tratamiento indicado y la presencia de otros factores de riesgo como la edad, el tratamiento y la dosis de glucocorticoides, el antecedente de herpes zoster previo o la presencia de comorbilidades importantes
- En pacientes con artritis reumatoide se deben seguir las recomendaciones de vacunación del Virus del Papiloma Humano (VPH) indicadas en población general, esto es:
 1. Se recomienda vacunación universal para niñas idealmente a los 12 años de edad.
 2. En pacientes mayores de edad con tratamiento excisional de cérvix y/o síndrome de WHIM (verrugas, hipogamaglobulinemia, infecciones y síndrome de mielocatexis), así como en menores de 26 años en situación de prostitución, infección por VIH y hombres que practican sexo con hombres.

Comentarios

Siguiendo la línea de emitir directrices para ayudar en la gestión de situaciones de riesgo, la SER ha prescrito estas para la concurrencia con alguna de estas tres infecciones víricas de relativa frecuencia en momentos en que la artritis precise tratamiento FAME biológico o dirigido.

TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE PRECLÍNICA. ¿REALIDAD O FICCIÓN?

Alperi López, Mercedes: Ponencia en el XLVIII Congreso de la Sociedad Española de Reumatología. Granada Mayo-2022.

Hasta ahora se han llevado a cabo diferentes iniciativas en forma de ensayos clínicos para valorar la eficacia de diferentes fármacos para la preartritis reumatoide:

- TREAT EARLIER: Empleo de metilprednisolona y metotrexato durante 12 meses.
- STAPRA: Uso de Atorvastatina durante tres años.
- APPIRA: Utilización de Abatacept durante doce meses.
- StopRA: Toma de Hidroxicloroquina durante 12 meses
- PRAIRI: Empleo de Rituximab en dosis única.
- ARIAA: Uso de Abatacept durante 6 meses.

Las conclusiones generales de estas iniciativas se resumen en:

- El tratamiento en fase preclínica de la artritis reumatoide (AR) preclínica abre una nueva ventana de oportunidad terapéutica con el objetivo de evitar su desarrollo en individuos de riesgo.
- Se precisan métodos precisos de estratificación del riesgo de progresión a AR para desarrollar estrategias preventivas.
- En la actualidad no existe evidencia de que comenzar el tratamiento en esa fase evite el advenimiento de la enfermedad.

Comentarios

En esta ocasión, me ha parecido apropiado basarme en una ponencia que contempla los seis trabajos realizados sobre esta temática y resume adecuadamente la situación actual del tratamiento de la preartritis reumatoide.

COVID-19 Y ENFERMEDADES AUTOIMNUNES



María del Mar Ayala Gutiérrez

Enrique de Ramón Garrido

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Regional Universitario de Málaga

DEFINICIÓN DE CASO CLÍNICO DE LA CONDICIÓN POST-COVID MEDIANTE CONSENSO DELPHI

Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al, on behalf of the WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. *Lancet Infect Dis* 2021;22:E102-E107

Los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 y afectados por la COVID-19, cursara ésta en su fase aguda con o sin sintomatología, pueden presentar secuelas post-infección. Esta situación que tiene diferentes denominaciones, incluidas “long COVID” o “long-haul COVID”, ha sido listada en el sistema de clasificación ICD-10 como condición post-COVID desde septiembre de 2020, y tiene expresión e impacto variables. Con el objetivo de caracterizar esta condición post-COVID, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha promovido un trabajo de estandarización para definir la enfermedad con vistas a poder aclarar sus aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos. En un proceso desarrollado con metodología Delphi, se solicitó la colaboración de un panel internacional de 265 pacientes, clínicos, investigadores y personal de la OMS, para llegar a su definición por consenso. Se incluyeron 14 dominios y 45 ítemes, que se evaluaron

en dos rondas del proceso Delphi, para llegar a la definición final consensuada de los casos en adultos: la condición post-COVID-19 ocurre en sujetos con historia previa de infección, probable o confirmada por el SARS-CoV-2, habitualmente 3 meses después de su inicio, con síntomas que se mantienen al menos durante 2 meses, y que no pueden explicarse por otro diagnóstico alternativo. Los síntomas más comunes son, aunque no se limitan a éstos, astenia, dificultad para respirar y disfunción cognitiva, y tienen en general impacto negativo en el funcionamiento de la vida diaria. Estos síntomas pueden ser de nueva aparición, tras la recuperación de la fase aguda inicial de la infección, o persistir desde entonces. También pueden fluctuar o reaparecer después de un tiempo. En la infancia puede necesitarse una definición diferente. Los autores concluyen que, aunque esta definición de consenso puede cambiar conforme se disponga de más información sobre la situación, este marco de trabajo común puede ser el fundamento para desarrollar futuros estudios epidemiológicos, de factores de riesgo, de características clínicas y aspectos terapéuticos.

Comentarios

La identificación correcta de las enfermedades y sus característi-

cas es un paso fundamental para conocer su etiología, curso clínico, diagnóstico, y establecer su adecuado tratamiento. El carácter multisistémico y la complejidad, en general, de todas las EEAA, hace que pueda ser una tarea difícil. Los síntomas y signos de las EEAA son muy variados y compartidos, y los pacientes tienen una historia natural diversa y cambiante, de forma que puede pasar mucho tiempo antes de que se desarrollen todas las manifestaciones de la enfermedad y ésta se presente con la suficiente claridad como para asegurar su identificación, sabiendo además que algunas de sus características no van a aparecer nunca (*Ann Rheum Dis* 2019;78:1151). El fenómeno desarrollo de síntomas persistentes tras enfermedades infecciosas está bien establecido; se han descrito síndromes post-infecciosos tras infecciones por virus de Epstein-Barr, Oeste del Nilo, Zika, Chikununga, SARS y Borrelia spp. Pueden suponer astenia persistente, sueño no reparador, náuseas, cefaleas y disfunción cognitiva, entre otros síntomas (*Brain Behav Immun* 2019;80:551). Esta misma situación se reproduce en el caso de la infección por el SARS-CoV-2. Aunque conocemos su etiología inicial, el virus, no sabemos

cuál es su frecuencia ni cuáles sus mecanismos fisiopatológicos; se han atribuido al PASC entre 150 y 200 síntomas diferentes (Nat Med 2021;27:601) (eClinicalMedicine 2021;38:101019); solo ahora empezamos a aclarar su curso clínico y desde luego no hay tratamiento disponible en la actualidad. Por eso, un paso fundamental que debe darse, como han hecho los autores de esta publicación, es definir con claridad las características de los casos con síntomas persistentes tras la fase aguda de la infección por el SARS-CoV-2.

FENOTIPOS DE SENSIBILIZACIÓN CENTRAL EN EL PASC (POST ACUTE SEQUELAE OF SARS-COV-2 INFECTION). DEFINIENDO EL SÍNDROME POST-COVID.

Bierle D, Aakre Ch A, Grach SL, et al. J Prim Care Community Health 2021;12:1-8

Los autores de este estudio desarrollan e implementan criterios para la descripción del síndrome post-COVID, basándose en el análisis de pacientes atendidos en la Mayo Clinic de Rochester, entre noviembre de 2019 y agosto de 2020. Se incluyeron 465 pacientes con una historia de COVID-19 que se identificaron mediante la revisión de sus historiales médicos. En este proceso de revisión, un panel de expertos en fibromialgia, síndrome de taquicardia postural ortostática y síndrome de ashenia crónica, siguiendo el método DELPHI, identificó 42 (9%) casos con síntomas de sensibilización central (SC) persistentes tras la resolución de la fase aguda de su COVID-19, que podían ser catalogados en este caso como síndrome Post-COVID. Las pruebas de COVID fueron positivas en 15 pacientes (35.7%), negativas en otros 15 (35.7%) y no estaban dis-

ponibles en 12 pacientes (28.6%); la edad media fue de 46.2 años. Los síntomas más frecuentes fueron dolor (90%), astenia (74%), disnea (43%) e intolerancia ortostática (38%). Mediante un Método Delphi modificado, utilizando las características de una muestra inicial de 14 pacientes, un panel de expertos en trastornos de SC desarrollaron una guía de criterios clínicos para el diagnóstico. Posteriormente se aplicaron estos criterios para la identificación de 28 casos adicionales con sospecha de PoCoS. Utilizando un sistema de dos revisores para analizar el grado de acuerdo en el uso de los criterios, los 28 pacientes se clasificaron como probables o posibles casos de PoCoS. El acuerdo inter-evaluador fue alto, con una puntuación alfa de Cohen de 0.88.

Comentarios

Este estudio, remitido para su publicación de mayo de 2021, pretende caracterizar un subgrupo de pacientes con manifestaciones clínicas que se mantienen o reaparecen tras el periodo agudo de la infección por el SARS-CoV-2, algunos de los cuales presentaban síntomas de SC. El dolor crónico se mantiene, en parte, por la sensibilización central, un fenómeno de plasticidad sináptica y aumento de la respuesta neuronal en las vías centrales del dolor tras las agresiones dolorosas; parece que la SC también deriva de neuroinflamación en el sistema nervioso central y periférico central. Por otra parte, citoquinas y quimiocinas son potentes neuromoduladores y juegan un papel suficiente en la inducción de hiperalgesia y alodinia (Anesthesiology 2018;129:343). Aunque el estudio que se presenta tiene muy pequeño tamaño muestral y los pacientes se han autoseleccionado para su participación, con información no recogida directamente de ellos, el cuadro podría tener interés y caracterizar un subgrupo de pacientes con COVID persistente.

ESTUDIO LONGITUDINAL DE LOS RESULTADOS DE SALUD EN SUPERVIVIENTES DOS AÑOS DESPUÉS DE SU ALTA HOSPITALARIA POR COVID-19

Huang L, Li X, Zhang H, et al. Lancet Respir Med 2022; May 11, 202

El objetivo de este estudio fue caracterizar el curso evolutivo de los supervivientes, a los dos años de su ingreso hospitalario por la COVID-19, con diferente nivel de gravedad. Se llevó a cabo un seguimiento a bidireccional de una cohorte de individuos que sobrevivieron a su ingreso hospitalario por la COVID-19 y que fueron dados de alta del hospital Jin Yin-tan (Wuhan, China) entre el 7 de enero y el 29 de mayo de 2020, lo que corresponde a la primera ola de la pandemia. Se midieron los resultados de salud a los 6 meses (16 de junio a 3 de septiembre de 2020), 12 meses (16 de diciembre de 2020 a 7 de febrero de 2021), y 2 años (16 de noviembre de 2021 a 10 de enero de 2022) tras el comienzo de los síntomas mediante el test de marcha de 6 minutos (6MWD), análisis de laboratorio y una serie de cuestionarios sobre síntomas, salud mental, calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), reincorporación a la vida laboral y utilización de recursos sanitarios tras el alta hospitalaria. En un subgrupo de supervivientes de la COVID-19 se hicieron pruebas de función e imagen pulmonares en cada visita. Para evaluar la situación de recuperación de estos pacientes a los dos años, se incluyó en el estudio un grupo de controles, apareados por edad, sexo y comorbilidades, que no habían padecido la COVID-19. Como objetivo primario se consideraron los síntomas, una escala de disnea (modified British Medical Research Council [mMRC]), CVRS, 6MWD y reincorporación al trabajo. Los síntomas, la escala de disnea mMRC y la CVRS también se midieron en el grupo control. Se dieron de alta

del hospital Jin Yin-tan 2.469 pacientes con COVID-19 entre el 7 de enero y el 29 de mayo de 2020, de los que 1.192 supervivientes completaron las evaluaciones en las tres visitas de seguimiento y fueron incluidos en el análisis final, de los que 1.119 (94%) acudieron a una entrevista personal 2 años después de su infección. La mediana de edad al alta hospitalaria fue de 57.0 años (48.0–65.0) y 551 (46%) eran mujeres. La mediana de seguimiento tras el comienzo de los síntomas fue de 185.0 días (RIQ 175.0–197.0) para la visita de 6 meses, 349.0 días (337.0–360.0) para la de los 12 meses, y 685.0 días (675.0–698.0) para la de 2 años. La proporción de supervivientes de la COVID-19 con al menos un síntoma secuela fue disminuyendo de forma significativa desde 777 (68%) de los 1.149 a los 6 meses a 650 (55%) de 1.190 a los 2 años ($p < 0.0001$), siendo la astenia y la debilidad muscular los síntomas más frecuentes. La proporción de supervivientes COVID-19 con una puntuación en la escala mMRC de al menos 1 fue de 168 (14%) a los 2 años, significativamente inferior que los 288 (26%) a los 6 meses ($p < 0.0001$). La CVRS continuó mejorando en casi todos los pacientes, especialmente en lo referente a la ansiedad y la depresión: la proporción individuos con síntomas de ansiedad o depresión disminuyó, desde 256 (23%) a los 6 meses a 143 (12%) a los 2 años ($p < 0.0001$). La proporción de sujetos con una prueba de 6MWD menor del límite inferior de la normalidad disminuyó de forma continua en el conjunto de supervivientes de la COVID-19, así como en los tres subgrupos con diferente gravedad inicial de su enfermedad. 438 (89%) de 494 supervivientes de la COVID-19 se habían reincorporado a su trabajo habitual a los 2 años. Los casos supervivientes con síntomas “long COVID” a los 2 años tenían menor CVRS, peor capacidad de esfuerzo, más alteraciones de su salud mental y mayor utilización de los servicios sanitarios tras su alta que los

supervivientes sin síntomas “long COVID”. A los 2 años, los supervivientes de la COVID-19 todavía tenían más frecuencia de síntomas y más problemas de dolor o incomodidad/malestar, así como ansiedad y depresión, que los controles. Además, los supervivientes que habían recibido soporte respiratorio de alto nivel durante su hospitalización, tenían más deterioro de la difusión pulmonar (43 [65%] de 66 vs 24 [36%] de 66, $p = 0.0009$), reducción del volumen residual (41 [62%] vs 13 [20%], $p < 0.0001$), y la capacidad pulmonar total (26 [39%] vs 4 [6%], $p < 0.0001$) que los controles. Los autores concluyen que, con independencia de la gravedad inicial de la enfermedad, los supervivientes de la COVID-19 tuvieron mejoría de su salud física y mental a lo largo del tiempo, con vuelta al trabajo para la mayoría de ellos en los 2 años siguientes. No obstante, la carga de secuelas de síntomas se mantuvo bastante alta. Es decir, los supervivientes de la COVID-19, tienen un marcado peor estado de salud que la población general pasados 2 años de su infección, lo que indica que hay una urgente necesidad de explorar la patogénesis del proceso “long COVID” y desarrollar intervenciones efectivas para reducir el riesgo de dicha complicación.

Comentarios

Este es el primer estudio que describe, pasados 2 años desde el inicio de la infección por el SARS-CoV-2, la situación sanitaria de los pacientes que fueron hospitalizados por la COVID-19, reconocida desde el principio como una enfermedad multisistémica con un amplio espectro de manifestaciones; además, muy pronto se pudo observar que, tras los primeros días o semanas del periodo agudo, con independencia de su gravedad, los pacientes seguían teniendo problemas de salud y fueron ellos mismos quienes llamaron la atención sobre su circunstancia (Nat Med 2021;27:601). Este estudio de cohortes tiene alta calidad metodológica, no solo por el tiempo de seguimiento, sino por la inclu-

sión de un grupo control de comparación, apareado por edad, sexo y comorbilidades, así como por las diferentes pruebas que se utilizaron para establecer la posible afectación de los órganos y sistemas implicados en el curso evolutivo de la COVID-19. Se concluye del estudio que los pacientes con problemas tras la fase aguda inicial, tienen peor salud física y psíquica que la población general, pero su situación va mejorando con el paso del tiempo.

TRATAMIENTO CON MARAVIROC Y PRAVASTATINA CENTRDO SOBRE EL EJE MONOCÍTICO-ENDOTELIAL-PLAQUETARIO PARA EL TRATAMIENTO DEL LONG COVID/POST-ACUTE SEQUELAE OF COVID (PASC)

Patterson B, Yogendra R, Osgood E, et al. DOI:<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1344323/v1>

Los autores de esta publicación, que todavía no está evaluada por iguales, plantean que los fármacos dirigidos frente a receptores de monocitos CD16+, CCR5 y receptores de fractalquinas (CX3CR1), como el antagonista CCR5, maraviroc, junto con la pravastatina, podrían corregir la desregulación inmune observada en el PASC en el eje monocítico-endotelial-plaquetario, que en su opinión es central en la etiología del complejo de síntomas que caracterizan las secuelas post-agudas de la COVID-19 (PASC). Se han atribuido al PASC unos 200 síntomas diferentes (eClinicalMedicine. 2021;38:101019). Utilizando cinco escalas clínicas validadas (NYHA, MRC dyspnoea, COMPASS-31, modified Rankin, Fatigue Severity Score) midieron la respuesta a estos tratamientos de 18 participantes. Observaron me-

oría clínica significativa a las 6-12 semanas con una combinación de maraviroc 300mg oral/12 horas y pravastatina, 10 mg/24 horas. Se observó disminución de las puntuaciones de los síntomas subjetivos neurológicos ($p=0.002$), autonómicos ($p<0.0001$), respiratorios ($p=0.0153$), cardíacos ($p=0.002$) y de la astenia ($p<0.0001$), se correlacionaron de forma significativa con descensos de los marcadores vasculares sCD40L and VEGF. En opinión de los autores, esta información abre la puerta para plantear un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble-ciego para investigar el beneficio que puede tener este tratamiento en los pacientes.

Comentarios

La fisiopatología subyacente al PASC no se conoce, pero el reciente descubrimiento de la persistencia de la subunidad proteica S1 del SARS-CoV-2 en monocitos CD16+, hasta 15 meses después del inicio de la infección, supone un argumento para investigar esta línea de trabajo. Los monocitos CD16+, que expresan los receptores CCR5 y CX3CR1, juegan un papel en la homeostasis vascular y la vigilancia inmune endotelial. PASC/long COVID, es una complicación multisistémica de la infección por el SARS-CoV-2 que, por el momento, no dispone de tratamiento, por lo que supone un problema para los millones de pacientes que se han infectado. Tanto la epidemiología como el curso clínico de esta entidad están pendientes de aclarar. Como se comenta posteriormente en otra de las revisiones que se incluyen en este número de Cuadernos de Autoinmunidad, la importancia del problema desde el punto de vista de salud pública es enorme. El desarrollo de fármacos u otras intervenciones que alivien la situación debe ser prioritario para las autoridades sanitarias. Por el momento, no se dispone de un tratamiento específico, aunque esta línea de trabajo parece interesante.

EFECTO PROTECTOR DE UNA CUARTA DOSIS DE LA VACUNA BNT162B2, EN MAYORES DE 60 AÑOS, FRENTE A LA INFECCIÓN Y SU GRAVEDAD POR OMICRON

Bar-On YM, Goldberg y, Mandel M, et al. *N Engl J Med*. 2022 Apr 5. Doi: 10.1056/NEJMoa2201570. Online ahead of print.

Los autores de esta publicación obtuvieron la información de la base de datos del Ministerio de Salud de Israel. Eligieron 1.252.331 personas mayores de 60 años que habían sido elegibles para recibir la cuarta dosis de la vacuna de la variante del SARS-CoV-2 B.1.1.529 (ómicron), predominante desde el 10 de enero al 2 de marzo. Se estimaron las tasas de infección, confirmada y grave, de la COVID-19 en función del tiempo, tras 8 días de haber recibido la cuarta dosis (grupo de cuarta dosis), comparado con las personas que habían recibido solo tres dosis (grupo de tres dosis) y con personas que habían recibido una cuarta dosis de 3 a 7 días antes (grupo de control interno). Para la estimación de las tasas se utilizó la regresión quasi-Poisson, con ajustes por edad, sexo, grupo demográfico y fecha del calendario, lo que trata de controlar estos factores confundentes, pero no necesariamente resuelve la cuestión de las posibles diferencias en la forma de comportarse de quienes fueron, frente a quienes no fueron vacunados. El número de casos de COVID-19 grave por 100.000 personas/día, sin ajustes, fue de 1.5 en el agregado de los grupos de cuatro dosis, 3.9 en el grupo de tres dosis, y 4.2 en el grupo de control interno. En el análisis estadístico, las tasas ajustadas de la COVID-19 grave, a la cuarta semana de recibir la cuarta dosis de vacuna, fue 3.5 (IC95%, 2.7-4.6) veces menor que en el grupo de tres dosis y 2.3 (IC95%, 1.7-3.3) veces menor que en el grupo de control interno. La

protección frente a la enfermedad grave se mantuvo durante las 6 semanas siguientes a la recepción de la cuarta dosis. El número de casos de infección confirmada por 100.000 personas/día, sin ajustes, fue de 177 en el agregado de grupos de cuatro dosis, 361 en el grupo de tres dosis y 388 en el grupo de control interno. En el análisis estadístico ajustado la tasa de infección a la cuarta semana tras la cuarta dosis fue menor que en el grupo de tres dosis con un factor de 2.0 (IC95%, 1.9-2.1) y menor que en el grupo de control interno por un factor de 1.8 (IC95%, 1.7-1.9). No obstante, esta protección desapareció en las últimas semanas. Los autores concluyen que las tasas confirmadas de infección SARS-CoV-2 y de la COVID-19 grave, son menores tras una cuarta dosis de la vacuna BNT162b2 que tras solo una tercera dosis. Esta protección frente a la infección es de corta duración, mientras que la protección frente a la enfermedad grave se mantiene durante este periodo del estudio.

Comentarios

El SARS-CoV-2 presenta altas tasas de mutación (*Bull World Health Organ* 2020;98:495) (*Nat Microbiol* 2020;5:1403), pero este estudio que comentamos nos indica que, aunque las variantes que van surgiendo sean genéticamente diferentes, como sucede con la ómicron con respecto a la cepa ancestral del SARS-CoV-2 contra la que se diseñó la vacuna BNT162b2, una dosis complementaria de esta vacunación puede proteger a corto plazo, unas cuatro semanas, frente a la frecuencia y gravedad de la COVID-19 debida a la variante ómicron, comparado con la pauta de solo tres dosis de vacuna administradas al menos cuatro meses antes. No obstante, aunque la protección frente a la gravedad se mantiene en el tiempo, hasta las 6 semanas, no sería igual para el caso de la frecuencia, que se reduce a las 8 semanas de su aplicación.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS NO CLASIFICATORIAS EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO SERONEGATIVO PODRÍAN PREDECIR RECURRENCIA TROMBÓTICA Y NECESIDAD DE ANTICOAGULACIÓN PRECOZ Y PROLONGADA

da Rosa GP, Bernardo Sousa Pinto B, Ferreira E, et al. *Arthritis Research & Therapy*. 2022;24(9):1-10. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02702-9>.

El síndrome antifosfolípido seronegativo (SAF-SN) se define como la presencia de manifestaciones clínicas incluidas en los criterios de clasificación de SAF de Sydney (manifestaciones clasificatorias, MC), como son los eventos trombóticos y la morbilidad obstétrica característica, y otras manifestaciones no clasificatorias (MnC), como enfermedad valvular, hemorragia alveolar, trombocitopenia, anemia hemolítica, úlceras cutáneas, livedo reticularis o disfunción cognitiva; en ausencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) clasificatorios -AAF-c- (anticardiolipina, aCL; antibeta-2 glicoproteína I, aβ2GPI; y anticoagulante lúpico, AL).

Los autores de este estudio señalan que el impacto de estas MnC en la evolución del SAF está

por determinar, así como la relevancia de una sola determinación positiva de AAF en pacientes con MC de SAF. Por ello, realizaron un análisis retrospectivo de pacientes evaluados en dos hospitales europeos entre 2005 y 2020, divididos en tres grupos: 1. SAF-SN (n = 82): con MC y MnC junto a seronegatividad de AAF-c. 2. MC-SP (n = 88): pacientes con clínica clasificatoria y una determinación positiva de AAF no confirmada con posterioridad (SP: single positive). 3. Grupo control (n = 185): con MC pero no MnC y con negatividad persistente de AAF.

En relación con los resultados, el grupo SAF-SN mostró una mayor recurrencia de trombosis que el grupo control (HR 3,8, IC del 95%: 2,2-6,5, $p < 0,001$), incluso al ajustar por la presencia de trombofilia hereditaria, lupus eritematoso sistémico y tratamiento hormonal anticonceptivo. No se observó relación entre ninguna de manifestaciones no clasificatorias en particular y la recurrencia. En el grupo MC-SP existió una tendencia a una mayor recidiva de la trombosis respecto a los controles, que sin embargo no alcanzó significación estadística. El uso de antagonistas de la vitamina K (AVK) y la anticoagulación indefinida se observaron más frecuentemente en los grupos 1 y 2 frente a los controles. No se registraron diferencias en la morbilidad obstétrica entre los tres grupos.

Comentarios

Los autores concluyen que los pacientes con SAF seronegativo, es decir, con manifestaciones clínicas clasificatorias y no clasificatorias del síndrome, pero con negatividad persistente de los tres anticuerpos antifosfolípidos clásicos, presentan una mayor recurrencia de trombosis. Probablemente por esta razón, son pacientes que con frecuencia se encuentran anticoagulados y, además, mantienen la anticoagulación de un modo más prolongado. El carácter retrospectivo y la limitación del número de pacientes y de eventos pudo hacer más compleja en el grupo MC-SP (clínica clasificatoria y serología única positiva no confirmada) la explicación de una mayor frecuencia de anticoagulación en presencia de una mayor (pero no estadísticamente significativa) recurrencia trombótica. La interpretación de estos resultados estuvo limitada, en opinión de sus autores, por el hecho de que los pacientes no tenían un diagnóstico definido o definitivo, y el manejo terapéutico en estos casos depende del criterio del médico responsable o del consenso del grupo de trabajo en un centro determinado. En todo caso, la importancia de este estudio es que permite sugerir que los pacientes con SAF seronegativo podrían requerir un tratamiento anticoagulante precoz y prolongado, mientras que el hallazgo

de una determinación aislada de anticuerpos antifosfolípidos no indicaría, en ausencia de confirmación, que existe un mayor riesgo de recidiva trombótica.

Un estudio reciente de una cohorte francesa llega a similares conclusiones (Alexis F, Guédon AF, Catano J, et al. Non-criteria manifestations in primary antiphospholipid syndrome: a French multicenter retrospective cohort study. *Arthritis Research & Therapy*. 2022;24(33):1-8. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02726-9>). En el mismo, el objetivo fue describir la prevalencia y las características de las manifestaciones no incluidas en los criterios de clasificación de Sydney (manifestaciones no clasificatorias, MnC) de pacientes con SAF primario (SAF-p) y determinar su valor pronóstico.

Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte multicéntrico que incluyó a 179 pacientes diagnosticados con SAF-p entre 2012 y 2019. De ellos, un 24% presentaron al menos una MnC durante el seguimiento (grupo MnC, n = 43): citopenias autoinmunes (17 = 40%), endocarditis de Libman-Sacks (5 = 12%), nefropatía asociada a SAF (4 = 9%), livedo reticularis (8 = 19%) y manifestaciones neurológicas (12 = 28%). En comparación con el grupo SAF-p sin manifestaciones no clasificatorias (grupo MC = 136), el grupo MnC presentó una mayor prevalencia de trombosis arterial (24 = 56% vs 48 = 35%, p = 0,027) y de preeclampsia (6 = 14% vs 4 = 3%, p = 0,02). La prevalencia de triple positividad fue significativamente mayor en pacientes del grupo MnC (20 = 48% vs a 25 = 20% en el grupo MC, p = 0,001). Los pacientes con SAF-p y MnC fueron tratados con mayor frecuencia con antagonistas de la vitamina K y/o antiagregantes y las recaídas trombóticas fueron más frecuentes (20 = 59% vs 33 = 40%, p = 0,018) en el análisis bivariado, si

bien en el análisis de supervivencia la recurrencia trombótica no fue significativamente diferente entre los dos grupos (HR en 1,34 [0,67; 2,68], p = 0,40).

Los autores concluyen, de modo similar al primer trabajo que hemos comentado de da Rosa et al, que es importante tener en cuenta la presencia de las características clínicas no incluidas en los criterios de Sydney, ya que están asociadas con perfiles clínicos particulares, con un mayor riesgo de recurrencias trombóticas y de necesidad de terapia con antiagregantes o antivitaminas K.

LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS NO CLASIFICATORIOS OPTIMIZAN EL DIAGNÓSTICO DE SAF Y PREDICEN EL RIESGO TROMBÓTICO

Hu Ch, Li S, Xie Z, et al. *Frontiers in Immunology*. 2021;2; article 741369. doi: 10.3389/fimmu.2021.741369

En la práctica clínica no es infrecuente encontrar pacientes con manifestaciones clínicas sugestivas de un SAF que son persistentemente negativos en las pruebas de laboratorio que detectan anticardiolipina (aCL), anticoagulante lúpico (AL) y antibeta-2-glicoproteína I (ab2-GP-I). Para estos casos se ha acuñado el término SAF seronegativo (SAF-SN), como venimos señalando en este número de la revista y en otros precedentes. En este sentido, aunque el diagnóstico (la clasificación en sentido estricto) del SAF se basa en la detección de estos anticuerpos, se han descrito otros anticuerpos en pacientes con clínica característica de SAF que están dirigidos contra diferentes fosfolípidos o cofactores de proteínas, tales como

protrombina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina/protrombina, anexina V o el complejo vimentina/cardioplipina. Sin embargo, el principal inconveniente es que no forman parte de las pruebas de cribado debido a la ausencia de técnicas estandarizadas para medir estos anticuerpos en la mayoría de laboratorios de los centros clínicos asistenciales.

Cada vez existe mayor evidencia y consenso sobre el hecho de que, aunque los anticuerpos antifosfolípidos específicos o clasificatorios (AAF-c, Sydney) han sido útiles a lo largo de las últimas décadas, desde la descripción inicial del síndrome hacia 1983, se requieren nuevos biomarcadores para aumentar su poder diagnóstico y predictivo del riesgo trombótico y obstétrico.

En este primer estudio que comentamos a continuación, el objetivo fue explorar el valor de varios AAF no clasificatorios (AAF-nc) en una cohorte china de 312 sujetos, de los cuales 100 estaban diagnosticados de SAF primario (SAF-p), 51 de SAF secundario (SAF-s) a LES, un grupo de 71 pacientes con LES y otro grupo, finalmente, de 90 sujetos o controles sanos (Co). Se determinaron los siguientes AAF: anticardiolipina (aCL) IgG/IgM/IgA, anti-b2-glicoproteína I (ab2GPI) IgG/IgM/IgA, anticuerpos antifosfatidilserina/protrombina (aPS/PT) IgG/IgM y anticuerpos anti-anexina A (aAnxV) IgG/IgM.

Del total de pacientes con SAF (primario o asociado a LES), el 30% y el 7% fueron positivos para aCL o ab2GPI IgA, respectivamente, mientras que el 39% y el 24% lo fueron para aAnxV o aPS/PT. Los anticuerpos aCL IgA y aAnxV IgM fueron de ayuda para identificar a pacientes con SAF y negatividad de anticuerpos clasificatorios, mientras que la positividad de IgG aPS/PT se relacionó con el desarrollo de accidentes cerebrovasculares.

Comentarios

Los autores concluyen que la detección de aCL IgA, ab2GPI IgA, aAnxV IgG/M y aPS/PT IgG/M constituyen biomarcadores que proporciona un valor adicional en el diagnóstico de SAF, y además serían de ayuda para predecir el riesgo trombotico de los pacientes con SAF en la práctica clínica. En otro reciente trabajo (Khogeer H, Altahan S, Alrehaily A; et al. The Diagnostic Value of New Additional Antiphospholipid Antibodies in Antiphospholipid Syndrome. *Observational Study Ann Clin Lab Sci.* 2021 Jul;51(4):552-556) se estudiaron, en pacientes con criterios clínicos de SAF, otros anticuerpos a los tres clásicos clasificatorios: antifosfatidilserina (aPS), antiprotrombina (aPT) y antianexina A5 (aAA5). Los autores observaron que los anti-PS fueron los más prevalentes en comparación con los aPT y aAA5, tanto en los casos de SAF confirmados por presencia de AAF-c (85%) como en los pacientes con SAF seronegativo (15%). Nosotros habíamos obtenido previamente unos resultados superponibles estudiando a 175 pacientes con sospecha de SAF, de los que 107 cumplían criterios clínicos y serológicos de la clasificación de Sydney (SAF seropositivo, SAF-SP) y 68 tenían manifestaciones clínicas sugestivas de SAF pero con serología negativa en al menos dos ocasiones (SAF-SN) (Zohoury N, Bertolaccini ML, Rodríguez-García JL; et al. Closing the Serological Gap in the Antiphospholipid Syndrome: The Value of “Non-criteria” Antiphospholipid Antibodies *J Rheumatol* 2017;44:1597-602; doi:10.3899/jrheum.170044). Estudiamos 11 AAF (clasificatorios y no clasificatorios) y encontramos que el 37% de pacientes con SAF-SN y el 83% con SAF-SN presentaron positividad de al menos uno de los AAF-nc, siendo los más prevalentes entre estos los anticuerpos antifosfatidilserina/protrombina (aPS/PT).

Por último, además del interés que puede tener incorporar nuevos AAF para aumentar la rentabilidad diagnóstica de pacientes con sospecha clínica de SAF en el contexto de ausencia persistente de AAF-c, la incorporación de técnicas de detección de estos anticuerpos, como es el caso de la cromatografía de capa fina, puede implementar el rendimiento y positividad de estos “nuevos” autoanticuerpos. En este sentido, en un reciente trabajo sobre el valor de esta técnica en pacientes con SAF seronegativo (Truglia S, Mancuso S, Capozzi A; et al. 'Non-criteria antiphospholipid antibodies': bridging the gap between seropositive and seronegative antiphospholipid syndrome *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(2):826-833. doi: 10.1093/rheumatology/keab414) la cromatografía de capa fina aumentó significativamente la positividad de anticuerpos anticardiolipina (aCL) en pacientes seronegativos por ELISA y, además, el 52% de estos pacientes tenían por ELISA anticuerpos anticardiolipina/vimentina (aCL/Vim) y un 17% aPS/PT, y los pacientes con doble positividad aCL y aCL/Vim presentaron una mayor incidencia de eventos tromboticos y obstétricos.

Como conclusión, existe suficiente carga de evidencia sobre el hecho de que se debe contemplar la posibilidad de la presencia de un SAF cuando existen datos clínicos que apoyan este diagnóstico, a pesar de la negatividad de los AAF incluidos en los criterios vigentes de clasificación del síndrome, y que el seguimiento de estos pacientes y el adecuado tratamiento antitrombotico pueden prevenir la recurrencia de la trombosis y mejorar el pronóstico materno-fetal. En este sentido, existe en la actualidad una iniciativa en marcha, internacional y multidisciplinaria, respaldada conjuntamente por el American College of Rheumatology y la European Alliance of Associations for Rheumatology, para desarrollar nuevos criterios de clasificación que permitan iden-

tificar pacientes con alta probabilidad de presentar un SAF (Barbhैया M, Zuily S, Ahmadzadeh Y; et al. Development of a New International Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria Phase I/II Report: Generation and Reduction of Candidate Criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Oct;73(10):1490-1501. doi: 10.1002/acr.24520). Esta iniciativa persigue aplicar un enfoque basado en la evidencia y el consenso para identificar criterios candidatos y desarrollar una organización jerárquica de criterios o dominios clínicos y de laboratorio. Durante la fase I, el comité directivo de criterios de clasificación utilizó revisiones sistemáticas de la literatura y encuestas a científicos internacionales expertos en SAF para generar una lista de datos clínicos y de laboratorio relacionados con el síndrome. En la fase II se revisó la literatura, se administraron encuestas y se formaron subcomités siguiendo la técnica Delphi. En la fase I se generaron 64 criterios candidatos potenciales organizados en 10 dominios clínicos y de laboratorio. Los métodos posteriores de reducción de ítems dieron como resultado 27 criterios candidatos, organizados jerárquicamente en 6 dominios (laboratorio, macrovascular, microvascular, obstétrico, cardíaco y hematológico) para la clasificación del SAF.

En definitiva, es de esperar que, transcurridos más de 15 años desde el consenso de Sydney sobre los criterios clasificatorios del SAF, esta actualización internacional a la que nos acabamos de referir pueda permitir, mediante la incorporación de nuevos criterios clínicos y, de modo particular, de otros autoanticuerpos (entre ellos quizás los antifosfatidilserina/protrombina), una optimización de la estrategia diagnóstica y terapéutica del síndrome antifosfolípido, una entidad clínica tan prevalente en la población general como poliédrica en su presentación y manifestaciones clínicas.

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.

¿HAY ALGUNOS DATOS QUE PERMITAN PREDECIR EL DESARROLLO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LUPUS, EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO?

Pan Y, Sun Y, He L. *Int J Rheum Dis* 2022; 25:76-82. doi: 10.1111/1756-185X.14251.

El objetivo de este trabajo, llevado a cabo sobre población china, es investigar, retrospectivamente, posibles factores predictivos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) en 408 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Se definió como HAP la obtención de 2 valores consecutivos de presión arterial pulmonar (PAP) sistólica \geq 40 mmHg por ecocardiografía. Se valoraron las características demográficas, síntomas clínicos, índice de actividad SLEDAI, autoanticuerpos y pruebas de laboratorio, funcionales y de imagen en todos los pacientes: 34 del grupo LES/HAP+ y 374 del grupo LES/HAP-. La prevalencia de HAP en LES, en este estudio, fue del 8,3%. Los antecedentes de neumonitis intersticial, poliserositis y daño miocárdico (caracterizado por alguno de los siguientes: dilatación auricular o ventricular, engrosamiento miocárdico, movimiento anormal de la pared ventricular o disfunción sistólica o diastólica) fueron más frecuentes en el grupo LES/

HAP+ ($p = 0,001$, $p = 0,033$ y $p < 0,001$, respectivamente). La frecuencia de anticuerpos anti-DNA de doble cadena y anti-proteína de ARN ribosomal (anti-rRNP) fue menor en el grupo SLE/PAH+ ($p = 0,003$, $p=0,010$). La positividad de anticuerpos anti-SSA/Ro52 y de anticuerpos anti-SSB fue mayor en el grupo SLE/PAH+ ($P = 0,046$, $p=0,021$). Los niveles de proteína C reactiva (PCR) y de inmunoglobulina G (IgG) fueron más altos en el grupo LES/PAH+ ($P = 0,009$, $p=0,005$). Entre los 2 grupos no hubo diferencias significativas para la fracción de eyección y el índice de actividad de la enfermedad del LES. Mediante regresión logística multivariable se seleccionaron la neumonitis intersticial, el daño miocárdico y la IgG alta como únicos factores predictivos de HAP en pacientes con LES.

Comentarios

A partir de este estudio, los autores concluyen que la neumonitis intersticial, el daño miocárdico y la IgG elevada fueron factores predictivos de HAP en pacientes con LES. Por el contrario, la positividad de anticuerpos anti-ADN y anti-rRNP indicarían posiblemente un menor riesgo de HAP (aunque, comentan los autores, sería necesario un estudio más amplio para asegurar el valor de estos autoanticuerpos). Distintos autores mencionan otros factores de riesgo que no apare-

cen en el presente estudio: positividad de anticuerpos anti-U1 RNP y anticardiolipina (ACL) así como la presencia de fenómeno de Raynaud (Dhala et al); presencia de anticoagulante lúpico/anticuerpos ACL (Prabu et al y Zuily et al); historia de tromboembolismo pulmonar o de vasculitis/hemorragia pulmonar, mayor índice de daño orgánico acumulado o mayor tiempo de evolución (Hübbe-Tena et al); presencia de factor reumatoide, elevación de ET-1, sexo femenino y edad de comienzo más joven (Coghlan et al). Ninguno de ellos, insistimos, aparecen en el trabajo que comentamos. Por otra parte, mediante criterios ecocardiográficos, si bien es posible detectar hipertensión pulmonar (HP), en sentido amplio, no lo es discriminar con seguridad entre HAP y el resto de las variantes de HP establecidas (Simposio de Niza de 2018) ya que el diagnóstico de la primera sólo puede establecerse mediante cateterismo cardiaco derecho (CCD): (PAP media >20 mm Hg, presión arterial pulmonar de enclavamiento <15 mm Hg y resistencia vascular pulmonar >3 unidades Wood). Por lo tanto, es inadecuada la denominación de HAP que utilizan los autores para sus pacientes, ya que ninguno de ellos se ha valorado mediante CCD. Por tanto, la frecuencia de HAP, que valoran en un 8%, aunque próxima a la encontrada por nosotros (5%, empleando

criterios hemodinámicos y no solo ecocardiográficos) no es correcta y señalaría, en realidad, la frecuencia de HP, en sentido amplio, en pacientes con LES.

Este trabajo es accesible libremente para su lectura on-line (pero no para su descarga / impresión) en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1756-185X.14251>

DETECCION DE DISFUNCIÓN DIASTÓLICA DE VENTRÍCULO DERECHO, EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA, MEDIANTE TEST DE ESFUERZO

Mohri, T., Goda, A., Takeuchi, K. et al. *Sci Rep* 12, 2423 (2022) <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06400-7>.

A pesar del mal pronóstico de la esclerosis sistémica (SSc) debido a la co-ocurrencia de disfunción diastólica de ventrículo izquierdo (DDVI) se han realizado pocos estudios dirigidos a la detección de DDVI oculta (es decir, no evidente en reposo). El trabajo que comentamos es un estudio retrospectivo, en población japonesa, destinado a revelar la prevalencia y los determinantes de la DDVI oculta en pacientes con SSc durante prueba de esfuerzo. Cuarenta y cinco pacientes con SSc (edad, 63 ± 13 años; hombres/mujeres, 6/39) con presión arterial pulmonar (PAP) y presión de enclavamiento de la arteria pulmonar (PAWP), en reposo, normales, se sometieron a una prueba de ejercicio, limitada por los síntomas, en el curso de cateterismo cardíaco derecho utilizando un cicloergómetro en decúbito supino. Se evaluaron los parámetros hemodinámicos en reposo, durante elevación de piernas y durante el ejercicio. Se comprobó la existencia de DDVI oculta, definida por una PAWP ≥ 25 mmHg durante el ejercicio, en 13 pacientes (29%). En ellos, se constató, ade-

más de una PAWP más alta, una resistencia vascular pulmonar y un gradiente de presión pulmonar diastólica más bajos, una mayor dilatación de aurícula izquierda en reposo y una mayor PAWP durante la elevación de las piernas (15 ± 4 vs 10 ± 4 mmHg en el grupo sin DDVI, $p < 0,001$). El área bajo curva ROC, para PAWP después de elevación de las piernas, fue superior a 0.83 (95% IC: 0,70-0,95, $p = 0,001$).

Comentarios

Los autores, en la interesante discusión de su trabajo (que aconsejamos leer detenidamente), comentan que La HP en pacientes de SSc puede adoptar distintas variantes de la clasificación de HP: no solo debida a un estrechamiento microvascular precapilar (hipertensión arterial pulmonar [HAP]) sino por enfermedad pulmonar intersticial (EPI), por enfermedad venooclusiva, por hipertensión pulmonar post-capilar debida a enfermedad cardíaca izquierda, o por combinaciones de estas anomalías. Los pacientes con SSc-HP tienen un riesgo de muerte tres veces mayor y una peor respuesta a la terapia que aquellos con HAP idiopática; este peor pronóstico se debe en parte a la frecuente asociación con DDVI por fibrosis miocárdica. Los fármacos vasodilatadores específicos de la HAP pueden tener efectos nocivos o ser ineficaces si se administran a pacientes con DDVI. Por lo tanto, la diferenciación precisa entre HP precapilar y poscapilar es fundamental para la estratificación del riesgo y la selección adecuada del tratamiento. La diferenciación entre la HP precapilar y poscapilar se basa en la detección de una (PAWP) > 15 mmHg en reposo como criterio actual para el diagnóstico de HP por DDVI. Algunos pacientes pueden tener una PAWP normal en reposo pero un aumento anormal de la misma en respuesta al ejercicio, a la carga de fluidos o, de forma más fácil, mediante la elevación de piernas en el curso del cateterismo (procedimiento

que sería de elección en pacientes con dificultad para el ejercicio, como son los afectados por SSc). En su trabajo detectan que, en alrededor de un tercio (29 %) de los pacientes con SSc con hemodinámica normal en reposo, se comprobó mediante este último procedimiento (elevación de piernas) la existencia de DDVI oculta. Por tanto, este procedimiento podría ser útil para detectar dicha situación y permitir tanto una intervención terapéutica más precoz como más específica.

Trabajo accesible libremente en: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-06400-7.pdf>

DIFERENCIAS DE EXPRESION DE CITOQUINAS SÉRICAS ENTRE PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA CON ALTO Y BAJO RIESGO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

Kolstad KD, Khatri A, Donato M, et al. *Arthritis Res Ther*. 2022 ;24:39. doi: 10.1186/s13075-022-02734-9.

Se trata de un estudio multicéntrico realizado entre distintas instituciones estadounidenses con amplia trayectoria en el estudio de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) y, especialmente, la asociada a esclerosis sistémica (SSc), encaminado a identificar las distintas combinaciones de citoquinas séricas, como biomarcadores útiles para estratificar el riesgo de desarrollar esta complicación, potencialmente fatal, en pacientes con SSc.

Los sujetos con alto riesgo de HAP y con HAP incidente basada en el cateterismo cardíaco derecho (CCD) procedían del registro prospectivo multicéntrico *Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma* (PHAROS) incluidos dentro de los seis meses a partir del reclutamiento. Los pacientes con

SSc de bajo riesgo se reclutaron en la Stanford Rheumatology Clinic, todos ellos con pruebas de función pulmonar y parámetros de ecocardiograma normales (para los criterios de alto y bajo riesgo y de HTP establecida, consultar el trabajo original). Se dispuso del suero de 71 pacientes de alto riesgo, de 81 pacientes con PAH incidente, de 10 pacientes de bajo riesgo y de 20 controles sanos (GC). La “firma” de citoquinas se comparó entre estos distintos grupos mediante análisis de componentes principales y el resultado de la prueba de Tukey. Se consideró significativo un valor de p corregido de hipótesis múltiple $<0,05$.

El análisis exploratorio utilizando componentes principales mostró un agrupamiento único para cada

grupo de pacientes. Hubo una diferencia significativa en la expresión de citoquinas en al menos una comparación de grupos para cada una de ellas. En general, hubo muy poca diferencia en la expresión de citoquinas al comparar los grupos de pacientes de alto riesgo y con HAP establecida; sin embargo, estos grupos, en su conjunto, tenían una expresión de determinadas citoquinas (detalles en el trabajo original) sustancialmente más alta en relación con aquellos otros con SSc con un riesgo menor de HAP y los pertenecientes al GC. Sin embargo, los pacientes de alto riesgo y aquellos con HAP establecida tenían perfiles de citocinas muy similares, lo que sugiere que estos pacientes se encuentran en un continuum de la misma enfermedad.

Comentarios

La complejidad en los resultados rebasa las posibilidades de exponerlos aquí con detalle por lo que aconsejamos la lectura detenida del original. Es importante señalar que, junto al objetivo fundamental del trabajo (la predicción precoz del riesgo de desarrollar HAP en pacientes con SSc), los autores apuntan la interesante hipótesis de que este estudio podría identificar determinadas citoquinas implicadas en la patogénesis de la HAP-SSc que, además, podrían servir como dianas terapéuticas.

Este trabajo es de libre acceso en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8827262/pdf/13075_2022_Article_2734.pdf

DERMATOLOGÍA



David Moyano Bueno
Francisco De la Torre Gomar
Ricardo Ruiz Villaverde

Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

SÍNDROME VEXAS (VACUOLES, E1 ENZYME, X-LINKED, AUTOINFLAMMATORY, SOMATIC) PARA DERMATÓLOGOS

Sterling D, Duncan M, Philippidou M, ET AL. Journal of the American Academy of Dermatology (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.01.042>.

En 2020 Beck et al. describió un nuevo síndrome autoinflamatorio en adultos titulado VEXAS (vacuolas, enzima E1, ligado al cromosoma X, autoinflamatorio, somático), un trastorno recién descubierto que conectaba síndromes inflama-

torios previamente no relacionados y un prototipo para una nueva clase de enfermedades hematoinflamatorias. El 89% de los casos publicados han documentado afectación de la piel, pero a pesar de la alta incidencia y la accesibilidad diagnóstica de las manifestaciones cutáneas, hasta el momento se ha prestado poca atención a las características dermatológicas del síndrome VEXAS.

En este estudio realizan una búsqueda en PubMed® de todos los informes de casos publicados del síndrome VEXAS hasta la fecha, con inclusión de todos los casos confirmados por secuenciación ge-

nética, y resume los signos dermatológicos informados. De los 141 casos publicados confirmados, 126 de los cuales tenían signos cutáneos. Se informa una amplia gama de presentaciones cutáneas, incluidos nódulos eritematosos dolorosos y urticados similares a Sweet, afectación cartilaginosa con condritis, vasculitis cutánea y angiodema periorbitario. Muchos pacientes habían sido diagnosticados de síndrome de Sweet, policondritis recidivante, poliarteritis nudosa o eritema nudoso. Las características histopatológicas de la piel son una dermatosis neutrofílica con vasculitis leucocitoclásti-

ca coexistente o exclusiva. Por lo tanto, la nueva clasificación ayuda a vincular afecciones inflamatorias de la piel previamente dispares en una vía fisiopatológica unificadora.

Comentarios

Este artículo no solo resulta interesante por la descripción de las manifestaciones cutáneas de los casos con síndrome de VEXAS publicados, sino que abre las puertas a la realización de criterios clínicos de sospecha, en la que gran parte serían cutáneos. Es importante estar alerta en pacientes que presenten estas enfermedades autoinmunes en nuestras consultas para realizar un diagnóstico precoz del síndrome.

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA ALOPECIA ASOCIADA AL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Desai, K., & Miteva, M. (2021). *Clinical, Cosmetic And Investigational Dermatology*, Volume 14, 333-347. doi: 10.2147/ccid.s269288

El lupus eritematoso (LE) es una enfermedad autoinmune crónica con un amplio espectro de presentaciones clínicas. Las alopecias, tanto las no cicatriciales como las cicatriciales, ocurren con frecuencia en el contexto de LE y pueden asumir varios patrones diferentes. Además, la alopecia que ocurre con LE puede considerarse específica de LE si las características específicas de LE están presentes en la histología; de lo contrario, la alopecia se considera no específica de LE. La alopecia no cicatricial es muy específica del LE sistémico (LES), por lo que se ha considerado un criterio para el diagnóstico del LES. Las variantes de LE cutánea (LEC), incluidas las formas aguda, subaguda y crónica, también son capaces de causar pérdida de cabello, y la LEC crónica es una causa importante de alopecia

cicatricial primaria. Otros tipos de pérdida de cabello que no son específicos de LE, incluido el efлюvio telógeno, la alopecia areata y el efлюvio anágeno, también pueden ocurrir en un paciente con lupus. La alopecia lúpica puede ser difícil de tratar, particularmente en los casos que han progresado a cicatrización. El artículo resume los tipos de alopecia lúpica y los conocimientos recientes sobre su manejo. Los datos sobre el tratamiento de la alopecia lúpica son escasos y se limitan a informes de casos y, por lo tanto, muchos estudios que se incluyen en esta revisión informan la eficacia de los tratamientos para el LEC como una entidad más amplia. En general, para los pacientes con alopecia no cicatricial en LES, el tratamiento está dirigido a controlar la actividad del LES con la posterior regeneración del cabello. Se pueden usar medicamentos tópicos para acelerar la recuperación. El tratamiento oportuno es crucial en el caso de LEC crónico debido al potencial de cicatrización y daño irreversible. Las terapias de primera línea para LEC incluyen corticosteroides tópicos y antipláquidicos orales, con o sin corticosteroides orales como terapia puente. Los tratamientos sistémicos de segunda y tercera línea para LEC incluyen metotrexato, retinoides, dapsona, micofenolato mofetil y micofenolato ácido. En el presente documento se analizan medicamentos tópicos y sistémicos adicionales, así como modalidades físicas utilizadas para el tratamiento de la alopecia lúpica y el LEC.

Comentarios

Este artículo clasifica de forma muy instructiva los tipos de alopecias, específicas e inespecíficas, del LE, así como aquellas alopecias que se asocian específicamente con LES, siendo parte de los criterios clínicos de la enfermedad. Además, realiza una revisión del diagnóstico y del manejo de estos pacientes.

BANDAS UNGÜEALES MÁVILES EN UN PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Yin, H., Wang, S., Yu, Y., ET AL (2021). *Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology*, 36(2). doi: 10.1111/jdv.17695

Un niño asiático de 12 años presentó desde hacía 2 semanas hematuria macroscópica, fiebre leve, dolor abdominal y distensión, que se acompañó de palmas rojizas, hinchadas y sensibles. A nivel cutáneo presentaba bandas en media luna rojo-violeta en el margen distal de la lúnula de 9 de los 10 dedos, que desaparecían a la vitropresión.

Las pruebas serológicas mostraron un título de anticuerpos antinucleares de 1: 320 (patrón moteado) con anticuerpos positivos para ADN de doble cadena. Las investigaciones de laboratorio revelaron linfopenia, trombocitopenia, bajo títulos de complemento, niveles bajos de fibrinógeno y Coombs positivo prueba. Su nivel de proteína en orina de 24 horas fue de 29,7 g (rango de referencia 31-120 mg/24 h) y la creatinina sérica era de 137 $\mu\text{mol/L}$ (rango de referencia 57-97 $\mu\text{mol/L}$). Se diagnosticó de LES, con biopsia renal compatible con nefritis clase IV. No se realizó biopsia de las lesiones ungueales por mejoría clínica tras instaurarse el tratamiento. En el seguimiento encontraron cambios interesantes en las uñas.

Las bandas se movieron distalmente y se hicieron más anchas y ligeras, extendiéndose hasta completar toda la uña, desapareciendo prácticamente en su totalidad a las 16 semanas.

Se desconoce la patogenia subyacente de las bandas, pero puede deberse a vasculitis o microtrombos en la patología del LES. Las manifestaciones de vasculitis cutánea son frecuentes en el LES, pero no se han descrito bandas en forma de media luna en la uña.

Curiosamente, también se encontraron signos similares en dos casos de SARS-CoV2, en la que las bandas también se ensancharon después de 1 mes de seguimiento, similar a nuestros hallazgos. Esto puede representar un vínculo de fisiopatología entre LES e infección

por SARS-CoV-2, por ejemplo, lesión microvascular por respuesta inmune o inmunocomplejos.

Comentarios

Aunque es un artículo corto y a simple vista poco relevante, resulta útil para incluir como manifes-

tación cutánea inespecífica en el lupus. La aparición de este signo en otras enfermedades como la infección por SARS-COV-2 permite conocer un poco más sobre la fisiopatología de esta enfermedad y concretamente sobre la de las manifestaciones cutáneas.

INFLAMACIÓN OCULAR



Encarnación Jiménez Rodríguez

Paloma Rivera de Zea

Julia Macías Pérez

Hospital Clínico Universitario
Virgen de la Victoria. Málaga.

HIPOVITAMINOSIS D Y UVEÍTIS

Pillar MD, Radgonde MD. *Surv Ophthalmol.* Mar-Apr 2022;67(2):321-330.

La uveítis no infecciosa es la forma de uveítis más frecuente en el mundo desarrollado y el estudio de su origen y factores predisponentes, es motivo de múltiples líneas de investigación; constituye una importante causa de déficit visual en todo el mundo, por lo que su estudio en profundidad es de gran interés en aras de mejorar la calidad de vida de un porcentaje importante de la población.

El papel de la vitamina D en la regulación de la inmunidad, tanto innata como adquirida, ha adquirido gran relevancia en los últimos años. Este hecho ha llevado a relacionar un descenso en los niveles séricos por debajo de 20ng/mL de esta hormona, con un incremento del riesgo de desarrollar varias enfermedades relacionadas con el sistema inmunológico.

Las propiedades inmunomoduladoras de los agonistas del receptor VDR han permitido llevar a cabo numerosas investigaciones en cuanto al papel desempeñado por el calcitriol en la uveítis no infecciosa, adquiriendo gran importancia su efecto sobre la inducción en la respuesta de los linfocitos Th17, que inhiben a su vez la producción de IL-17, una interleuquina involucrada en múltiples trastornos autoinmunitarios.

La primera investigación sobre la relación existente entre el déficit de vitamina D y el desarrollo de uveítis anterior aguda (UAA) se llevó a cabo mediante un estudio de casos y controles prospectivo en pacientes con UAA asociada a espondilitis anquilosante, observándose una diferencia en la mediana de concentraciones de vitamina D entre el grupo de casos y el grupo control de 26.40 ng/ml y 16.50 ng/ml, respectivamente. Estudios de casos y controles llevados a cabo con posterioridad, confirmaron también niveles signifi-

cativamente inferiores de vitamina D entre pacientes con UAA asociada a HLA-B27 y el grupo control, con una diferencia en la mediana de concentraciones de 5.75 +/- 4.5 y 12.96 +/- 5.89. Estos datos fueron ratificados en investigaciones ulteriores, donde tras ajustar por edad, sexo y etnia, se confirmó una asociación entre hipovitaminosis D y riesgo de desarrollar UAA, especialmente si los niveles de vitamina D eran evaluados dentro del primer año del diagnóstico. Sin embargo, existen otros estudios de casos y controles en los que, al realizar un análisis estratificado por raza, se detectaron diferencias significativas únicamente en pacientes de raza negra, siendo todavía necesario esclarecer si el papel de la vitamina D es clínicamente relevante con independencia de la etnia del paciente.

En la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) existe un trastorno inmunológico dirigido contra los melanocitos, mediado por células T. En este sentido, cabe destacar que

el calcitriol inhibe la producción de citoquinas por parte de los linfocitos T heper-1 mientras que aumenta la liberación de citoquinas por parte de los linfocitos T helper-2, lo que ha llevado a la publicación de un estudio que demuestra diferencias clínicamente significativas en los niveles de calcitriol sérico en pacientes con enfermedad de VKH activa con respecto a controles sanos o a pacientes sin actividad, sin detectarse diferencias entre estos dos últimos grupos. Por otro lado, experimentos realizados in vitro han puesto de manifiesto que el tratamiento con calcitriol inhibe la proliferación de células mononucleares de sangre periférica y linfocitos T CD4+, así como la producción de IL-17 e INF γ , lo cual lleva a plantear el papel del calcitriol en el desarrollo de esta patología.

La hipovitaminosis D, la hipercalcemia y el aumento de la producción de calcitriol son hallazgos frecuentes en pacientes con sarcoidosis; en cuanto a la sarcoidosis ocular, se han realizado investigaciones que señalan que esta entidad está relacionada con bajos niveles de calcidiol, elevados niveles de calcitriol y un aumento del ratio calcitriol/calcidiol.

Con respecto a la uveítis asociada a la artritis idiopática juvenil (AIJ), existe un estudio publicado que demuestra una relación inversa entre los niveles de calcidiol y el riesgo de desarrollar uveítis durante el transcurso de dicha enfermedad, así como con su actividad y la extensión de su morbilidad.

Comentarios

Son múltiples las líneas de investigación desarrolladas de cara a determinar los polimorfismos genéticos concretos que justifican las diferencias en las rutas metabólicas de la vitamina D y su relación con estos trastornos de la inmunidad, y aunque se han logrado identificar la participación de algunos SNP y alelos en ciertos genes, lo cierto es que se han obtenido resultados contradictorios entre algunos de estos estudios.

Existen algunas limitaciones en las investigaciones realizadas hasta la fecha, ya que la mayoría de los estudios publicados en este sentido son observacionales y además, en muy pocos de ellos consideran otras variables tales como el sexo, la edad o la raza, siendo este último factor muy influyente en cuanto a diferencias clínicamente significativas en el metabolismo del calcio. Otra de las limitaciones que es importante considerar es que la mayoría de estudios realizados cuentan con una muestra de pacientes muy escasa, lo cual dificulta la extrapolación de resultados a la práctica clínica diaria. En cuanto al uso de la vitamina D como posible herramienta terapéutica en pacientes con uveítis en cualquiera de sus formas, queda pendiente valorar tanto los efectos

adversos de la suplementación oral, así como el margen de mejora real en estos pacientes, ya que es importante tener en cuenta de vitamina D del organismo tienen su origen en la dieta en menos de un 20% del total.

En conclusión, existen numerosos estudios publicados que demuestran una asociación entre la aparición de uveítis de forma aislada, así como asociada a otros trastornos de la inmunidad. Sin embargo, son necesarias futuras investigaciones que permitan aclarar si verdaderamente existe una relación de causalidad entre la hipovitaminosis D y estas entidades, así como esclarecer con mayor precisión, los polimorfismos genéticos concretos que justifican este hecho y el beneficio global del uso de la vitamina D como arma terapéutica.

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.

DESARROLLO DE DERMATOMIOSITIS EN PACIENTES CON COVID-19

Qian J, Xu H. *Front Immunol.* 2022 Jan 13;12:747116. doi: 10.3389/fimmu.2021.747116. PMID: 35095837; PMCID: PMC8792859.

Interesante artículo publicado por investigadores pertenecientes al Departamento de Reumatología

del Hospital Universitario de Nantong (China). La infección por coronavirus 19 (COVID-19) puede inducir una respuesta inflamatoria sistémica que da lugar a manifestaciones clínicas muy diversas. Recientemente, se ha informado, a partir de casos aislados, que los pacientes con COVID-19 pueden desarrollar miositis y enfermedad pulmonar intersticial característica

de dermatomiositis (DM). Esta condición es similar a la enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva asociada con DM MDA5+ que tiene un mal pronóstico y alta mortalidad, lo que plantea un reto para su identificación precoz. Este artículo intenta explorar la posibilidad de una relación entre COVID-19 y DM en términos de su patogenia y características clínicas y analizar el efecto terapéutico de los fármacos inmunosupresores que se utilizan comúnmente para el tratamiento de DM y COVID-19 incluyendo además la revisión de siete casos publicados en la literatura. Comienza con una exposición muy detallada y puesta al día de los mecanismos autoinmunes existentes en la infección por SARS-CoV 2. A continuación desarrolla una densa valoración de la patogenia, y su relación con la clínica, en DM. En tercer lugar, pone de manifiesto las coincidencias entre los mecanismos patogénicos que causan la lesión pulmonar y muscular en ambas condiciones (expresadas en un gráfico muy didáctico): tanto en la producción de determinadas citoquinas estimulantes de macrófagos y linfocitos T-helper (IFN-g, IL-8 y MCP-1 principalmente), haciendo hincapié en el protagonismo de IFN1, que actúa tanto en el daño orgánico de la COVID-10 como en la lesión de fibras musculares en pacientes con DM, así como en la presencia de determinados autoanticuerpos (como anti-MDA5, anti-SAE, anti-Mi2, anti-Ku, y anti-Ro52) en pacientes con DM tanto aislada como asociada a COVID-19. Por último, los autores analizan la similitud en el resultado del tratamiento de ambas condiciones empleando los fármacos que han demostrado su efectividad en pacientes con DM: glucocorticoides, inmunosupresores clásicos (metotrexato, azatioprina, hidroxcloroquina, micofenolato de mofetilo, inhibidores de calcineurina, ciclofosfamida), antagonistas de receptores de interleuquinas (anakinra, tocilizumab), inhibidores de las Janus-quininas (barici-

tinib, tofacitinib), inmunoglobulinas intravenosas y plasmaféresis haciendo un detallado análisis de sus mecanismos de actuación en ambos procesos.

Comentarios

: Es un trabajo denso y muy didáctico que recomendamos leer detenidamente en su totalidad. Es accesible libremente en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8792859/pdf/fimmu-12-747116.pdf>.

¿CABE ESPERAR UN MAYOR NÚMERO DE EFECTOS ADVERSOS DE LA VACUNACION FRENTE A COVID-19 EN PACIENTES CON DERMATOMIOSITIS?

Pakhchanian H, Saud A, Raiker R et al. Clin Rheumatol. 2022 Jan 27:1-4.

doi: 10.1007/s10067-022-06081-7.

Epub ahead of print. PMID: 35084602;

PMCID: PMC8792517.

En Estados Unidos, BNT162b2, mRNA-1273 y Ad26.COV.2 son las tres vacunas, autorizadas por la FDA, que han sido fundamentales para el control de la pandemia provocada por SARS-CoV2. Pero, dado que los pacientes con enfermedades sistémicas autoinmunes son excluidos de los ensayos clínicos, la seguridad y la eficacia de dichas vacunas no está, en ellos, completamente aclarada. Se ha especulado mucho con que las vacunas pueden desencadenar reacciones de autoinmunidad, especialmente en pacientes con estas enfermedades, lo que ha llevado a plantear dudas a la hora de aplicarlas en individuos con dermatomiositis (DM). El objetivo de este trabajo, multicéntrico y retrospectivo, fue evaluar la seguridad y eficacia de la vacuna en pacientes con DM en comparación con controles vacunados sin DM a partir de una base de datos federada. Para evitar sesgos al máximo, las dos cohortes (al final, 6103 individuos cada una) se

analizaron previo pareamiento por puntaje de propensión (propensity score matching; PSM) 1:1. Se valoró el desarrollo de anafilaxia en el primer día junto con la aparición de efectos adversos de especial interés (EAEI) tal como están definidos por los CDC (pueden consultarse en el link que adjuntamos para material suplementario del artículo), la irrupción de infección (II) y la hospitalización por cualquier causa (HCC) a los 30 y a los 60 días utilizando razones de riesgo ajustadas e intervalos de confianza del 95%. Los pacientes con DM no tuvieron una diferencia en el riesgo de anafilaxia un día después de la inmunización (RR: 1,8; IC: 0,96-3,38; p = 0,06) y el riesgo absoluto fue mínimo para ellos (0,4%). A los 30 días post-vacunación, los pacientes con DM no experimentaron una diferencia en el riesgo de EAEI, de II ni de HCC en comparación con los controles. Sin embargo, a los 60 días, se observó un mayor riesgo para EAEI (RR: 1,96; IC: 1,06-3,61; p = 0,028), con un pequeño riesgo absoluto de 0,6%, sin diferencias en riesgo para II ni para HCC. El uso de los llamados medicamentos modificadores de enfermedad (DMARD) y de glucocorticoides no afectó a la frecuencia de EAEI, II ni HCC en ninguno de los periodos.

Comentarios

Los autores comunican un pequeño aumento, mínimo, del riesgo absoluto para anafilaxia en la vacunación de pacientes con DM así como un aumento estadístico de riesgo para EAAI en la valoración a los 60 días. Sin embargo dichos EAAI pueden atribuirse más bien a las alteraciones de la inmunidad o a cambios en el tratamiento inmunosupresor (circunstancias inexistentes en los controles) lo que, en su opinión con la que coincidimos, no constituyen un obstáculo para vacunar a estos paciente, que tienen además una mayor propensión a problemas trombóticos (Carruthers et al, 2016) que sería acrecentada por la infección COVID-19 (más que por la vacuna-

ción; aunque este aspecto, sugieren los autores, merece un estudio más amplio), ya que los beneficios obtenidos superan con creces a sus posibles efectos nocivos. Es función del médico contrarrestar la desinformación y los prejuicios existentes en contra de la vacunación en estos pacientes.

Este trabajo es de libre acceso en:

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10067-022-06081-7.pdf>

Información suplementaria en:

https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1007%2Fs10067-022-06081-7/MediaObjects/10067_2022_6081_MOESM1_ESM.docx

NEUMOPATIA INTERSTICIAL EN DERMATOMIOSITIS/MDA5 ¿MÁS “RITUXI-MÁS”?

Chenjia H, Wenyu L, Qibing X et al.

Front Immunol. 2022 Jan 18;12:820163.

doi: 10.3389/fimmu.2021.820163.

eCollection 2021.

Los pacientes con dermatomiositis (DM) que son positivos para anticuerpos anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (DM-anti-MDA5), presentan típicamente manifestaciones cutáneas pero con leves, o incluso nulos, signos de miopatía (DM amiopática) y, con gran frecuencia (50-100%), asocian enfermedad pulmonar intersticial (EPI) que, en una mayoría de casos, es rápidamente progresiva (EPI-RP), lo que confiere una alta tasa de mortalidad (supervivencias de hasta sólo 33% en 6 meses, incluso con tratamiento inmunosupresor). Empíricamente, estos pacientes se han tratado con glucocorticoides asociados a anti-calcineurínicos y ciclofosfamida. Pero su falta de eficacia, en muchos casos, ha llevado a buscar otras opciones. La efectividad del tratamiento con rituximab (RTX) en pacientes afectados de DM-anti-MDA5 se ha explorado solo en casos aislados o en pequeñas series.

El objetivo de este trabajo de investigadores del West China Hospital (Universidad Sichuan, Chengdu; China) pretende revisar la evidencia actual sobre el uso de RTX en el tratamiento la afectación pulmonar en la EPI-DM-anti-MDA5 en publicaciones aparecidas, en inglés, hasta agosto de 2021. Valoraron la variación en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de tórax (por un radiólogo, de forma “ciega”) y/o en las pruebas de función pulmonar (PFP; $\geq 10\%$ de aumento en la capacidad vital forzada (FVC) y/o $\geq 15\%$ de aumento en la capacidad de difusión del monóxido de carbono) como resultado primario, tras el uso de RTX, en un total de 35 paciente (13 hombres y 22 mujeres) seleccionados a partir de 145 artículos examinados. Un total del 11,43% (4/35) de los pacientes tenían EPI crónica (EPI-C) y el 88,57% (31/30) EPI-RP. La mayoría de ellos (29/30) tenía erupciones típicas de DM. Antes de la administración de RTX, la mayoría de los pacientes (27/35) se había tratado con glucocorticoides y, al menos, un agente inmunoterapéutico adicional. La mayoría de ellos, 42,86% (15/35) se trató con RTX mediante la “pauta de linfoma” (350–375 mg/m² cada 1 ó 2 semanas) o, en el 17,14% (6/35), con la “pauta de reumatología” (500-1000 mg cada 2 semanas). Con respecto a la eficacia concreta de RTX para EPI, 71,43% (25/35) de los pacientes respondieron al tratamiento. En el subgrupo EPI-C, la respuesta fue del 75% (3/4), mientras que en pacientes con EPI-RP fue del 70,97% (22/34). La erupción cutánea también mejoró en la mitad de ellos. Los efectos secundarios más comunes fueron infecciones, 37,14% (13/35), la mayoría de ellas por CMV. Las tasas de supervivencia entre los pacientes con EPI-C y con EPI-RP fueron, respectivamente, de 100% (4/4) y 64,52% (20/31). Las de los pacientes en los subgrupos respondedores y no respondedores fueron de 92% (23/25) y de 10% (1/10), respectivamente.

Comentarios

De acuerdo con los autores del trabajo, RTX parece ofrecer beneficios sensibles, en comparación con otros regímenes de inmunosupresión convencional, en la EPI-DM-anti-MDA5. Es un estudio retrospectivo, con relativamente pocos pacientes (aunque se trata de un proceso de frecuencia realmente baja) y no controlado, lo que naturalmente le resta bastante valor (los autores acaban con la consabida coletilla de que “... son necesarios nuevos estudios prospectivos”). No obstante, los resultados que presentan, en una entidad con esta manifestación de pronóstico tan grave como es la EPI, especialmente la RP, son muy esperanzadores. La lectura completa del artículo es muy recomendable, además, por su análisis de los aspectos patogénicos de la enfermedad (es interesante la discusión acerca del valor de la ferritina como marcador pronóstico y de respuesta) y comentarios muy detallados sobre otros estudios enfocados al mismo tema. Es accesible libremente en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8803653/pdf/fimmu-12-820163.pdf>

MÁS ACERCA DE TRATAMIENTO DE NEUMOPATIA INTERSTICIAL EN DERMATOMIOSITIS/MDA5

Selva O'Callaghan A, Romero-Bueno E, Trallero-Araguás E, et al. Curr Treatm Opt Rheumatol 2021 Sep 28;1-15. doi: 10.1007/s40674-021-00186-x. Online ahead of print.

Excelente trabajo de revisión llevado a cabo por un reconocido grupo de expertos en el campo de las miopatías autoinmunes, encabezado por el doctor Albert Selva (Director de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Departamento de Medicina del Hospital Universitario Vall d'Hebron, de Barcelona) con

el que, en AADEA, mantenemos estrechos lazos de amistad y colaboración. Su objetivo es analizar las diferentes opciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial rápidamente progresiva en pacientes con dermatomiositis clínicamente amiopática asociada a anticuerpos anti-MDA5 (EPI-RP-DM-anti-MDA5). Sostienen que las recomendaciones terapéuticas basadas en la evidencia sugieren que el mejor enfoque para tratar a estos pacientes es una combinación precoz, en primera línea, de medicamentos inmunosupresores, incluyendo glucocorticoides e inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) o una terapia triple agregando ciclofosfamida a lo anterior. En casos de contraindicación para ciclosporina (hipertensión o diabetes no controladas) cabe su sustitución por micofenolato mofetilo o agentes biológicos tales como rituximab o

basiliximab. Recientes trabajos, que los autores analizan en profundidad, añaden la posibilidad de empleo de tofacitinib, un inhibidor de la Janus quinasa (JAKi). Insisten en que determinados indicios, como niveles plasmáticos elevados de ferritina (a lo que alude también el trabajo de Chenjia et al, ya comentado), empeoramiento de los infiltrados y las opacidades en vidrio esmerilado, así como edad superior a 60 años, PCR elevada o títulos altos de anti-MDA5, deben considerarse factores predictivos de una mala evolución que deben conducir a terapias de rescate intensivas que comentan detenidamente: recambio plasmático, inmunoglobulinas intravenosas, hemoperfusión con polimixina-B, oxigenación con membrana extracorpórea veno-venosa, o incluso trasplante de pulmón. También hacen mención a trabajos que analizan posibles beneficios de anti-fibróticos empleados en la fibrosis

pulmonar idiopática (pirfenidona y nintedanib) en la supervivencia de pacientes con fibrosis persistente tras recuperación de episodios agudos graves..

Comentarios

El trabajo consiste una densa y extensa revisión que incluye aspectos patogénicos tanto relativos a la enfermedad en sí como a los mecanismos de acción de los distintos agentes terapéuticos (muy interesantes los comentarios relacionados con coronavirus o con los efectos intracelulares de los JAKi). Incluyen un esquema acerca del papel patogénico de MDA-5 en la enfermedad y unos algoritmos, todos ellos muy útiles, orientados a la elección de tratamientos. Por todo esto aconsejamos la lectura exhaustiva del trabajo, accesible libremente en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8476986/pdf/40674_2021_Article_186.pdf

INFECCIONES Y AUTOINMUNIDAD



Javier de la Hera Fernández¹
Leopoldo Muñoz Medina²

¹ Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

² Servicio de Enfermedades Infecciosas.

Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada

2 IMPORTANCIA DE LA INMUNOSUPRESIÓN COMO FACTOR DE RIESGO DE INFECCIÓN POR CLOSTRIDIODES DIFFICILE

Sanskriti Varma, William G Greendyke, Jianhua Li, Daniel E Freedberg. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 74, Issue 5, 1 March 2022, Pages 793–801

La infección por *Clostridioides difficile* (CDI) es la causa más común de diarrea entre los pacientes hospitalizados y representa un porcentaje elevado de las infecciones relacionadas con la atención médica.

El presente estudio plantea como razonable pensar que tendría gran utilidad identificar co-

rectamente a los pacientes con mayor riesgo de CDI para proponer nuevas estrategias preventivas ya que las pruebas existentes son imperfectas y la prevención limitada.

Son factores de riesgo conocidos el uso de antibióticos (ATB) previo, edad avanzada, asociación de morbilidades, uso de inhi-

bidores de la bomba de protones (IBPs), y la exposición a entornos de atención médica.

El uso de inmunosupresores (IS) se ha considerado como factor de riesgo de CDI pero no se tiene claro si es por el frecuente uso de ATB en los pacientes que requieren IS o por el entorno hospitalario de dichos pacientes. Es razonable pensar que la inmunosupresión sobre todo niveles serios bajos de IgM e IgG anti *C difficile* favorecen su colonización y/o infección. Por ello esta revisión pretende analizar retrospectivamente si el riesgo de CDI es igual en las diferentes clases de IS.

Para realizar el estudio se recogieron los datos mediante registros electrónicos en forma de cohorte retrospectiva de varios centros de USA, en la zona triestatal de Nueva York, Nueva Jersey y Connecticut. Adultos mayores de 18 años hospitalizados entre 2010 y 2019 que se le realiza prueba de toxina de *C difficile* en heces en las 72 h posteriores al ingreso (adquirida en la comunidad).

Se seleccionaron pacientes para valorar la CID adquirida en la comunidad (CDI-CA) que se definió como un resultado positivo de una PCR para el gen de la toxina B de *C difficile* en una muestra de heces dentro de las 72 horas posteriores al ingreso hospitalario. Estableciendo la relación que podrían presentar con el tratamiento con IS previo.

Se realizó una clasificación por clase de IS que estaba tomando el paciente en su domicilio, independientemente de la dosis o la duración de uso: esteroides sistémicos (prednisona, hidrocortisona, cortisona, dexametasona, metilprednisolona y prednisolona), inhibidores de la calcineurina (tacrolimus, ciclosporina), antimetabolitos (azatioprina, mercaptopurina, micofenolato de mofetil, leflunomida), agentes anti-TNF- α (certolizumab, etanercept, adalidumab, infliximab, golimumab y ozoralizumab), anticuerpos anti CD20 (ocrelizumab y rituximab) y el resto (inhibidores de interleucina, interferón-y, inhibido-

res de CTLA-4, inhibidores de cinasa JAK e inhibidores de integrina).

Se recogieron las variables epidemiológicas típicas, así como fechas de ingreso y alta. Se recogió índice de Charlson de comorbilidad, fecha de la última hospitalización clasificándola como: sin hospitalización previa, hospitalización en los 90 días anteriores, o en los 365 días anteriores a hospitalización. De forma similar las visitas ambulatorias realizadas. Exposición previa a IBPs y a ATB, estos últimos clasificados en grupos como orales o intravenosos y clasificados como ningún riesgo, alto riesgo (clindamicina, flúorquinolonas, cefalosporinas y penicilinas de espectro extendido, monobactámicos y carbapenémicos) o bajo riesgo (todos los demás excepto los tópicos).

Se realizó un estudio estadístico ex-profeso para obtener la respuesta a las preguntas planteadas como objetivos.

Se evaluaron 10.992 pacientes de los que 1.795 fueron diagnosticados de CDI (16%). Se observó que el 27% de los pacientes diagnosticados de CDI tomaban IS, mientras que solo el 22% de los que no fueron diagnosticados de CDI los tomaban (estadísticamente significativa). Aquellos diagnosticados de CDI eran más probables que tuvieran comorbilidades, haber estado hospitalizados previamente y tomar IBPs. La atención ambulatoria no se vio relacionada.

Entre los IS más usados estaba los esteroides y en segundo lugar los inhibidores de la calcineurina. El 23% de los pacientes tomaban uno o más IS. Si se evalúa en bruto el riesgo mayor de CDI era en el grupo que tomaban inhibidores de la calcineurina, siendo estos los únicos relacionados con mayor riesgo de CDI si se ajustaban a características demográficas y clínicas. Debemos destacar que en el análisis multivariable no hubo diferencias de riesgo de CDI entre las diferentes causas de la inmunosupresión. Entre los pacientes que tomaban antibióticos ya sea de alto o

bajo riesgo no se encontró relación de los IS con el diagnóstico de CDI. Si parecía apreciarse un aumento de riesgo en pacientes con trasplante de órgano no sólido.

En la discusión quieren transmitir que el estudio refleja una mayor relación de la CDI con el uso de más de un inmunosupresor, sobre todo si son de diferentes clases.

Se especula con la importancia de la disbiosis en la CDI, más aun con la conocida relación existente con diferentes enfermedades autoinmunes y con estados inmunocomprometidos. Empeorando la situación con el uso de fármacos inmunosupresores. El estado inmunocomprometido probablemente predispone a la CDI debido en parte, a la reducción de la diversidad microbiana intestinal y la pérdida de la resistencia normal a la colonización intestinal. La inflamación de la mucosa, la alteración de la flora intestinal, las alteraciones inmunitarias del huésped y/o la susceptibilidad genética pueden desempeñar también un papel en el desarrollo y la gravedad de la CDI entre las personas inmunodeprimidas.

En esta cohorte el fármaco más implicado en el riesgo de CDI es el tacrolimus que se considera el inhibidor de la calcineurina más potente. Existe escasa relación con el uso de esteroides que en otros trabajos habían mostrado. Se discute si el diseño del estudio puede haber alterado los resultados en relación con el uso de ATB ya que si se estratifica por su uso en ausencia de ATB solo se aprecia riesgo con los esteroides y en presencia de ATB no hay riesgo asociado a IS.

Limitaciones de este trabajo son que es retrospectivo y en un solo centro aunque de atención extensa. No evaluaba dosis ni tiempo de inmunosupresión, ni el grado de inmunosupresión conseguido. Además parece dejarse ver un sesgo de selección, que probablemente no influiría en ningún IS en particular. También se reflexiona sobre que se realizaba el diagnóstico con prueba PCR que no discrimina en-

tre colonización e infección. Y por otra parte no se evaluaba el microbioma que cada vez tiene mayor reconocimiento en este proceso.

Comentarios

La infección por *Clostridioides difficile* es uno de los caballos de batalla de la infección hospitalaria y sus epidemias vienen a suponer un grave efecto en la salud de los pacientes ingresados que de por sí se intuye delicada. Hasta la presente, siendo ello una de las fortalezas de este trabajo, no se había relacionado con la inmunosupresión producida en el tratamiento cada vez más frecuentes en diferentes tipos de enfermedades, más allá de los trasplantes, autoinflamatorias.

Aun siendo escaso el aumento de riesgo y discutible el producido por el tratamiento IS en pacientes que han usado ATB previamente, es necesario considerar el hecho de que paciente sometidos a tratamiento IS y sobre todos aquellos con inhibidores de calcineurina y aquellos que son inmunosuprimidos con varias familias de IS pueden tener un riesgo mayor de CDI. Ello nos puede permitir programar no solo un control de una infección potencialmente grave en estos pacientes, sino el control y la vigilancia de epidemias intrahospitalarias severas.

Es interesante resaltar que ante la presencia de tratamiento ATB previo los diferentes IS no tienen influencia, salvo los esteroides, ello nos llevaría a pensar en que en aquellos pacientes en tratamiento con IS que hayan realizado tratamiento ATB previamente se debería poner especial atención en aquellos que han sido tratados con esteroides mientras que aquello que no haya tenido tratamiento antibiótico anteriormente el uso de inhibidores de la calcineurina o bien la combinación de diferentes IS sería de especial atención.

En una época en la que la estratificación de pacientes/riesgo de enfermedad modifica el abordaje de la actuación médica este artículo aporta pistas de trabajo interesantes para la práctica diaria.

1 ENFOQUE PRÁCTICO PARA EL CRIBADO DE STRONGYLOIDES STERCORALIS

Carnino L, Schwob JM, Gétaz L, et al. Trop Med Infect Dis. 2021 Nov 29;6(4):203. doi: 10.3390/tropicalmed6040203.

Strongyloides stercoralis es un helminto de distribución mundial sobre todo en regiones tropicales y subtropicales, existiendo zonas de transmisión autóctona en climas templados como por ejemplo en la cuenca norte del Mediterráneo. Realiza la entrada en el ser humano a través de piel intacta en contacto con el suelo y se caracteriza por no necesitar un huésped intermediario para completar su ciclo reproductivo. Produciendo así, una infección crónica persistente asintomática o paucisintomática en el huésped inmunocompetente. Y en caso de inmunosupresión, bien sea de origen farmacológico (corticoides, biológicos, quimioterapia) o secundaria a enfermedades infecciosas o hematológicas, la larva descontrola su ciclo reproductor en tubo digestivo produciendo una estrogiloidiasis diseminada y el temido síndrome de hiperinfestación con tasas de mortalidad del 85-100%. Debido al creciente acceso a tratamientos inmunosupresores (IS), los procesos migratorios y viajes junto al cambio climático hacen de esta enfermedad un verdadero desafío de salud pública.

El diagnóstico de la infección y/o del portador asintomático en ocasiones es dificultoso. Las diferentes técnicas de detección de parásitos en heces y de concentración de las mismas tienen una baja sensibilidad debido a la baja carga parasitaria y su eliminación irregular en el paciente asintomático.

Se han desarrollado técnicas de concentración específicas para *S. stercoralis* (Baermann o Koga-agar plate culture (KAPC)) con sensibilidades de hasta el 77% si se combinan. También se están desarrollando técnicas de detección

específicas mediante PCR en heces con mejores resultados que las previas y no son dependientes del observador; pero sí son más caras y menos accesibles. La serología sería un método de cribado más adecuado debido a su alta sensibilidad (85-90%). Sin embargo, tendríamos dos inconvenientes, el primero que en áreas endémicas su especificidad se vería comprometida por la alta frecuencia reacciones cruzadas con otras helmintiasis; y segundo, la importante disminución de su sensibilidad en los pacientes inmunodeprimidos (ID).

Por ello, los autores nos proponen el siguiente algoritmo diagnóstico y de screening de *S. stercoralis* en los pacientes ID y previamente a iniciar un tratamiento IS. Es un algoritmo basado tanto en el tipo de exposición epidemiológica como en el estado de inmunosupresión del paciente, de aplicación sencilla y validado para especialistas no expertos en infecciosas. Para ello es necesario conocer la prevalencia de la enfermedad en cada país, siendo países con alta endemicidad aquellos con prevalencias >5%, endemicidad baja (prevalencias entre 0.1-5%, como es España) y muy baja endemicidad (<0,1%) Fig 2. El principal objetivo es diagnosticar la infección latente con la mayor precisión posible con una combinación de técnicas tanto directas como indirectas principalmente en pacientes ID o que lo vayan a estar a corto plazo y sobre todo en áreas con baja endemicidad.

El protocolo divide a los pacientes en 3 grupos de riesgo:

1. Pacientes con alto riesgo: nativos de países con alta endemicidad. En ellos el dx de la infección latente previo a un tratamiento IS se realizará tanto con serología como con técnicas de visualización, concentración y PCR en heces; debido al mayor grado de parasitación y de falsos positivos de las serologías.
2. Paciente de medio y bajo riesgo: viajeros >4 semanas a países de alta endemicidad, nativos o que vivan en países de baja ende-

micidad (es el caso de España) y países con prevalencias muy bajas pero con focos de alta endemicidad como sucede en el norte de Italia, sur de USA y Japón y aborígenes australianos. En estos casos, el screening de infección latente se realizará únicamente con serología y en caso de inmunosupresión establecida el diagnóstico se realizará además añadiendo las técnicas de detección directas en heces comentadas previamente, debido a la disminución de la sensibilidad de las serologías en estos casos. En estos pacientes, igualmente, se recomienda disminuir el punto de corte de los valores de referencia de las serologías según las recomendaciones de cada casa comercial.

3. Paciente en riesgo muy bajo: nativos de países con endemicidad muy baja. En este caso no precisan estudio alguno de infección latente.

El estudio de heces, siempre que sea posible, se debe realizar de tres muestras diferentes para aumentar la sensibilidad. Si solamente disponemos de una muestra se recomienda realizar todas las técnicas directas disponibles en dicha muestra (KAPC, Baermann y PCR). Si no

se dispone de PCR sí insistir en recoger las 3 muestras de heces para compensar esa pérdida de sensibilidad al no hacer la PCR.

El tratamiento se realizará con Ivermectina (200 mcg/kg), repitiendo el tratamiento entre 2 y 4 veces más en pacientes ID o con exposición reciente. De igual modo, se realizará tratamiento empírico inmediato si no hubiera al alcance los suficientes métodos diagnósticos (países en vías de desarrollo) o no encontráramos ante una emergencia médica, debido a la gran seguridad, alta eficacia y tolerancia del mismo en contraposición del elevado riesgo de una reactivación de la enfermedad latente.

Comentarios

Nunca mejor dicho nos enfrentamos a una enfermedad “olvidada” que está presente en nuestro medio a nivel de toda España y con focos de mayor endemicidad como la zona sur y este de España; así lo demuestran los múltiples casos que hemos vivido en nuestros diferentes unidades y servicios. Y precisamente somos nosotros quienes con mayor frecuencia sometemos a nuestros pacientes a tratamientos inmunomoduladores e IS. Quizás, nuestros protocolos de detección de

infecciones latentes previo a dichos tratamientos, deberían ser modificados para incluir las serologías de *S. stercoralis* de forma rutinaria.

También me gustaría reflejar el aumento del número de casos recientemente publicados de estrongiloidiasis diseminada e hiperinfestación en relación con la infección por Covid-19. Se trata de pacientes a los que no se ha realizado un cribado previo de la infección y que han recibido dosis elevadas de glucocorticoides y tocilizumab entre otros IS; sobre todo en los países con más alta endemicidad donde sigue siendo la enfermedades más desatendidas (Pereira CVM et al. COVID-19 and strongyloidiasis: what to expect from this coinfection? Clinics (Sao Paulo). 2021 Nov 19;76:e3528)

En nuestros pacientes ID y en las coinfecciones asociadas a Covid-19 no debemos olvidar un cuadro clínico muy característico de la estrongiloidiasis diseminada como es la sepsis por bacilos Gram negativos (BGN), con o sin meningitis asociada, producida al arrastrar la larva dichos BGN al torrente sanguíneo en su migración desde el intestino. Siempre debe estar bajo nuestra sospecha pues su tratamiento es imprescindible para la supervivencia del paciente.

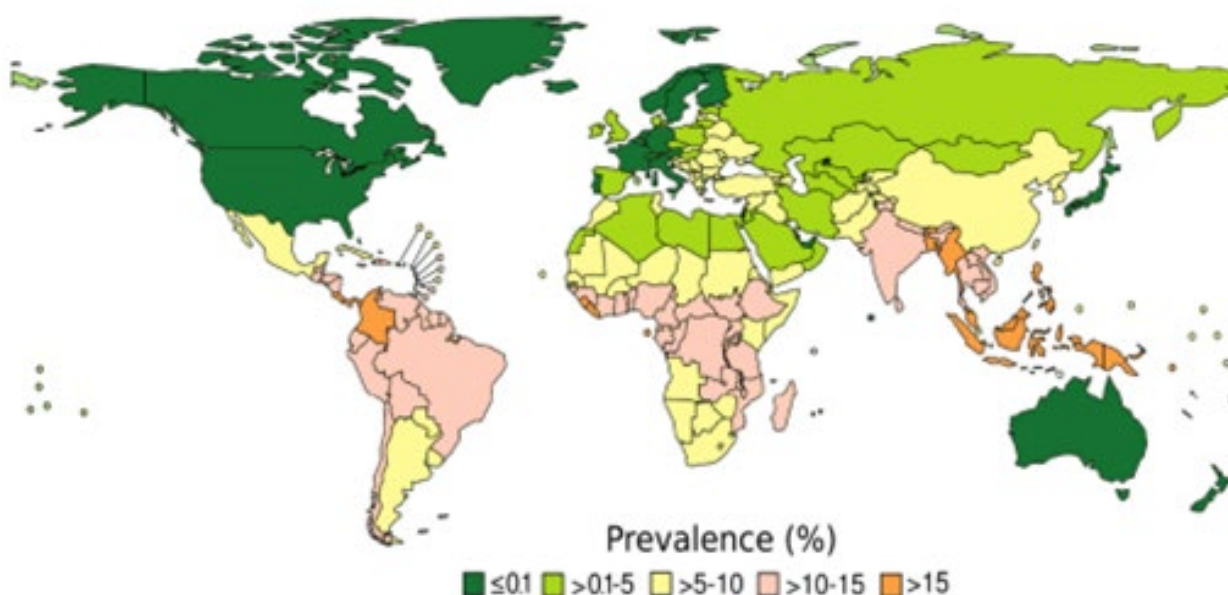


Figure 2. Prevalence of *Strongyloides stercoralis* infection, modified from The Global Prevalence of *Strongyloides stercoralis* Infection, Pathogens 2020.

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.

¿ESTAMOS TARDANDO EN REDUCIR DOSIS DE CORTICOIDES TAMBIÉN EN VASCULITIS ANCA?

Xlao Y, Guyatt G, Zeng L et als. BMJ OPEN 2022;12:e050507

El manejo de la Vasculitis ANCA en los últimos años ha admitido sin duda el tratamiento con rituximab, situado a la plasmaféresis en punto de controversia, y espera la llegada de nuevas dianas terapéuticas como el avacopan. Todo ello para mejorar el pronóstico de nuestros pacientes a corto y largo plazo. En este sentido, la dosis de glucocorticoides parece estar ya también en la palestra, término que viene al caso por lo antiguo de esta terapia, lo que hemos aprendido de ella y porque ha llegado la hora de plantearnos su dosis dados los importantes efectos secundarios, sobretodo, en riesgo vascular y osteoarticular. No cabe duda que la corticoterapia es un pilar fundamental en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, sobretodo por su rapidez de acción que la sigue situando en primer lugar. De ahí la administración en bolos los primeros días del diagnóstico de la enfermedad. La dosis oral posterior parece ser la más discutida aunque ambas vienen siendo estudiadas desde hace años y se entiende muy bien en el trabajo de Stahn C en 2008 en el que nos habla de los efectos genómicos y no genómicos de los GC (Stahn C, Buttgereit F. Genomic and no genomic effects of

glucocorticoids. Nature Clin Pract Rheum 2008;4:525-533).

En esta revisión sistemática que comentamos participan clínicos, farmacéuticos, metodólogos y cuidadores-familiares de pacientes con vasculitis ANCA planteando las siguientes variables resultado: muerte, enfermedad renal crónica avanzada, infecciones graves al año, reacciones adversas (RAM) graves y Calidad de Vida relacionada con la Salud (CVRS). De 4452 trabajos potenciales, examinan finalmente sólo los 2 ensayos clínicos controlados (ECC) que conocemos en los últimos dos años en los que se ha usado diferente dosis de corticoides para el tratamiento de esta enfermedad: el estudio PEXIVAS con 704 pacientes y un 30% con insuficiencia renal aguda grave y/o hemorragia alveolar y 3 años de seguimiento y otro japonés con 140 pacientes con afectación renal y/o pulmonar sólo leves y 6 meses de seguimiento. Concluyen que menor dosis corticoides puede reducir la mortalidad de 6m a más de 1 año (certeza leve, GRADE) sin deterioro en la supervivencia renal (certeza moderada) y con menores efectos secundarios (certeza moderada). Son dos ECC muy heterogéneos por lo que no realizan meta-análisis sino que los describen superficialmente. En el estudio japonés, la premisa fue la no inferioridad en remisión al comparar 70 pacientes por brazo de dosis reducida (0.5 mg/kg/d) vs dosis estándar (1 mg/kg/d), ambos con rituximab (375mg/m2/

sem 4 dosis). Alcanzaron remisión un 70% vs 69%, respectivamente (p=0.003). Las RAM serias fueron 37% vs 19% (p=0.02) e infecciones serias 7% vs 20% (p=0.04), respectivamente. En el PEXIVAS (figura 1), todos los pacientes se trataron con pulsoterapia (1-3gramos en total) y se diferenciaron en la dosis oral a partir de la primera semana, reduciendo al 50% en el grupo reducido más gradualmente en el estándar, siendo la diferencia acumulada de dosis a los 6 meses de un 60%. Fueron comparados también en régimen de no inferioridad. La variable principal de muerte o ERCA ocurrió en el 28% de los pacientes de la dosis reducida vs 25% en el de dosis estándar, sin diferencias significativas (DS). No hubo DS en RAM salvo en infecciones graves, a favor de la dosis reducida (27% vs 33%, RR 0.69, IC 0.52-0.93). Este estudio fue detalladamente expuesto en otro número de Cuadernos de Autoinmunidad anterior (Febrero 2020).

Comentarios

No cabe duda que la vasculitis ANCA es una enfermedad grave en la que la actuación debe ser rápida y precisa y donde la terapia corticoidea es esencial. Pero las causas de muerte de nuestros pacientes siguen siendo las infecciones en el primer año de seguimiento y posteriormente gana puestos la enfermedad cardiovascular. En ambas, la dosis de GC juega un terrible papel y parece que ya estamos reaccionando: podemos ajustar esta

dosis a lo que su farmacocinética y farmacodinámica nos enseña, y parece que obteniendo los mismos resultados en materia de eficacia y mejores en seguridad. El estudio PEXIVAS nos da cierta tranquilidad ya que cuenta con pacientes graves desde el punto de vista renal (no tanto pulmonar), lo que no ocurre en el estudio japonés.

¿ESTÁ CERRADO EL DEBATE SOBRE LA UTILIDAD DEL RECAMBIO PLASMÁTICO EN LAS VASCULITIS ANCA?

Walsh M, Collister D, Zeng L et al. *BMJ* 2022;376:e064604.

Se trata de una revisión sistemática en la que analizan el efecto del recambio plasmático (RP) en pacientes con vasculitis ANCA positivo (VAA) o glomerulonefritis pauciinmune rápidamente progresiva.

Incluye 9 ensayos con 1060 participantes, y en este metaanálisis no se observa ningún efecto del RP sobre la mortalidad de cualquier causa (RR 0,9; 0,64-1,27). No observaron ninguna diferencia según

subgrupos de pacientes, ni tampoco en los pacientes con hemorragia alveolar.

Siete ensayos que incluyeron 999 pacientes muestran que RP redujo el riesgo de enfermedad renal terminal (ERT) a los 12 m (RR 0,62; 0,39-0,98), sin evidencia de efectos diferentes según subgrupos de pacientes. La reducción del riesgo absoluto de ERT estimada para RP varía de 0,08% (0,02-0,12%) en aquellos de menor riesgo (con alta certeza de ausencia de efectos importantes del RP) a 4,6% (1,2-6,8%) en los de riesgo moderado, y a 16% (4,2 a 23,6%) para los de alto riesgo.

El RP aumentó el riesgo de infecciones graves a los doce meses (RR 11,27; 1,08-1,49), con moderada certeza. Y puede aumentar el riesgo a largo plazo. Se sugiere en el análisis secuencial al menos un incremento del riesgo de 20% en infecciones graves a los 12 meses.

Ninguno de los ensayos analizados se centró en analizar la remisión aislada. Uno de ellos con 704 pacientes comunicó remisión mantenida (>12 m) y no encontró diferencias en los que recibieron RP (RR 1,01; 0,89-1,15)

Tres ensayos incluyeron 202 pacientes con recaídas. En este aspecto, el RP no tuvo ningún efecto sobre el riesgo asociado (RR 0,92; 0,32-2,67). Un ensayo con 704 pacientes analizó la calidad de vida a los 12 m, sin observar diferencia según si habían recibido o no RP.

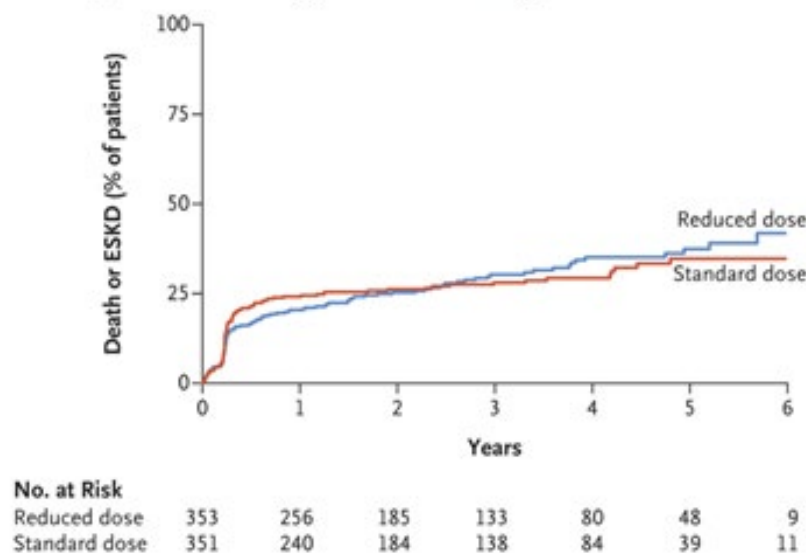
El RP probablemente no tuvo, o tuvo poco efecto en los eventos adversos graves a los 12 meses (RR 1,05; 0,74-1,48), o a largo plazo.

Aunque el efecto relativo de RP sobre la ERT y las infecciones graves a 12 m fue sustancial, los riesgos basales y por tanto la disminución absoluta del riesgo de ambos parámetros varían sustancialmente entre los distintos ensayos. Además el efecto a largo plazo del RP es incierto.

El estudio basa su fortaleza en los importantes resultados obtenidos, la exhaustiva evaluación de la información renalizada y el tamaño adecuado de la muestra, así como del tipo de análisis que se hace y de la utilización del sistema GRADE. En cuanto a las limitaciones, son fundamentales la escasez de datos generales y sobre los distintos subgrupos en los diferentes ensayos analizados. Pero aun así existe suficiente evidencia para apoyar el uso de RP para reducir el riesgo de ERT, probablemente sin efecto en subgrupos. Otro de los problemas es la heterogeneidad entre los distintos ensayos en cuanto a distintos diagnósticos, pautas de RP y regímenes de tratamiento. Este metaanálisis incluye al ensayo Pexivas, pero se observa una importante discrepancia en cuanto a los resultados. El ensayo PEXIVAS incluyó a más de 700 pacientes con VAA grave (considerando como tal la afectación renal con FG <50 o HAD). En él se compara la eficacia de RP asociado a IS habitual frente a tto IS. No hubo diferencias significativas en el endpoint compuesto Muerte - ERT entre los dos grupos, así como en la tasa de infecciones graves. Por tanto concluyen que la plasmaféresis no redujo la tasa de Muerte-ERT en los pacientes con VAA grave, incluso cuando se

Figura 1. Curva Kaplan-Meier para variable principal (muerte ó ERCA) PEXIVAS

B Primary Outcome According to Glucocorticoid Regimen



analizan los subgrupos de pacientes con Cr >5,8 o hemorragia alveolar difusa (HAD) (sO₂ <85%). Uno de los motivos probables es que el pexivas analiza el end point compuesto Muerte-ERT. Dado que en el metanálisis se observa una reducción del riesgo de alcanzar ERT a los 12 m en el grupo de RP pero asocia un aumento de las infecciones graves, es posible que el segundo efecto contrarreste el primero.

Plasma Exchange and Glucocorticoid dosing for patients with ANCA associated vasculitis: a clinical practice guideline. Zeng L, Walsh M, Guyat GH et al. *BMJ* 2022;376:e064597

Y, en base a la revisión sistemática antes comentada y a una encuesta sobre preferencias de pacientes informados sobre beneficio/riesgo de cada una de las actuaciones, se han publicado unas recomendaciones acerca de la utilización de RP en VAA. También se comenta el empleo de corticoides, pero esto no se abordará en este comentario. En estas recomendaciones:

- Se sugiere IS aislada más que RP en pacientes con VAA y bajo riesgo de desarrollar ERT, con o sin HAD (recomendación débil)
- Se sugiere emplear RP+IS para VAA y riesgo mod-alto o alto de ERT o que requieran diálisis, con o sin HAD (recomendación débil)
- Se sugiere emplear IS aislada en pacientes con VAA y HAD sin afectación (Recommendation débil).

Comentarios

Pese a las recomendaciones anteriores continúan publicándose trabajos como éste, de la Clínica Mayo (Efficacy of rituximab and plasma Exchange in AAV with severe renal disease. Casal-Moura M, Soler MJ, Sethi S et al. *J Am Soc Nephrol* 31:2688-2704, 2020) que cuestiona la utilidad de plasmaféresis en VAA. En él se analiza a 252 pacientes con VAA y afectación renal grave (FG <30). 51 de ellos recibieron RP, con un curso intensivo (7-14 sesiones diarias),

sin observar efecto en la inducción de remisión a 6 m ni en progresión a ERT o supervivencia a 18-24m.

Por tanto, aunque las guías siguen recomendando la utilización de RP en pacientes con VAA y afectación renal grave, la evidencia que apoya esta recomendación sigue cuestionándose, lo que hace que aún no se haya cerrado todavía el tema de la utilidad del RP en estos pacientes.

NUEVOS TRATAMIENTOS PARA NEFRITIS LÚPICA. ¿SON COMPETIDORES LA TRIPLE TERAPIA CON ANTICALCINEURÍNICOS Y EL BELIMUMAB?

Lei Y, Loutan J, Andres HJ. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2021;30:237-244.

Trabajos recientes de opinión y en foros de expertos se plantean estas dos terapias como posibles competidoras. Puede creerse que nada más lejos de la realidad dado que, según los estudios de cada una, parece estos diferentes tratamientos se dirigen a poblaciones diferentes. El análisis de los subgrupos en el ECC BLISS-LN no consiguió significación (DS) en el beneficio de añadir belimumab a la terapia estándar en NL clase V pura o con proteinuria \geq a 3gr, aunque a tener en cuenta que se redujo la muestra significativamente (Rovin BH y cols. *Kidney Int* 2022;101:403-413). En clase V+III/IV tampoco se consiguió DS pero sí la tendencia era a favor del fármaco. Por el contrario, puede pensarse que es en ese tipo de NL donde mayor beneficio podríamos extraer del uso de los anticalcineurínicos (ACN) por su efecto en el podocito y rápido descenso de proteinuria. Además, el nuevo ACN, voclosporina, podría mejorar considerablemente el perfil de seguridad de los ACN clásicos en nefrotoxicidad y perfil metabólico y vasoconstrictor. Hemos de recordar, sin embargo, que en el

estudio AURORA en los pacientes con clase V la diferencia, aunque existió, no fue significativa (a tener en cuenta también la reducción de la muestra de 375 a 50), pero sí en las mixtas con clase V, algo que ya viene demostrándose en estudios previos con los ACN clásicos en población asiática, y aunque la media de la proteinuria es relativamente baja 3.5-4.6 gr/día, es el reflejo de las NL que más frecuentemente se nos presentan en la actualidad. Por otro lado, los ACN pudieran tener también su escaño preferente en la llamada podocitopatía lúpica, donde parecen superiores al resto de inmunosupresores clásicos (Wang Y et al. *Rheumatology* 2014; 53:1235-1244). Belimumab no ha sido estudiado en este subtipo de nefropatía.

Por otro lado, no conocemos el tiempo de mantenimiento con belimumab en la NL pero no tememos a secuelas por su buen perfil de seguridad publicado en otras patologías y sus estudios de preservación de la función orgánica, además de no presentar limitaciones con la función renal (se ha empleado para control de las manifestaciones extra-renales en pacientes en diálisis). Con respecto a los ACN, no hay publicaciones a largo plazo, sí tememos los efectos secundarios y las limitaciones en pacientes con insuficiencia renal crónica moderada, pero estamos esperanzados de salvar estos obstáculos con la prolongación del estudio AURORA.

Esto plantea dos poblaciones diferentes a tratar. Quizás, además, en un futuro cercano, con las diferentes dianas y terapias acordes que estamos conociendo, la elección pueda ser a una multiterapia secuencial en la que, a lo largo de la evolución de la enfermedad y sin hacer desaparecer totalmente los términos inducción y mantenimiento (Anders HJ y cols, *Kidney International* 2021; 99:288-291), un mismo paciente reciba diferentes fármacos según las características en cada momento de su nefritis y comorbilidad.

SARCOIDOSIS



Carlos Romero

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

UVEITIS SARCOIDEA, MÚLTIPLES FORMAS DE PRESENTACIÓN, GENERALMENTE BILATERAL Y EN GENERAL MEJOR PRONÓSTICO QUE OTRAS UVEÍTIS NO INFECCIOSAS

Niederer RL, Sharief L, Tomkins-Netzer O, Lightman SL. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2022 Feb 24;1-7. DOI: 10.1080/09273948.2022.2032189.

Estudio retrospectivo llevado a cabo en un único centro durante dos años y compara las características clínicas y resultados en 287 de ojos (de 151 pacientes) con uveítis sarcoidea frente a 1517 (912 pacientes) ojos con otras uveítis no infecciosas.

El diagnóstico de sarcoidosis ocular se realizó según los criterios establecidos por el I International Workshop Ocular Sarcoidosis (IWOS), caracterizando la afectación ocular según los estándares establecidos en el Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. El diagnóstico de sarcoidosis por biopsia se obtuvo en el 60% de los pacientes. Entre los estudios realizados en los pacientes cabe destacar un alto porcentaje de ECA levada (82,9%), frente al 40-60% recogido a la literatura, dándole una sensibilidad similar a la radiografía de tórax, aunque con menor especificidad.

El principal órgano afectado el pulmón en 135 pacientes

(89,4%). Otras localizaciones documentadas fueron piel, 47 pacientes (31,1%), articulaciones en 38 (25,2%), neurosarcoidosis en 20 (13,2%), hígado en 10 (6,6%), riñón en 8 (5,3%) y el corazón en 5 casos (3,3%). Solo un tercio de los pacientes tenían un diagnóstico de sarcoidosis previo a la evaluación oftalmológica, llegando a ser un alto porcentaje de presentación de la sarcoidosis la uveítis.

Respecto a la afectación ocular, objetivan que el 90% de la uveítis era bilateral. Desde el punto de vista anatómico, la presentación fue de uveítis anterior aguda (17,2%); uveítis anterior crónica (8,6%), uveítis intermedia (19,2%), uveítis posterior (6%), y panuveítis (48,3%) siendo esta la presentación más común. La pérdida visual fue moderada en 19 ojos (6,6%) y severa en 13 (4,5%) presentando un pronóstico global mejor frente a otras uveítis no infecciosas. Los pacientes con mayor riesgo de pérdida visual fueron los que presentaron periflebitis retiniana, granuloma coroideo o del nervio óptico, enfermedad unilateral, desprendimiento de retina, membrana epirretiniana o glaucoma.

Los glucocorticoides fueron el tratamiento más común frente a otras uveítis no infecciosas siendo sin embargo menos frecuente usar una segunda línea de inmunosupresión.

Llama la atención el bajo porcentaje en esta serie en las que se precisó un inmunosupresor asociado, solo en 20 pacientes (13%),

siendo usado metotrexato (10), micofenolato (7), azatioprina(5), ciclosporina (3) y solo 2 anti-TNF.

Comentarios

Este estudio presenta una de las cohortes más numerosas publicadas de pacientes con uveítis sarcoidea. Fueron atendidos en una única clínica bajo el cuidado de un único profesional. Tiene el valor de ser un estudio de vida real. Al igual que como constatamos en la clínica, ellos encuentran que la uveítis es una forma frecuente para llegar al diagnóstico de la sarcoidosis. La afectación ocular, generalmente con afectación bilateral, siendo la forma más común la panuveítis y presenta un pronóstico visual mejor que otras uveítis no infecciosas.

ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOGENSINA, UN DATO MÁS PARA EL DIAGNÓSTICO, MÁS FRECUENTE EN PRESENCIA DE AFECTACIÓN EXTRATORÁCICA

Wang W, Ma Y, Zhang Y, et al. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2022 Feb 22;2022:4657502. DOI: 10.1155/2022/4657502.

Este estudio evalúa la utilidad diagnóstica y de monitorización de la enzima convertidora de angiotensina en un Hospital de Pekín, China, entre 2010 y 2020. Se sospechó

sarcoidosis en 84 pacientes, siendo confirmado en 70 pacientes. En los otros 14 pacientes el diagnóstico fue tuberculosis en 9, neoplasias en 3 y otros 2 en otras causas asociadas adenopatías mediastínicas que no especifican

El diagnóstico de sarcoidosis se realizó, según los estándares de diagnóstico de la enfermedad, al presentar un cuadro clínico y radiológico compatible, la presencia de granulomas no necrotizantes en la histopatología y la exclusión de otras enfermedades.

Ellos además de usar el sistema de Scadding de estadiaje de la afectación pulmonar (todos los pacientes estaban incluidos en estadio I, II y III), distinguen tres estadios de la enfermedad, en grupo I con afectación torácica (19, 27%), grupo II con afectación torácica con adenopatías extratorácicas (39, 55%) y grupo III con afectación multisistémica (12, 17%). En esta serie no había pacientes con afectación extratorácica exclusiva.

El valor medio de la ECA en los pacientes con sarcoidosis fue de 56.6 ± 30.8 U/L, que es significativamente más alto que en los pacientes sin sarcoidosis (28.0 ± 14.1). El valor de la ECA fue progresivamente más alto en los pacientes con mayor afectación extratorácica: en grupo I 47.0 ± 23.6 U/L, grupo II 56.4 ± 29.6 y en grupo III 64.9 ± 39.7 .

Respecto al estadiaje de Scadding, no hubo diferencias significativas en los niveles de ECA, así como tampoco en el hemograma o la VSG.

La utilidad diagnóstica de la ECA, según análisis de la curva ROC, revela un valor diagnóstico óptimo de cifras ≥ 44.0 U/L, presentando una sensibilidad para el diagnóstico de sarcoidosis fue del 61,4% y una especificidad del 92,9%. Hubo poca correlación entre la ECA y la VSG presentando la primera mejor correlación con la actividad de la enfermedad. En este estudio no se realizó proteína C reactiva. Respecto al lavado broncoalveolar, había mayor porcentaje de linfocitos en

pacientes con sarcoidosis sugiriendo que éste puede ser un indicador sensible para el diagnóstico, aunque sin correlación con la gravedad de la enfermedad.

Comentarios

A la falta de otros marcadores que sean aplicables actualmente en la clínica, es importante realizar estudios clínicos aplicables a la clínica real. En este estudio muestran unos niveles ligeramente más elevados que los que se han publicado en otras series (40-60%), incluidos algunas series españolas (Mañá 2017). Con frecuencia se sobrevalora el valor diagnóstico de la ECA, siendo solo un aspecto más a tener en cuenta, junto a la clínica, radiología y patología, teniendo en cuenta que en la sarcoidosis, ni siquiera la biopsia es patognomónica.

RIOCIGUAT, TAMBIÉN ÚTIL EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR POR SARCOIDOSIS

Baughman RP, Shlobin OA, Gupta R, et al. *Chest* 2022 Feb; 161(2):448-457 DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.2162

Este ensayo clínico evalúa la eficacia de riociguat en la hipertensión pulmonar asociada a sarcoidosis (HTP-S), que ha demostrado eficacia y está aprobado para la hipertensión pulmonar grupo 1 y 4. Es un ensayo controlado con placebo doble ciego. Los pacientes con HTP-S, demostrado por cateterismo cardíaco derecho, se aleatorizados 1:1 a riociguat o placebo. Los pacientes se sometieron a pruebas de distancia de marcha de 6 minutos (6MWD) y espirometría cada 8 semanas. En este estudio se excluyeron pacientes con fibrosis pulmonar significativa, con una FVC $< 50\%$.

El objetivo primario fue el tiempo un retraso hasta empeoramiento clínico, definido por el tiempo transcurrido hasta cualquiera de

los siguientes eventos: mortalidad por cualquier causa, hospitalización por empeoramiento cardiopulmonar atribuible a progresión de la enfermedad, disminución de > 50 metros en el test de la marcha o empeoramiento de la clase funcional de la OMS.

Participaron 16 pacientes, 8 para riociguat y 8 en el grupo placebo, que eran homogéneos sin diferencia en parámetros hemodinámicos o funcionales. En un año de seguimiento 5 de los 8 pacientes frente al grupo placebo experimentaron un empeoramiento clínico, sin que ocurriera en ninguno del grupo de riociguat. Se produjo una caída media de 55,9 metros en el test de la marcha, frente a una subida medida en el grupo de riociguat de 42 metros. No se produjeron eventos adversos significativos asociados a riociguat. En definitiva, riociguat demuestra eficacia en la prevención del empeoramiento clínico y mejora de la capacidad de ejercicio de los pacientes con HTP-S.

Ellos han usado este objetivo compuesto que se emplea actualmente en los objetivos de los ensayos en HTP del grupo 1. No obstante los pacientes que empeoraron en el grupo placebo fue en todos los casos por el test de la marcha (empeoramiento en al menos 50 metros) sin que ocurrieran otros eventos, si bien es posible que este deterioro funcional presagie un deterioro clínico posterior. Además, en el grupo de riociguat se apreció una mejoría funcional media en el test de la marcha. No se objetivaron cambios en las medidas de resultados del paciente como fatiga, calidad de vida o el cuestionario SF-36

La principal limitación de este estudio es el pequeño tamaño de la muestra, no se realizó nuevo estudio hemodinámico de control para no limitar la participación, y en el grupo placebo la edad media era ligeramente mayor, aunque los investigadores no creen que ello pudiera condicionar los resultados.

Comentarios

Tras la presencia de otros estudios en la que se ha demostrado la eficacia de otros fármacos útiles para la hipertensión pulmonar primaria como inhibidores de la endotelina o análogos de la prostaciclina, riociguat permite aumentar el arsenal terapéutico. Tiene la limitación, comentado en el estudio, de la posi-

bilidad de empeorar los resultados en pacientes con enfisema y/o fibrosis asociada como comenta el mismo estudio, por el que el uso de vasodilatadores puede empeorar la hipoxemia por desequilibrios en la relación ventilación perfusión. Sería necesario un estudio en fase III más amplio para corroborar resultados.

Tras tener ya otros fármacos eficaces para la HTP-S, quizás es el momento de no emplear una rama de placebo, y usar otros fármacos eficaz para estudio de no inferioridad, o realizar estudios con fármacos combinados al igual que en la HTP grupo 1.

INMUNOLOGÍA



Laura Cabo Zabala
Esther Carrasco Pardo
Francisco Javier Muñoz Vico

Servicio de Inmunología.
Hospital Torrecárdenas. Almería

EL SARS-COV-2 COMO DESENCADENANTE DE AUTOINMUNIDAD

Dotan A. *Autoimmun Rev.* 2021; 20:102792. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102792

El SARS-CoV-2, como se ha descrito previamente para otros virus, es un posible factor desencadenante de fenómenos de autoinmunidad. La combinación de un individuo genéticamente predispuesto con un estado hiperestimulado del sistema inmunitario puede producir una patología autoinmune. En esta revisión se abordan los principales mecanismos mediante los cuales el SARS-CoV-2 puede contribuir al desarrollo de autoinmunidad: su capacidad para hiperestimular al sistema inmunológico, la formación excesiva de trampas extracelulares de neutrófilos en respuesta a citoquinas (NETosis) y la semejanza entre componentes del virus y del propio hospedador (mimetismo molecular). El estado hiperestimulado del sistema inmunitario producido por el SARS-CoV-2 se

asocia con cambios en las subpoblaciones leucocitarias circulantes y un aumento significativo de citoquinas proinflamatorias en suero, particularmente las IL-6, IL-1 β , IL-10, IL-17, TNF y GM-CSF, produciendo un fenómeno conocido como “tormenta de citoquinas”. En pacientes con COVID19 mortal se han descrito niveles más altos de estas citoquinas e hiperferritemia. Además, se han documentado distintos tipos de autoanticuerpos generados en estos pacientes: anticuerpos anti-fosfolípido (APLA), anti-heparina-PF4 (aPF4), anti-interferones tipo I (anti-IFN-I), anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (c-ANCA y p-ANCA). Aunque las vacunas han demostrado su eficacia para el control de la pandemia en curso, también existen implicaciones en autoinmunidad de las vacunas con RNA mensajero. Es necesario conocer las complicaciones autoinmunitarias derivadas del SARS-CoV-2 para abordar el tratamiento de los pacientes en las siguientes generaciones.

Comentarios

La infección por el SARS-CoV-2 puede contribuir al desarrollo de autoinmunidad, sobretodo en pacientes con patología grave. Existen numerosos estudios que han detallado la aparición de novo de diferentes autoanticuerpos en pacientes con COVID-19, en particular ANA, ASCA y ANCA. En ciertos pacientes con COVID-19 grave, la complicación autoinmune podría explicar la falta de mejoría clínica o la necesidad de un largo periodo de recuperación a pesar de la resolución de la infección viral. En este sentido, ya se sabe que las enfermedades reumáticas sistémicas suelen caracterizarse por afectación multiorgánica con complicaciones pulmonares. La enfermedad intersticial pulmonar es la complicación pulmonar más representada y su evolución suele ser poco previsible. Por lo tanto, la autoinmunidad también puede afectar negativamente al sistema respiratorio de los pacientes con COVID-19 y ser una de las causas de las complicaciones respiratorias. Sin embargo, sería conveniente rea-

lizar un estudio a largo plazo para esclarecer si los autoanticuerpos descritos en pacientes con COVID-19 y la sintomatología asociada persisten a largo plazo tras la resolución de la enfermedad.

Un escenario similar al descrito 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. Además, en los pacientes vacunados se produce también una hiperestimulación del sistema inmunitario con el consiguiente aumento de citocinas proinflamatorias que promueven un ambiente idóneo para la pérdida de autotolerancia. Como ocurre para la infección, es necesario hacer un seguimiento del estado inmunológico y los autoanticuerpos en pacientes con síntomas autoinmunes para esclarecer la relación entre vacunación y autoinmunidad. También es necesario tratar de mejorar las vacunas experimentales basadas en mRNA para paliar los efectos adversos que producen y paliar los efectos adversos secundarios que actualmente producen. Por ejemplo, se podrían eliminar las secuencias de mRNA que codifican péptidos virales compartidos con los humanos para evitar el mimetismo molecular causado por las vacunas.

RELACIÓN CAUSAL ENTRE LA MICROBIOTA INTESTINAL Y LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Qian Xu et al *Front. Immunol.* 12:746998. doi: 10.3389/fimmu.2021.746998

Cada vez es mayor la evidencia de que las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal (MI) están asociadas con el desarrollo de enfermedades autoinmunes (EA). Sin embargo, esta evidencia viene sobre todo de estudios transversales por lo que la relación

causal no está clara. Por ello, con el fin de investigar esta asociación, los autores realizan un análisis de aleatorización mendeliana (AM) de dos muestras de seis EAs: Lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), esclerosis múltiple (EM), diabetes tipo I (DMI) y enfermedad celíaca (EC).

La AM usa variantes genéticas para determinar si una asociación observacional entre un factor de riesgo (exposición) y un resultado es consistente con un efecto causal. Para realizar este análisis, los autores utilizaron estadísticas resumidas de GWAS disponibles públicamente, usando los datos de MI como exposición y los de EA como resultado. Realizaron análisis de AM de dos muestras para identificar los taxones bacterianos causales de las EA, y aquellos taxones significativos se validaron a través de muestras de replicación independientes. Finalmente, se realizó un análisis de AM inversa para mitigar el impacto potencial de las EA en la MI.

En este estudio observaron una asociación entre la abundancia de dos géneros, *Bifidobacterium* y *Ruminococcus*, y el riesgo de EA. Específicamente, un mayor nivel de *Bifidobacterium* se asoció con un menor riesgo de LES y con un mayor riesgo de EM, DMI y EC. El nivel de *Ruminococcus* se asoció con un mayor riesgo de LES, EII y MS. En el caso de la AR no hubo evidencia de asociación causal con ningún taxón microbiano. En cuanto a la validación de estos resultados, se replicaron con éxito los efectos causales del género *Bifidobacterium* en DMI y EC. Por tanto, al combinar la evidencia de las muestras de descubrimiento y replicación, identificaron una asociación causal entre el género *Bifidobacterium* y el riesgo de DMI y EC.

Sin embargo, este estudio tuvo varias limitaciones. La mayoría de los participantes eran de ascendencia europea mientras que una pequeña cantidad de datos de MI provenían de otras razas. Los taxones bacterianos solo se analizaron

a nivel de género, pero no a un nivel más especializado. Además, los datos de MI provenían en su mayoría de adultos, mientras que el estudio de EC se realizó en niños. Finalmente, la mayoría de las EA son más prevalentes en mujeres, pero en el estudio no se analizaron los dos géneros por separado. Todo esto pudo sesgar las estimaciones y los resultados podrían haber sido más específicos y precisos.

Comentarios

Bifidobacterium es uno de los principales géneros que coloniza el intestino humano. Estudios observacionales han demostrado que juega un papel importante en la patogénesis de múltiples EA aunque los resultados son contradictorios. Hay estudios, que como éste, sugieren que un aumento de *Bifidobacterium* se asocia causalmente con un mayor riesgo de DMI y EC, pero otros estudios observaron una menor abundancia de *Bifidobacterium* en estos pacientes. En cuanto al uso de *Bifidobacterium* como probiótico también existen datos contradictorios. Varios estudios han demostrado que pueden atenuar la progresión de diversas EA, entre ellas DMI y EC, sin embargo, otros no han detectado cambios significativos. Lo mismo ocurre con sus efectos anti o proinflamatorios.

En general *Bifidobacterium* se considera una bacteria beneficiosa, pero las especies y cepas específicas pueden tener efectos variables en la salud humana. Por lo tanto, los mecanismos potenciales de estas especies y cepas en el desarrollo de las EAs deben investigarse más a fondo.

Por último, hay que tener en cuenta que la mayoría de resultados de la relación entre MI y EA derivan de estudios transversales, por lo que para poder establecer una verdadera relación causal serían necesarios más estudios de este tipo. Esto nos permitiría no solo conocer mejor el efecto que tiene la MI en la patogénesis de las EA, sino que podría dar pie a nuevas terapias basadas en esa MI.

PEDIATRÍA



Marisol Camacho Lovillo

María José Lirola Cruz

Servicio de Pediatría.

Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla.

COMPARACIÓN DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE DÉFICIT DE ADA2 EN NIÑOS VS ADULTOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA DE 306 CASOS

Fayand A, Chasset F, Boutboul D et al. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Dec;51(6):1170-1179.

El déficit de ADA2 (DADA2) es una enfermedad autoinflamatoria descrita por primera vez en 2014, que habitualmente se presenta antes de los 10 años de edad (90% antes de los 16 años). Se estima una prevalencia de 1: 222.000, sin embargo, hasta la fecha hay comunicados unos 300 pacientes.

El objetivo de este estudio es comparar aquellos pacientes que se diagnostican en la infancia con los que se diagnostican en la edad adulta, para conocer mejor las características de aquellos que se diagnostican con más de 16 años y por tanto ayudar a su identificación. Para ello revisan 12 pacientes diagnosticados en edad adulta en Francia y hacen una revisión sistemática de la literatura.

Incluyen 306 casos, de los cuales en 283 hay datos sobre la edad de diagnóstico. 49.5% se diagnosticaron de adulto y 50.5% en la infancia. Solo en 13% los síntomas se iniciaron en edad adulta. La media de edad de inicio de los síntomas fue 5 años (1.2-11) y de

diagnóstico 15 años (8-23).

La presentación vascular fue más frecuente en el grupo de diagnóstico en edad adulta (77.9% vs 69.9% $p < 0.01$), sin embargo, la presentación hematológica (citopenias de origen central) es más prevalente en el grupo de diagnóstico en la infancia (10% vs 20% $p = 0.02$). Los pacientes diagnosticados de adulto con vasculopatía tienen afectación cutánea más severa (ulceras, necrosis, isquemia digital) (35 vs 10%) que los niños, sin embargo, tuvieron menos infartos cerebrales (54 vs 81%). La presentación con déficit de inmunidad humoral fue poco frecuente en adultos, pero suele acompañarse de alteraciones hematológicas.

La actividad residual de ADA2 (>3%) se asoció con inicio de la clínica en la edad adulta (79% vs 49%). Los pacientes que inician sus síntomas en la edad adulta se presentan con mayor frecuencia con vasculopatía (76% vs 66%) y con menos frecuencia con citopenias (7.9 vs 20.7%).

Comentarios

El infradiagnóstico o retraso diagnóstico de los pacientes con DADA2 puede ser debido tanto a la heterogeneidad clínica de la enfermedad como a su reciente descripción.

Las diferencias entre el grupo de diagnóstico en niños y adultos pueden deberse a que aquellos con clínica más severa como los in-

fartos cerebrales son diagnosticados y tratados antes, mientras que otras diferencias pueden deberse a la evolución de la enfermedad no diagnosticada.

Se debe considerar el diagnóstico de DADA2 en adultos con vasculitis sistémica PAN-like y afectación cutánea moderada-severa incluso en ausencia de infartos cerebrales, en pacientes con vasculitis cutánea con manifestaciones severas asociada a citopenias, y en pacientes con fallo medular y alteraciones de la inmunidad humoral incluso sin vasculitis.

La inclusión de ADA 2 en los paneles genéticos permitirá diagnosticar pacientes con fenotipos no característicos, especialmente adultos.

DIAGNÓSTICO PRECOZ Y EVALUACIÓN DE RESPUESTA EN OSTEOMIELITIS MULTIFOCAL RECURRENTE MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA CORPORAL TOTAL

Kieninger A, Schäfer JF, Tsiflikas I, et al. *Br J Radiol*. 2022 Feb 1;95(1130):20211091 doi: 10.1259/bjr.20211091. Epub 2021 Dec 16

La osteomielitis multifocal crónica recurrente (OMCR), también llamada osteomielitis crónica no

bacteriana (OCNB), es una enfermedad ósea rara, de etiología autoinflamatoria que afecta a niños y adolescentes cuyos síntomas de presentación, hallazgos histopatológicos y biomarcadores séricos son inespecíficos. El diagnóstico a menudo se realiza aunando hallazgos clínicos y radiológicos, excluyendo otras enfermedades, como infecciones y neoplasias. Aunque en algunos casos la biopsia ósea es inevitable, sin embargo, no se considera una herramienta de diagnóstico de rutina. Hoy en día, la resonancia magnética de cuerpo entero RM-CE es una prueba de imagen esencial y probablemente la herramienta de diagnóstico más importante de la OMCR en niños

El objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad de la RM-CE en el diagnóstico temprano de la OMCR y la predicción de la respuesta clínica a través de características cuantitativas de RM.

Los autores evalúan de forma retrospectiva a 20 niños (edad media, 10,3 años; rango, 5-14 años)

diagnosticados de OMCR ((Jansson) y a los que se les realizó RM-CE al inicio (mediana de tiempo después de la 1ª visita 8 meses) y durante el seguimiento (mediana de tiempo después del inicio, 11,5 meses). Las exploraciones de RM-CE se clasificaron como tempranas (dentro de los 6 primeros meses de la 1ª visita) y tardías. Se compararon los respondedores clínicos y los no respondedores con respecto al número y la localización de las lesiones óseas, el volumen de la lesión y la relación de intensidad de señal (IS) T2

El diagnóstico de OMCR se realizó de forma precoz en el grupo de RM-CE temprana (n = 10; mediana, 3 meses) en comparación con el grupo de WB-MRI tardía (n = 10; 18 meses; p = 0,006). Las lesiones óseas se localizaron principalmente en las extremidades inferiores (n = 119/223; 53%). No se detectaron diferencias significativas con respecto al número inicial de lesiones óseas y el volumen de la lesión en los subgrupos de respondedores

clínicos (n = 10) y no respondedores (n = 10). Los respondedores mostraron una mayor reducción del volumen de las lesiones óseas en la RM-CE de seguimiento (p = 0,03). Los cocientes IS iniciales y de seguimiento fueron más bajos en los respondedores (5,6 y 5,8 frente a 6,1 y 7,2; p = 0,047 y p = 0,005).

Comentarios

El uso de WB-MRI dentro de los 6 meses posteriores a la sospecha de la enfermedad puede servir como punto de referencia para respaldar el diagnóstico temprano de OMCR. Las relaciones IS T2 y la reducción del volumen de las lesiones se correlacionan con el resultado clínico. Se trata del primer estudio que muestra que las características cuantitativas de la resonancia magnética son adecuadas para la evaluación de la respuesta y pueden usarse como marcadores de pronóstico para la predicción de la respuesta clínica.

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!





Comunicaciones del XI Congreso de la **AAE**

Granada: 8, 9 y 10 de junio de 2022

AFECTACIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON MIOPATÍA INFLAMATORIA	74
MEPOPIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA GRANULOMATOSIS ALÉRGICA CON POLIANGÉITIS. DESCRIPCIÓN DE UNA SERIE DE CASOS	76
UNA VASCULITIS POCO SISTÉMICA	76
ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE UN SUBGRUPO DE PACIENTES CON VASCULITIS ANCA TRATADOS CON TERAPIA DE MANTENIMIENTO CON RITUXIMAB	77
UVEÍTIS COMO PRESENTACIÓN DE LINFOMA VITREORETINIANO/ LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO	77
IDENTIFICACIÓN DE UN PAPEL PATOGENICO POTENCIAL DE LOS LINFOCITOS T CD4+ CITOTÓXICOS EN LA PATOGENESIS DE LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES MEDIANTE ANÁLISIS DEL TRANSCRIPTOMA A NIVEL DE CÉLULA ÚNICA	78
ARTERIOLITIS CUTÁNEA, UNA NUEVA ENTIDAD	79
IDENTIFICACIÓN DE FLT3 COMO NUEVO GEN DE RIESGO EN ESCLEROSIS SISTÉMICA	80
ARTERITIS DE TAKAYASU. RETOS DIAGNÓSTICOS Y COMORBILIDADES	80
DISFAGIA EN MIOPATÍAS INFLAMATORIAS: CARACTERÍSTICAS, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN EN 28 PACIENTES	81
ASSOCIATION BETWEEN HEALTH LITERACY AND ATTITUDES OF COVID-19 AND VACCINATION AMONG PATIENTS WITH SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES	82
ADHERENCE TO HIDROXYCHLOROQUINE TREATMENT AND ITS ASSOCIATION WITH SELF-REPORTED DISEASE ACTIVITY AND ORGAN DAMAGE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS	82
MORTALIDAD Y RIESGO VASCULAR EN VASCULITIS ANCA EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA	83
RESPUESTA SEROLÓGICA A LA VACUNA FRENTE A SARS-COV-2 EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES TRATADOS CON RITUXIMAB	85
IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS LOCI DE RIESGO ASOCIADOS A LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES MEDIANTE GWAS	85

AFECTACIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON MIOPATÍA INFLAMATORIA

Daniel de la Cueva Genovés

Jesús Antonio Cívico Ortega

Elena Basallote Leal

Ana Hidalgo Conde

Rocío Arnedo de los Ríos

Hospital Universitario Virgen de la

Victoria, Málaga.

Objetivo

Evaluar la prevalencia y el tipo de afectación pulmonar en miopatías inflamatorias

Material y métodos

Estudio observacional descriptivo y retrospectivo, de las características clínicas y radiológicas de los pacientes en seguimiento durante los años 2020 y 2021 en las consultas de enfermedades autoinmunes en nuestro servicio. Se han identificado a los pacientes con un diagnóstico probable o definido de miopatía inflamatoria, valorando si presentan disnea y/o afectación intersticial, presencia de autoanticuerpos, debilidad muscular y tratamiento recibido.

Resultados

Del total de 28 pacientes con miopatía inflamatoria, 15 tuvieron afectación pulmonar (51.2%): 5 dermatomiositis (DM), 1 polimiositis (PM), 4 miopatías necrotizantes autoinmunes (MCA), 2 miopatías por cuerpos de inclusión (MCI) y 3 miopatías no esclarecidas. Haciendo distinción del tipo de afectación, el 50% (n=14) presentó disnea, el 42.9% (n=12) neumopatía intersticial y el 39% (n=11) ambos. El 100% presentó debilidad muscular asociada.

Encontramos positividad para los siguientes autoanticuerpos: ANA, PmSCL, ENA6, SRP, Jo1, Ro52, TIF1, SSA, MDA5, Músculo liso y ActinaF. Los ANA fueron los más presentes (40.35%), Cabe destacar que MDA5, Músculo liso y ActinaF únicamente se hallaron en pacientes con afectación intersticial sin clínica disneica.

Entre los grupos que presentaron neumopatía intersticial, el 100% recibió tratamiento con prednisona oral a dosis de 1 mg/kg. El 8.3% (n=1) recibió pulsos de metilprednisolona intravenosos y un 50% (n=6) de inmunoglobulinas. Otros tratamientos fueron: azatioprina

(50%), micofenolato de mofetilo (41.7%), metrotexate (16.7%), hidroxicloroquina (16.7%), ciclofosfamida (16.7%), tacrolimus (16.7%), sulfasalazina (8.3%) y ácido micofenólico (8.3%).

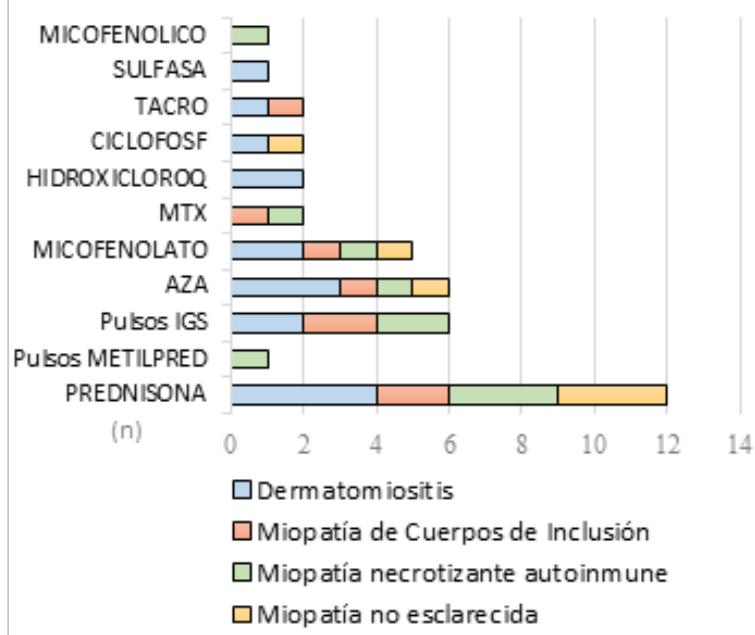
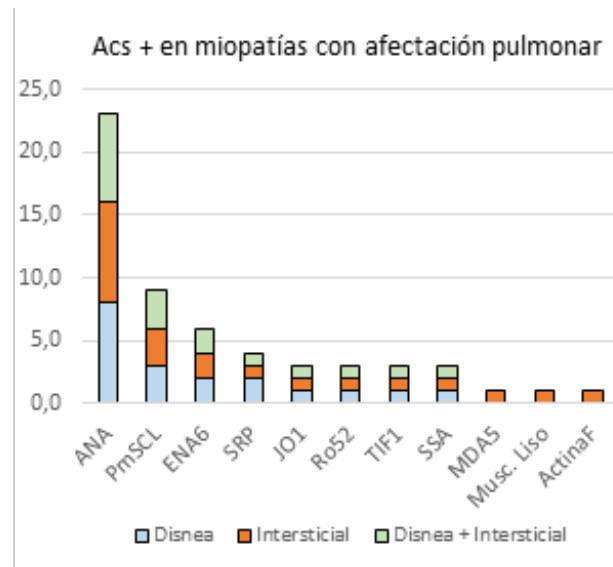
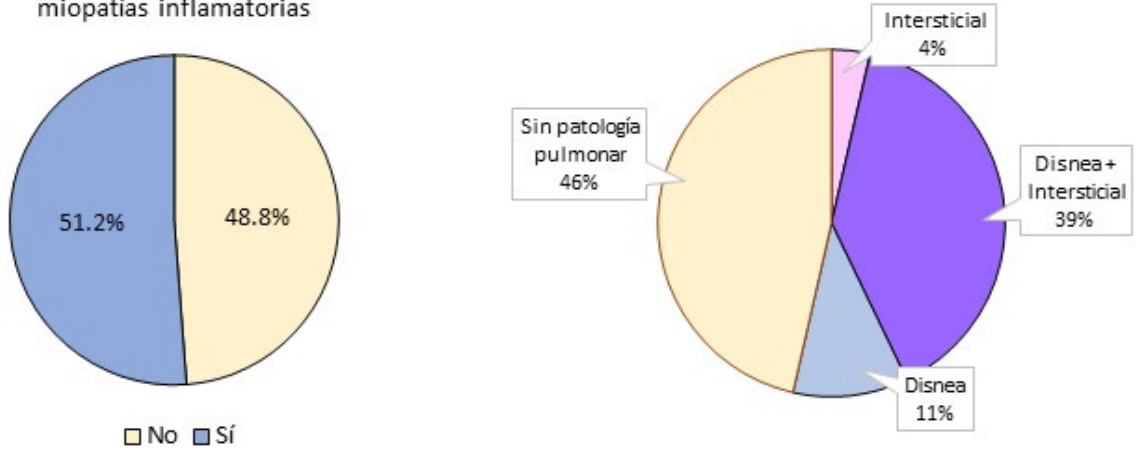
Conclusiones

La disnea en este grupo de pacientes con miopatía puede estar relacionada con la fatigabilidad de la musculatura accesoria respiratoria o con afectación del intersticio pulmonar.

En función del autoanticuerpo implicado, encontramos grupos de pacientes con predominio de clínica muscular, cutánea o pulmonar. Con implicaciones diagnósticas y de pronóstico, un conjunto de ellos se asocia con presencia de neumopatía intersticial. Así podrían servir para identificar desde un primer momento, qué pacientes tienen más riesgo de desarrollar neumopatía, incluso sin presentar disnea. Desde el punto de vista terapéutico, sería interesante seleccionar así el grupo de inmunosupresores con preferencia en pacientes con afectación pulmonar: Ciclofosfamida, tacrolimus y micofenolato de mofetilo

Variable	Miopatías inflamatorias con afectación pulmonar					
	Total	DM	PM	MNA	MCI	No esclarecida
Sexo (M/F)	(8/7)	(3/2)	(0/1)	(3/1)	(0/2)	(2/1)
Edad, mediana (RIC)	56 (50-82)	50 (39-52)	56 (0)	72 (44-83)	79 (73-85)	55 (54-83)
Nº de pacientes con afectación pulmonar (% total)	15 (53.6%)	5 (17.9%)	1 (3.6%)	4 (14.3%)	2 (7.1%)	3 (10.7%)
Nº de pacientes con disnea (% total)	14 (50%)	4 (14.3%)	1 (3.6%)	4 (14.3%)	2 (7.1%)	3 (10.7%)
Nº de pacientes con patrón intersticial (% total)	12 (42.9%)	4 (14.3%)	0 (0%)	3 (10.7%)	2 (7.1%)	3 (10.7%)

Afectación pulmonar en miopatías inflamatorias



MEPOIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA GRANULOMATOSIS ALÉRGICA CON POLIANGEÍTIS. DESCRIPCIÓN DE UNA SERIE DE CASOS

José Luis Callejas Rubio

Ríos Fernández R

Casas Maldonado F *

De la Hera J

Cassini L *

García Morales M

Ortego Centeno N

Unidad de Enfermedades Sistémicas

Servicio de Neumología *

Hospital Clínico Universitario

San Cecilio. Granada

Introducción

La granulomatosis alérgica con eosinofilia (GEPA) es una vasculitis asociada a ANCA caracterizada por la presencia de asma y eosinofilia. En su fisiopatología interviene la IL-5. Mepolizumab es un anticuerpo monoclonal anti IL-5 aprobado para el tratamiento del asma grave y de la GEPA.

Objetivos

Describir las manifestaciones clínicas que motivaron el empleo de mepolizumab en nuestra serie, los tratamientos previos empleados, la presencia de ANCA y eosinofilia al inicio del tratamiento y su evolución clínica, así como la dosis de corticoides y el uso de inmunosupresores durante el seguimiento.

Pacientes y métodos

Revisión de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de GEPA que recibieron tratamiento con mepolizumab.

Resultados

Incluimos un total de 11 pacientes con GEPA, 5 mujeres y 6 hombres, con una edad media de 49,2 años (16-68). Todos los pacientes tenían asma y eosinofilia al diagnóstico siendo las principales manifestaciones vasculíticas de la enfermedad los infiltrados pulmonares (6

pacientes), la hemorragia pulmonar (2 pacientes), la afectación del sistema nervioso periférico en forma de mononeuritis múltiple o polineuropatía (6 pacientes), la afectación miocárdica (2 pacientes), la vasculitis cutánea (2 pacientes) y la hemorragia cerebral (1 paciente). La causa fundamental que motivó el inicio del tratamiento con mepolizumab fue el mal control del asma en todos los casos, acompañando eosinofilia en 4 pacientes, todos con ANCA negativos. Todos los pacientes estaban en tratamiento con corticoides, 4 con inmunosupresores, 6 con omalizumab y 6 con montelukast. La dosis administrada de mepolizumab fue de 100mg/mensual subcutánea en todos los casos. Al final del seguimiento se describió un buen control del asma, con suspensión/disminución de la dosis de inmunosupresores y corticoides en todos los casos.

Discusiones

En nuestra serie de pacientes con GEPA el uso de mepolizumab se asoció con un control del asma, permitiendo una disminución del tratamiento inmunosupresor y de la dosis de corticoides.

UNA VASCULITIS POCO SISTÉMICA

Laurine Prinnet

Daniel Arnés García, Nuria

Navarrete Navarrete

Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Caso Clínico

Varón de 51 años con dislipemia, fumador (ICAT-30) y enolismo crónico (>100g alcohol/día) que acudió a Urgencias por dolor abdominal epi-mesogástrico de 48h de duración de aparición brusca, intenso e irradiado a ambos flancos y fosas lumbares. El dolor cedía parcialmente con analgesia de primer escalón y empeoraba con la ingesta oral produciendo sitofobia.

Náuseas, sin vómitos. Negaba otra sintomatología.

A la exploración, regular estado general con PA 184/107mmHg (sin diferencia de mediciones en distintas extremidades), FC 85lpm, afebril, pulsioximetría basal 97%. Auscultación cardiorrespiratoria. El abdomen era doloroso a la palpación profunda en epi-mesogástrica, sin peritonismo. Presentaba hepatomegalia no dolorosa de dos traveses con pulsos distales conservados y simétricos.

Bioquímica LDH 253U/L y PCR 25mg/L, no existiendo alteraciones analíticas. Radiografía de tórax, abdomen y electrocardiograma normales.

Se solicitó TC toracoabdominal con contraste informando que "la arteria mesentérica superior se encuentra rodeada desde su origen por un manguito de tejido blando que produce estenosis considerable de su luz y se extiende hacia múltiples ramas, estenosándolas" (imagen 1). El estudio en planta se completó con PET-TC donde se visualizó hipercaptación arterial focal patológica en mesentérica superior (SUVmax=6.8) así como hipercaptación difusa leve (SUVmax<4) en aorta torácica e inferior a la hepática. El estudio de autoinmunidad incluyendo anticuerpos antimieloperoxidasa y antiproteína-3, y serologías fueron normales. Ante la sospecha de vasculitis de arteria mesentérica superior y sus ramas y tras descartarse actitud quirúrgica, se administraron tres bolos diarios de metilprednisolona 125mg, secuenciando a vía oral con pauta descendente hasta prednisona 15mg/día de mantenimiento, produciéndose una mejoría de la sintomatología y prueba de imagen de control sin evidencia de estenosis

Discusiones

La prevalencia de la vasculitis localizada del tracto gastrointestinal es desconocida. Afecta a un único territorio vascular y plantea el diagnóstico diferencial con causas sistémicas de vasculitis como pa-

narteritis nodosa, vasculitis ANCA, vasculitis IgA, Takayasu, Behçet, Kawasaki o lupus eritematoso sistémico. La clínica de presentación suele ser dolor abdominal (desde abdomen agudo a angina intestinal crónica) y rectorragia. El TC con contraste endovenoso es la prueba de imagen de elección para confirmar el diagnóstico, siendo en algunas series de casos la arteria mesentérica superior la más afectada. El tratamiento se basa en corticoides sistémicos e inmunosupresores (ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato de mofetilo). Suele asociar gran morbimortalidad, especialmente si existe complicación (como perforación o infarto) que precisa de intervención quirúrgica.

ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE UN SUBGRUPO DE PACIENTES CON VASCULITIS ANCA TRATADOS CON TERAPIA DE MANTENIMIENTO CON RITUXIMAB

Miriam Jiménez Benitez ¹

Maria Milagros Castillo Matus ²

Santiago Rodríguez Suárez ³

Francisco García Hernández ³

Hospital de la Merced, Sevilla ¹

Hospital San Juan de Dios, Granada ²

Hospital universitario Virgen del Rocío, Sevilla ³

Objetivo

Evaluar la respuesta al tratamiento de mantenimiento con Rituximab en pacientes con vasculitis asociada a ANCA (VANCA) con curso multirrecurrente a pesar del tratamiento.

Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo que incluye un subgrupo de pacientes con VANCA multirrecurrente. Recibieron tratamiento con Rituximab:

- Pauta de inducción: 2 dosis de 1 g separadas dos semanas, asociado a terapia corticoidea y al tratamiento inmunosupresor de base.
- Pauta de mantenimiento: A los 6 meses recibieron 2 dosis de 500 mg separados dos semanas, y luego 500 mg cada 6 meses.

Se evalúa respuesta clínica y modificación de niveles ANCA.

Resultados

Se incluyeron 9 pacientes (7 mujeres, 78%), edad media 53 años. Diagnosticados de: poliangeitis microscópica 4 (45%), granulomatosis con poliangeitis 4 (45%) y granulomatosis eosinofílica con poliangeitis 1 (10%). La media de inmunosupresores utilizados previamente fue de 2,5 por paciente, 7 (78%) ya fueron tratados con Rituximab.

Los pacientes han recibido una media de tratamiento de mantenimiento con Rituximab de 25 meses. Todos menos un paciente (8/9, 91%) experimentaron mejoría clínica mantenida. Entre los respondedores, se alcanzó remisión completa de la afectación renal (2, 23%) y respiratoria (6, 67%), e incompleta de la afectación ORL (3, 33%). La clínica articular se controló en el 80% de pacientes (4/5). El paciente que no mejoró tenía clínica ORL predominante.

Siete pacientes (78%) tenían ANCA positivos, y 5 de ellos experimentaron reducción del título (72%).

Entre los pacientes que ya fueron tratados con Rituximab, sólo 1 no mejoró (14%).

Conclusiones

- Los pacientes con VANCA multirrecurrente se benefician del tratamiento de mantenimiento con Rituximab.
- Los síntomas ORL fueron los menos sensibles a este esquema de tratamiento.
- La evolución de los títulos de ANCA fue paralela a la mejoría clínica.
- La recurrencia clínica tras ciclos previos de tratamiento de inducción con Rituximab no implica peor respuesta al tratamiento de mantenimiento.

ción con Rituximab no implica peor respuesta al tratamiento de mantenimiento.

UVEÍTIS COMO PRESENTACIÓN DE LINFOMA VITREO-RETINIANO/ LINFOMA CEREBRAL PRIMARIO

Nuria Navarrete Navarrete

Patricia Gómez Ronquillo ¹

Laurine Prinnet Giuliano ¹

Daniel Arnés García ¹

Antonio Espejo González ²

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada ¹

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada ²

Objetivos

Evaluar las principales características clínicas de pacientes con uveítis como manifestación inicial de linfoma vítreo-retiniano primario/ cerebral en la unidad interdisciplinar de oftalmología/ enfermedades autoinmunes sistémicas del hospital Virgen de las Nieves de Granada.

Material y métodos

Se ha realizado un análisis descriptivo y retrospectivo de los casos de uveítis con diagnóstico final de linfoma vítreo-retiniano diagnosticados entre septiembre de 2020 y marzo de 2022 en nuestra unidad.

Resultados

En 18 meses analizados recogimos 3 pacientes mujeres (media 60 años) (ver tabla). En dos de los tres casos se confirmó afectación del SNC con biopsia cerebral compatible con Linfoma B Difuso de Células Grandes. En una de las pacientes se realizó biopsia vítrea, no siendo concluyente el resultado. En todos los casos se inició

tratamiento con esquema MATRIX (Rituximab + Metotrexato + Citara-bina + Tiotepa). El tercer caso está pendiente del resultado de biopsia cerebral, en la RM se describe lesión extensa en cuerpo caloso, muy sugestiva de linfoma. En esta paciente se hizo además diagnós-tico de linfoma B cutáneo frontal.

Conclusiones

La uveítis es un proceso inflamatorio que afecta a la capa media del ojo (uvea), en alguna o todas su partes. Son numerosas las causas de uveítis (infecciones, enfermedades inflamatorias, autoin-munes, neoplasias), si bien hasta en el 30% de los pacientes no se encuentra. Las uveítis, especialmente intermedias y posteriores pueden ser la forma de presenta-ción de un linfoma vítreo-retiniano primario o asociado a linfoma del SNC. Es una neoplasia infrecuente (0.27/ 100.000 hab/ año) tipo linfoma no-Hodgkin cuyo diagnóstico representa hoy en día un reto diag-nóstico por la dificultad en la ob-tención de muestra y las limitacio-nes de la biopsia vítrea, así como terapéutico. Es más frecuente en mujeres y en un 25% de los casos hay linfoma aislado de la retina sin afectación del SNC. El tiempo medio desde inicio de síntomas hasta diagnóstico es 40 meses. El diagnóstico requiere la identi-ficación de las células malignas en ojo/ cerebro. El linfoma vítreo debe sospecharse en adultos con uveítis

simétrica con afectación mayorita-riamente en vítreo y mala respues-ta a corticoides. El tratamiento incluye quimioterapia sistémica, así como intravítrea (metotrexato y rituximab).

IDENTIFICACIÓN DE UN PAPEL PATOGENICO POTENCIAL DE LOS LINFOCITOS T CD4+ CITOTÓXICOS EN LA PATOGENESIS DE LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES MEDIANTE ANÁLISIS DEL TRANSCRIPTOMA A NIVEL DE CÉLULA ÚNICA

Elio G. Carmona ^{1,2}

José Luis Callejas-Rubio ³

Raquel Ríos-Fernández ³

Norberto Ortego-Centeno ^{3,4}

Enrique Raya ⁵

Bernd Timmermann ⁶

Javier Martín ¹

Ana Márquez ¹

Instituto de Parasitología y Biomedicina “López-Neyra”, CSIC, PTS Granada, Spain ¹

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Universitario San Cecilio, Instituto de Investigación

Biosanitaria ibs. Granada, Spain ²

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spain ³

Departamento de Medicina, Universidad de Granada, Spain ⁴

Reumatología y Medicina Interna, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spain ⁵

Sequencing Core Facility, Max Planck Institute for Molecular Genetics, Berlin, Germany ⁶

Objetivos

La arteritis de células gigantes (ACG) es un tipo de vasculitis sis-témica mediada por una respuesta inmunológica aberrante frente al endotelio vascular. Aunque los me-

canismos patogénicos implicados están aún por resolver, existen evi-dencias que apuntan a los linfoci-tos T CD4+ como actores clave en el desarrollo de los mismos.

Recientemente, la secuenciaci-ón del transcriptoma de célula única ha supuesto una revolución tecnológica en la caracterización del perfil de expresión de distintos tejidos permitiendo incluso identi-ficar nuevos tipos celulares con un papel patogénico en enferme-dad. Por tanto, el estudio del perfil transcriptómico a nivel de célula única de células T CD4+ en pacien-tes de GCA puede ayudar a definir su importancia en la patogénesis de esta vasculitis.

Material y métodos

Se aislaron células CD4+ prove-nientes de muestras de sangre periférica de 16 individuos (ocho pacientes de ACG, cinco en la fase activa y tres en remisión, y ocho controles sanos). El transcriptoma a nivel de célula única se secuenció utilizando la tecnología ‘*Chromium Single Cell Gene Expression*’ (10X Genomics). Los datos de secuenciación se procesaron con el software CellRangerV3.0. Los aná-lisis de control de calidad, reduc-ción de dimensionalidad y expre-sión diferencial se realizaron con el software Seurat V4.

Resultados

Se caracterizaron un total de 114.868 células, distribuidas en 13 “clusters” de acuerdo a su per-fil transcriptómico. La anotación de los “clusters” en base a marcado-res celulares canónicos identificó 8 subtipos de células T CD4+, in-cludiendo células naive, efectoras, T reguladoras (Tregs) y citotóxicas. La comparación de la composición celular entre individuos demostró una disminución significativa del porcentaje de linfocitos citotóxicos en pacientes de GCA en remisión con respecto a pacientes activos (p=0.011) y controles (p=0.045) así como una disminución del porcentaje de Tregs en pacientes activos comparados con contro-

EDAD MEDIA	60 años
AFECCIÓN OCULAR BILATERAL	70%
UVEÍTIS POSTERIOR	70%
AFECCIÓN DEL SNC	100%
DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO	100%
SUPERVIVENCIA A LOS 2 AÑOS	70%

les sanos ($p=0.029$). Mediante un análisis de expresión diferencial observamos que las células citotóxicas de pacientes activos presentaban una sobreexpresión de granzima B con respecto a pacientes en remisión ($p=0.015$), así como una mayor expresión de *hobit*, también implicado en citotoxicidad, con respecto a controles ($p=1.55 \times 10^{-49}$). Además, las Tregs de pacientes activos y en remisión mostraban una menor expresión de genes involucrados en su función reguladora, como *HLA-DRA* ($p=1.65 \times 10^{-9}$) y *LGALS1* ($p=4.14 \times 10^{-12}$), con respecto a controles.

Conclusiones

Mediante el primer análisis del perfil transcriptómico a nivel de célula única de linfocitos T CD4+ hemos identificado un nuevo tipo celular con un papel patogénico potencial en la ACG.

ARTERIOLITIS CUTÁNEA, UNA NUEVA ENTIDAD

Nuria Navarrete Navarrete

Inés Pitto Robles

Inmaculada Calle Gómez

Hospital Universitario Virgen de las

Nieves de Granada

Objetivos

Estudio de paciente con patología cutánea de diagnóstico desconocido y repercusión sistémica potencialmente letal, descritos en biopsia hallazgos compatibles con arteriولitis cutánea vs arteritis cutánea.

Material y métodos

Descripción de caso. Mujer 41 años sin antecedentes patológicos, con lesión cutánea en pierna izquierda de 1 año evolución, diagnosticada y tratada como eritema nodoso, con evolución tórpida y ulceración a pesar de varias líneas terapéuticas. De menos tiempo de evolución, lesión similar en muslo izquierdo.

Clínica asociada de dolor en tratamiento con fentanilo, fiebre intermitente de evolución crónica sin cortejo bacteriémico, pérdida ponderal, aftas orales y genitales, patergia. Ante sospecha de enfermedad autoinmune/ inmunomediada aún no filiada se administran 3 pulsos de 6MP, a pesar de lo cual existe empeoramiento clínico y analítico, requiriendo ingreso por síndrome hiperinflamatorio y sospecha de infección oportunista.

Durante el ingreso presenta fallo respiratorio por aspergilosis broncopulmonar invasiva que requiere soporte ventilatorio. Se aísla *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenems en úlcera cutánea. Persistencia de fiebre a pesar de antibioterapia según antibiograma y empeoramiento analítico (pancitopenia, ferritina > 33.511 ng/mL, GGT 1748 U/L, fibrinógeno < 40 mg/dL). El aspirado medular muestra fenómenos de hemofagocitosis, ante la elevada sospecha de síndrome hemofagocítico (HS Score 98-99%), se indican pulsos de dexametasona e inmunoglobulinas iv, con evolución clínica lenta pero favorable.

A nivel cutáneo, evolución tórpida, precisando desbridamiento quirúrgico y posterior injerto. Se realiza nueva biopsia, mostrando vasculitis de vasos de pequeño y mediano vaso, junto con afectación de dermis e hipodermis, compatible con arteriولitis cutánea y menos probable arteritis.

Normales o negativos: ANAs, ENAs, ANCA, crioglobulinas, AAFs, serologías virales (incluidos HIV, lues, herpes), igr, mantoux, HLA B51, ileocolonoscopia.

Resultados

La paciente es diagnosticada de arteritis vs arteriولitis cutánea además de los diagnósticos comentados. 5 meses después del alta, mantiene resolución de las lesiones cutáneas, y tratamiento con azatioprina y prednisona 5 mg/ d.

Conclusiones

El diagnóstico diferencial de la enfermedad cutánea fue amplio: infecciones, principalmente tuberculosis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, lupus, Behçet y otras vasculitis sistémicas. La biopsia cutánea concluyó la existencia de vasculitis cutánea. Frente a la arteritis cutánea (antes PAN cutánea), se describen hallazgos compatibles con arteriولitis cutánea. Esta es una entidad de reciente descripción, clínicamente similar a la arteritis pero afecta a arteriolas de dermis media (50-60 micras) (PAN afecta a arterias musculares (200-400 micras) en unión dérmica-subepidérmica), preferentemente en muslos, rodillas, palmas/ plantas, con frecuencia se ulceran y se acompaña de síntomas sistémicos.



IDENTIFICACIÓN DE *FLT3* COMO NUEVO GEN DE RIESGO EN ESCLEROSIS SISTÉMICA

Javier Martínez-López ^{1*}

Martin Kerick ^{1*}

Lourdes Ortiz-Fernández ¹

Marialbert Acosta-Herrera ^{1,2}

Ana Márquez ¹

Javier Martín ¹

¹ Instituto de Parasitología y

Biomedicina López-Neyra. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IPBLN-CSIC), Granada, España.

² Unidad de Enfermedades Sistémicas Autoinmunes, Hospital Clínico San Cecilio, Instituto de Investigación Biosanitaria Ibs. Granada, Spain.

* Estos autores han contribuido por igual al trabajo.

Objetivos

A pesar de los avances realizados en el estudio del componente genético de la esclerosis sistémica (ES), una parte sigue siendo una incógnita. Recientemente, una variante genética de baja frecuencia que afecta al splicing del gen *FLT3* y que provoca un aumento de su expresión, ha sido asociada con múltiples enfermedades mediadas por el sistema inmunitario. Por ello, el objetivo de este trabajo fue evaluar la posible implicación de este gen, involucrado en la diferenciación y maduración de células inmunitarias, en la susceptibilidad al desarrollo de la ES.

Material y métodos

Se analizó un total de 26.598 individuos de ascendencia europea, 9.063 pacientes de ES y 17.535 controles, para estudiar la asociación de la variante genética rs76428106-C del gen *FLT3* con la enfermedad. Los datos genotipados de un estudio genómico previo fueron imputados con el panel de referencia más extenso hasta la fecha, TOPMed. Posteriormente, las dosis alélicas se analizaron mediante regresión logística ajustando por sexo y cinco componentes principales.

Resultados

En concordancia con lo previamente observado en otras enfermedades inmunomediadas, la variante rs76428106-C se encuentra significativamente asociada con la ES (p-valor=2,03x10⁻³; OR=1,34). Además, también se realizó una estratificación por los principales subtipos clínicos: difusa (p-valor=1,3x10⁻²; OR=1,43) y limitada (p-valor=5,00x10⁻³; OR=1,36); y serológicos: anti-topoisomerasa positivo (p-valor=1,4x10⁻²; OR=1,52) y anti-centrómero positivo (p-valor=4,8x10⁻²; OR=1,32). Estos resultados muestran un efecto de riesgo consistente en los diferentes subtipos de la enfermedad.

Conclusiones

Este trabajo es el primero en describir una asociación entre rs76428106-C y ES. Por tanto, nuestros resultados refuerzan el papel de *FLT3* como un gen relevante en las enfermedades seropositivas mediadas por el sistema inmunitario.

ARTERITIS DE TAKAYASU. RETOS DIAGNÓSTICOS Y COMORBILIDADES

Marisol Camacho Lovillo

María Isabel García Ruiz-Santa Quiteria

Laura Fernández Silveira

Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío

Objetivos

La Arteritis de Takayasu (AT) es una vasculitis crónica que afecta principalmente a grandes vasos. Su diagnóstico suele ser difícil debido a síntomas inespecíficos de presentación. El objetivo de este trabajo es describir 2 casos diagnosticados de AT en nuestro centro

Material y métodos

estudio descriptivo retrospectivo, mediante revisión de historias clí-

nicas informatizadas de 2 pacientes con AT diagnosticados en nuestro centro.

Resultados

Varón de 18 años. Como antecedente personal destaca el estar diagnosticado de esclerosis tuberosa. A los 5 años presenta un episodio de hemiparesia derecha súbita por infarto agudo de la cerebral media izquierda, con oclusión tronco innominado y estenosis carótida común izquierda, con elevación de VSG. Tras mejoría clínica y radiológica en tratamiento con corticoides (sospechándose etiología inflamatoria), presenta a los 6 meses reestenosis precisando colocación de stent en tronco innominado, e inicio de metotrexate. 6 meses después, de nuevo presenta reestenosis, por lo que se inicia ciclofosfamida mensual como tratamiento de inducción y posteriormente micofenolato como mantenimiento, con buena evolución clínica.

Mujer de 17 años. Desde los 11 años diagnosticada de Osteomielitis Crónica Multifocal Recurrente (OCMR) en tratamiento con AINEs, metotrexate, y etanercept secuencialmente. En Julio 2020 (16 años) es ingresada para estudio por presentar hiporexia, pérdida de peso, y elevación persistente de marcadores inflamatorios; en las pruebas complementarias destaca una gammagrafía que muestra aumento de captación en columna dorsal y clavícula, y una RNM que detecta engrosamiento mural con realce del cayado aórtico y vasos supraaórticos, siendo diagnosticada de AT. Se inicia tratamiento con corticoides y micofenolato, con buena tolerancia y evolución tras ajuste de dosis.

Conclusiones

La coexistencia de otras patologías puede retrasar el diagnóstico de AT, empeorando el pronóstico. La esclerosis tuberosa se ha asociado a aneurismas, pero no hay descrito hasta la fecha pacientes con AT. Sí existen casos publicados de OCMR asociado a AT.

DISFAGIA EN MIOPATÍAS INFLAMATORIAS: CARACTERÍSTICAS, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN EN 28 PACIENTES

Daniel de la Cueva Genovés

Jesús Antonio Cívico Ortega
Ana Hidalgo Conde
Rocío Arnedo de los Ríos
Manuel Abarca Costalago
Fernando Javier Sánchez Lora
Unidad de Enfermedades Hospital
Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

Objetivos

Evaluar la prevalencia de disfagia en miopatías inflamatorias, así como su tratamiento y evolución.

Material y métodos

Estudio observacional descriptivo y retrospectivo, que evalúa las características clínicas y analíticas de los pacientes en seguimiento durante los años 2020 y 2021 en las consultas de enfermedades autoinmunes en nuestro servicio. Se han identificado a los pacientes con un diagnóstico probable o definido de

miopatía inflamatoria, valorando su patrón de afectación muscular, presencia de disfagia, tratamiento recibido y evolución de los síntomas.

Resultados

Del total de 28 pacientes con diagnóstico de miopatía inflamatoria, 9 tuvieron disfagia asociada. De entre estos encontramos: 4 dermatomiositis (DM), 2 miopatías necrotizantes autoinmunes (MCA), 1 polimiositis (PM), 1 miopatía por cuerpos de inclusión (MCI) y 1 dermatomiositis amiofálica (DMa). Un 33.3% presentaba disfagia a líquidos, un 11.1% a sólidos y un 55.6% a ambas texturas.

Entre los grupos con DM, DMa, PM y MCA, el 100% recibió tratamiento con prednisona oral a dosis de 1 mg/kg. El 25% (n=2) recibió pulsos de metilprednisolona intravenosos y un 62,5% (n=5) de inmunoglobulinas, ambas infusiones en casos de rápido empeoramiento clínico. Otros tratamientos fueron: azatioprina (75%), metrotexate (37,5%), hidroxicloroquina (37,5%), micofenolato de mofetilo (25%), sulfasalazina (12.5%), tacrolimus

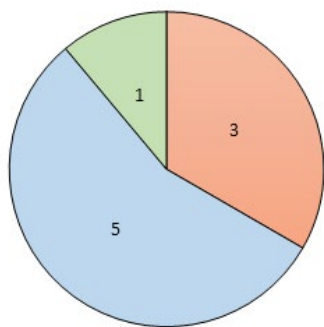
(12,5%) y rituximab (12,5%). Recibiendo además técnicas de rehabilitación, el 88.8% recuperó de forma completa.

Para el único caso de disfagia asociada a MCI, entidad descrita con resistencia intrínseca a corticoterapia oral y pulsos de inmunoglobulinas, utilizamos metrotexate y tacrolimus sin total eficacia.

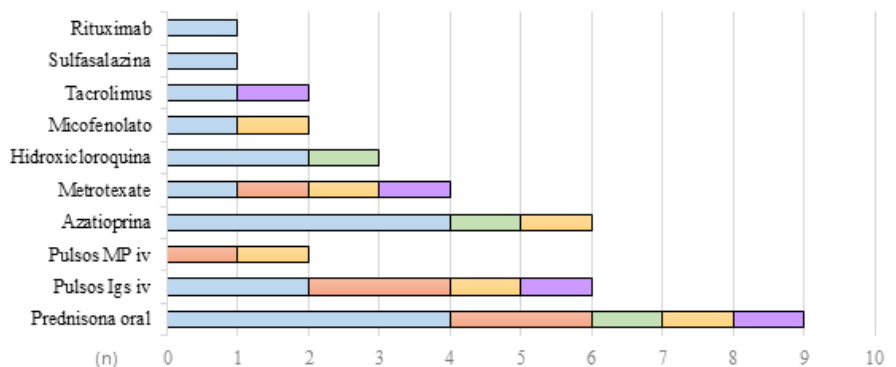
Conclusiones

La disfagia es un problema de seriedad en el patrón de afectación de las miopatías inflamatorias, con notable prevalencia y un gran impacto en la calidad de vida. Según la bibliografía publicada, la MCI es la entidad a la que más se asocia (aproximadamente un 50%), como vemos en nuestro análisis. La corticoterapia es el pilar fundamental en su tratamiento, recurriendo a infusión de metilprednisolona e inmunoglobulinas en casos de síntomas rápidamente progresivos. Sería interesante seguir describiendo y entendiendo el patrón clínico de estas entidades e investigar nuevas líneas terapéuticas específicas.

Variable	Pacientes					
	Total	DM	PM	MNA	MCI	DMa
N.º de pacientes con disfagia (% total)	9 (32%)	4 (14%)	1 (3,5%)	2 (7%)	1 (3,5%)	1 (3,5%)
Sexo (M/F)	(5/4)	(2/2)	(1/0)	(1/1)	(1/0)	(0/1)
Edad, mediana (RIC)	63 (27)	52 (22)	56	82,50 (0)	73	63



■ Líquidos ■ Líquidos y sólidos ■ Sólidos



■ DM ■ MNA ■ DMa ■ PM ■ MCI

ASSOCIATION BETWEEN HEALTH LITERACY AND ATTITUDES OF COVID-19 AND VACCINATION AMONG PATIENTS WITH SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES

Maria Correa Rodríguez¹

Blanca Rueda-Medina¹

José-Luis Callejas-Rubio²

Raquel Ríos-Fernández²

Javier de la Hera-Fernández²

María del Rocío Gil-Gutiérrez¹

Irene Medina-Martínez¹

Norberto Ortego-Centeno³

¹Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada.

²Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Clínico Universitario San Cecilio (Granada).

³Facultad de Medicina, Universidad de Granada.

Objetive

Health literacy may be especially relevant for effective self-disease management in patients with systemic autoimmune diseases (SAD) that have multi-systemic organ involvement and complex medication regimens. The relationships between health literacy level and attitudes of Covid-19 and vaccination in patients with SAD have not been previously investigated. A better understanding of these associations will help the design of effective strategies focused on patients with autoimmune diseases.

Material y methods

A cross-sectional study was conducted among 395 patients (81.1% were living in Spain; 92% females; mean age 46.59 years). An anonymous online survey was distributed to an online SAD association. Health literacy was measured using the European Health Literacy Survey Questionnaire (HLS-EU-Q16). Participants

completed a structured questionnaire regarding general (gender, age) and clinical characteristics (SAD, time since diagnosis and perceived disease activity), and attitudes of Covid-19. The study protocol was approved by Local Ethics Committee of University of Granada (2130/CEIH/2021).

Results

The prevalence of systemic lupus erythematosus was the highest (41.6%), subsequently followed by vasculitis (23.3%), antiphospholipid syndrome (7.0%), scleroderma (4.7%), Sjögren syndrome (3.9%), sarcoidosis (3.6%), rheumatoid arthritis (2.3%) and espondyloarthritis (0.8%). More than half of patients (57.7%) have inadequate health literacy and the mean health literacy level was 9.63(5.66). There were associations between the question 'Has your doctor recommended the vaccine against Covid-19?' where there were more positive answers in patients with higher health literacy scores ($p < .001$). Regarding the statement "If you are not vaccinated against Covid-19," there were significant differences between the answers "I am willing to get vaccinated," "I have doubts whether to get vaccinated or not," "I have refused the vaccine" and "Others." Those patients who are willing to get vaccinated showed the highest health literacy scores ($p = .024$).

Conclusions

There are high levels of inadequate health literacy among patients with SAD and the reservations to get vaccinated against Covid-19 were linked to health literacy level. Our data revealed the need to design and implement educational programs to improve health literacy among autoimmune disease patients.

ADHERENCE TO HIDROXYCHLOROQUINE TREATMENT AND ITS ASSOCIATION WITH SELF-REPORTED DISEASE ACTIVITY AND ORGAN DAMAGE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS

Maria Correa Rodríguez¹

Blanca Rueda-Medina¹

José-Luis Callejas-Rubio²

Raquel Ríos-Fernández²

Javier de la Hera-Fernández²

Marta García Morales²

María del Rocío Gil-Gutiérrez¹

Norberto Ortego-Centeno³

¹Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada.

²Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Clínico Universitario San Cecilio (Granada).

³Facultad de Medicina, Universidad de Granada.

Objetive

Poor adherence to therapeutic regimens is a problem in patients with chronic diseases including systemic lupus erythematosus (SLE) that may be associated with a higher risk of flares, morbidity and hospitalisations. Hydroxychloroquine (HCQ) is a cornerstone to managing SLE, yet adherence to medication has been proposed to be poor. We aimed to investigate the rate of non-adherence to HCG and its potential association with disease activity and damage in a large cohort of SLE patients.

Material y methods

A cross-sectional study was conducted among 670 patients with SLE (95.4% females; mean age 45.97 years). The Systemic Lupus Erythematosus Activity Questionnaire (SLAQ) and the Lupus Damage Index Questionnaire (LDIQ), were used to assess disease activity and accumulated damage, respectively. Data on prescription

drugs for the treatment of SLE were collected. The study protocol was approved by Local Ethics Committee of University of Granada (2130/CEIH/2021). ANOVA analyses adjusted for age, sex and medical treatment use were applied for statistical analyses.

Results

Out of the 670 patients, (84.9%) reported that they were current users of HCG, 84 (12.5%) were past users, and 17 (2.5%) had never been users. Out of the past users, 68 (81%) were nonadherent to HCG therapy and, only 16 (19%)

discontinued therapy as a result of a decision of the medical team. Note that the 86.9% and the 13%, respectively, indicated that the reason for discontinue therapy was the presence of adverse effects and SLE control or inactivity. The SLE patients who were nonadherent had significantly higher scores in disease severity compared to the patients who were current users ($p=0.012$). There were also significant differences in disease severity and accumulated damage according to the reasons for discontinue therapy ($p<0.001$ and $p=0.028$).

Conclusions

The 11% of SLE patients were nonadherent to HCG therapy, mainly due to the presence of adverse effects. SLE patients who were nonadherent had significantly higher scores in disease severity compared to patients who were current users. Considering the risk of lack of adherence to therapeutic regimens in SLE, it should be of interest to develop interventions to support adherence and improve outcomes among patients.

	Therapy with HCG			Reason for discontinue therapy with HCG		
	Current use	No current use for patients' decision		Adverse effects	SLE control or inactivity	p value
N (%)	(8/7)	(3/2)	(0/1)	(3/1)	(0/2)	
Disease severity (SLAQ)	56 (50-82)	50 (39-52)	56 (0)	72 (44-83)	79 (73-85)	<0.001
Accumulated damage (LDIQ)	12 (42.9%)	4 (14.3%)	0 (0%)	3 (10.7%)	2 (7.1%)	0.028

MORTALIDAD Y RIESGO VASCULAR EN VASCULITIS ANCA EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

M^a Adoración Martín Gómez

Alejandra Rodríguez Torres¹, Adoración Martín Gómez², Mario Espinosa Hernández³, Manolo López Mendoza⁴, Jose M. Sabio Sánchez⁵, María Martín Armada⁶, Ignacio Martín Suarez⁷, Jose L. Callejas Rubio⁸, María del Mar Castilla Castellano⁹, Juan C. Anglada Pintado¹⁰, Ana C. Barnosi Marín¹¹, María D. Martínez Esteban¹², Luis Castilla Guerra¹³, Enrique de Ramón Garrido¹⁴ on behalf of the Andalusian Association of Autoimmune Diseases (AADEA) and the Andalusian Society of Arterial Hypertension (SAHTA)

¹ Sixth year student of the Medicine degree at the Pompeu Fabra University and the Autonomous University of

Barcelona.

² Nephrology Poniente Hospital, El Ejido, Almería.

³ Nephrology Reina Sofía Hospital, Córdoba.

⁴ Nephrology Virgen del Rocío Hospital, Sevilla.

⁵ Internal Medicine Autoimmune Unit Virgen de las Nieves Hospital, Granada.

⁶ Internal Medicine, Jaén Hospital Complex, Jaén.

⁷ Internal Medicine Juan Ramón Jiménez Hospital, Huelva.

⁸ Internal Medicine, San Cecilio Clinic Hospital, Granada.

⁹ Nephrology Costa del Sol Hospital, Marbella, Málaga.

¹⁰ Internal Medicine, University Hospital of Jerez, Jerez, Cádiz.

¹¹ Internal Medicine, Torrecárdenas Hospital, Almería.

¹² Nephrology University Regional Hospital of Málaga, Málaga.

¹³ Internal Medicine, Virgen de Macarena Hospital, Sevilla.

¹⁴ Internal Medicine, Andalusian Society of Autoimmune Diseases (AADEA).

Objective

to evaluate the mortality and its causes and CVD and its vascular risk factors (VRFs) in AAV patients in Andalusia.

Material y methods

A descriptive study of a multidisciplinary cohort of AAV patients followed prospectively from 40 years was performed in 12 hospitals of Andalusia. In a retrospective way, socio-demographic and clinical data was recorded and analysed using Chi², ANOVA and Cox proportional hazards regression as uni and multivariate test.

Results

Data was collected from 220 patients. During a mean of follow-up of 96.79 ± 75.83 months, 51 patients (23%) died in a mean of $70.48 \pm$

55.13 months with a mean age of 65.79 ± 20.80 years, 23.5% due to infectious disease, 19.6% to cancer, 17.6% to CVD, 13.7% to AAV relapse and 13 due to organic deficit, other or an unknown cause. Independent prognostic factors of mortality were age and baseline creatinine. After AAV diagnosis, 30/224 (13%) patients presented at least one CVE in a mean of 124.77 ± 91.60 months. Independent prognostic factors of CVE were age and the presence of hypertension (HTN) 6 months after diagnosis. According to the ESC Vascular Risk scale, 8.4% presented low risk, 16.9% moderate risk, 29.8% high risk and 44.4% very high risk. According to the REGICOR scale, the mean value of suffering a CV event in the next 10 years was $4.6\% \pm 3.32\%$. A 59%, 34% and 7% of the patients presenting low, moderate and high risk, respectively.

Regarding classic VRFs, 81% presented HTN and 34% DM at the end of following. The independent predictor for HTN at 6 months was renal involvement at BVAS-baseline and for HTN at the end of following was DM in the first 6 months. Regarding VRF management strategies, just 14% of hypertensive patients, 16.2% of those that needed dyslipidaemia treatment and 8.6% of diabetic patients were not within the target guidelines recommendations.

Conclusions

Our results confirm the same causes of death in our patients with ANCA vasculitis as the other studies, and that age and baseline renal function are predictors of mortality, and age and the presence of early HTN after AAV-diagnosis are risk factors for having a CVE. HTN and DM are significantly more prevalent in the population with ANCA-vasculitis than that described in general population. Renal involvement is a determining factor in the prognosis of these patients. This study adds VRFs management in AAV patients and suggest that specific scores and targets for cardiovascular risk should be defined in the nearly future in AAV guidelines.

Table 1. Epidemiological and clinical characteristics

VARIABLE		n (%)
Baseline		
Female n (%)		98 (45)
Age (mean \pm SD)		59.92 ± 16.20
Hypertension n (%)		73 (33)
Diabetes Mellitus n (%)		26 (12)
During follow-up		
Hypertension 6 months after diagnosis [n=218] n (%)		198 (68)
Diabetes Mellitus 6 months after diagnosis [n=215] n (%)		61 (28)
Smoking n (%)	Absent	127 (58)
	Former smoker	56 (25)
	Smoker	37 (17)
Dyslipidemia [n=219] n (%)		162 (74)
Sedentary lifestyle [n=205] n (%)		158 (77)
Body mass index [n=166] (mean \pm SD)		27.57 ± 5.5
Atherosclerosis [
At the end of following		
Hypertension n (%)		179 (82)
Diabetes Mellitus n (%)		74 (34)
Chronic Kidney Disease stages 3/4/5 [n=219] n (%)		71 (32)/24 (11)/51 (23)
AAV characteristics		
AAV subtype n (%)	MPA	123 (56)
	GPA	67 (30)
	EGPA	30 (14)
ANCA positivity n (%)	anti- MPO	154 (70)
	anti- PR	63 (29)
	Negative ANCA	3 (1)
BVAS at baseline (Mean index \pm SD)		7.72 ± 3.01
Renal involvement n (%)		185 (84)
Creatinine $<125\mu\text{mol} / >125\mu\text{mol/l}$ n (%)		64 (29)/156 (71)
Cardiovascular involvement n (%)		69 (31)
Organ system involvement during evolution of the disease n (%)		
Mucous membrane/eyes n (%)		40 (18)
Ear nose throat n (%)		78 (36)
Lung n (%)		122 (56)
Cutaneous n (%)		52 (24)
Gastro-intestinal n (%)		21 (10)
Cardiovascular n (%)		83 (40)
Kidney n (%)		195 (89)
Nervous system n (%)		49 (22)
Treatment during disease evolution		
Accumulated dose of corticosteroids (g) (mean \pm SD)		16 ± 13
Azathioprine n (%)		93 (42)
Mycophenolate Mofetil n (%)		92 (42)
Methotrexate n (%)		25 (11)
Cyclophosphamid n (%)		175 (80)
Rituximab n (%)		58 (26)
Others immunosuppressants or biological n (%)		32 (15)
Relapses $x \pm \sigma$		0.72 ± 1.17
VDI (mean \pm SD)		6.40 ± 3.23
Total number of patients n		220

RESPUESTA SEROLÓGICA A LA VACUNA FRENTE A SARS-COV-2 EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES TRATADOS CON RITUXIMAB

Ontiveros S, García Morales M, Rivas, Suárez S, De la Hera J, Ríos Fernández R, Callejas Rubio JL, Ortego N.

Introducción

El tratamiento con rituximab se ha asociado a un menor grado de seroconversión a la vacuna frente al SARS-CoV-2. El tiempo entre la administración del rituximab y la primera dosis de la vacuna, el número de ciclos de rituximab y la depleción de los linfocitos CD 19 son los principales factores involucrados, más que la enfermedad de base o el tipo de vacuna administrada.

Objetivos

Evaluar el grado de seroconversión a la vacuna frente a SARS-CoV2 en una población de pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas tratados con rituximab e identificar los factores relacionados.

Pacientes y métodos

Incluimos un total de 55 pacientes tratados con rituximab a los que se realizó Ac frente a SARS-CoV-2. Se consideró seroconversión cuando el paciente presentó Ac positivos. Analizamos el número de dosis administrada de rituximab, el tiempo entre la última dosis de rituximab y la administración de la vacuna, el tipo y número de vacunas administradas y el grado de depleción de linfocitos CD 19.

Resultados

La edad media fue de 59.9 años (16-92), siendo 19 (34,5%) hombres y 36 (65,5%) mujeres. Las patologías para las que se administró rituximab fueron: 23 vasculitis asociadas a ANCA, 9 lupus eritematoso sistémico, 7 esclerosis sistémicas, 6 patologías hematológicas autoinmunes, 5 miopatías inflamatorias, 3 enfermedades relacionadas con Ig4, otras 2. Respecto al tipo de vacunas administradas, 36 recibieron Pfizer, 10 Astra-Zeneca, 7 Moderna y 2 Janssen. De forma global 29 pacientes seroconvirtieron y 26 no. Cuando analizamos el grado de seroconversión atendiendo a la depleción de linfocitos CD 19, los pacientes con CD 19 de 0 presentaron menor grado de seroconversión 18/27(66%) vs 11/28 (39,2%).

Discusión

En nuestra serie hemos encontrado un porcentaje de seroconversión bajo en los pacientes tratados con rituximab, muy parecido al descrito en recientes revisiones y metanálisis. Parece haber una correlación estrecha entre la depleción de linfocitos CD19 con la respuesta serológica.

IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS LOCI DE RIESGO ASOCIADOS A LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES MEDIANTE GWAS

Gonzalo Borrego-Yaniz ¹, Lourdes Ortiz-Fernández ¹, Martín Kerick ¹, Augusto Vagli ², María Cid ³, José Hernández-Rodríguez ³, Santos Castañeda ⁴, Jose L. Callejas-Rubio ⁵, Norberto

Ortego-Centeno ^{5,6}, Miguel A. González-Gay ⁷, International GCA Consortium, Ann W. Morgan ⁸, Javier Martín ¹ y Ana Márquez ¹

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

² Unit of Nephrology, University Hospital of Parma, Parma, Italy.

³ Departamento de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain.

⁴ Departamento de Reumatología, Hospital de la Princesa, IIS-IP, Madrid, España.

⁵ Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España.

⁶ Departamento de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España.

⁷ Grupo de Investigación en Epidemiología, Genética y Arterioesclerosis en Enfermedades Inflamatorias Sistémicas, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España.

⁸ Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds & NIHR Leeds Biomedical Research Centre, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, UK.

Objetivos

La arteritis de células gigantes (ACG) es una enfermedad de etiología compleja en la que los factores genéticos juegan un papel fundamental. En los últimos años, se han identificado varios loci genéticos implicados en la susceptibilidad a desarrollar ACG, principalmente, gracias a los hallazgos obtenidos mediante un estudio de asociación del genoma completo (GWAS, *genome-wide association study*); aunque debido al gran tamaño muestral requerido para identificar asociaciones consistentes, gran parte del componente genético de la

ACG permanece por dilucidar. El objetivo del presente estudio es obtener una mayor comprensión de las bases genéticas.

Material y métodos

Nuevas cohortes de pacientes y controles fueron genotipadas e incorporadas a los datos de un GWAS previo publicado, alcanzando un total de 3.498 pacientes de ACG y 15.550 controles incluidos en este estudio, provenientes de 10 países con ascendencia europea. Estos datos fueron filtrados e imputados según rigurosos estándares de calidad. El estudio de asociación de cada cohorte independiente se realizó mediante regresión logística incluyendo los componentes principales y el sexo como covariables. Para el meta-análisis de las cohortes, se

utilizó el método de la varianza inversa. Se consideraron como significativas aquellas señales que obtuvieron un nivel de significación de $p < 5 \times 10^{-8}$.

Resultados

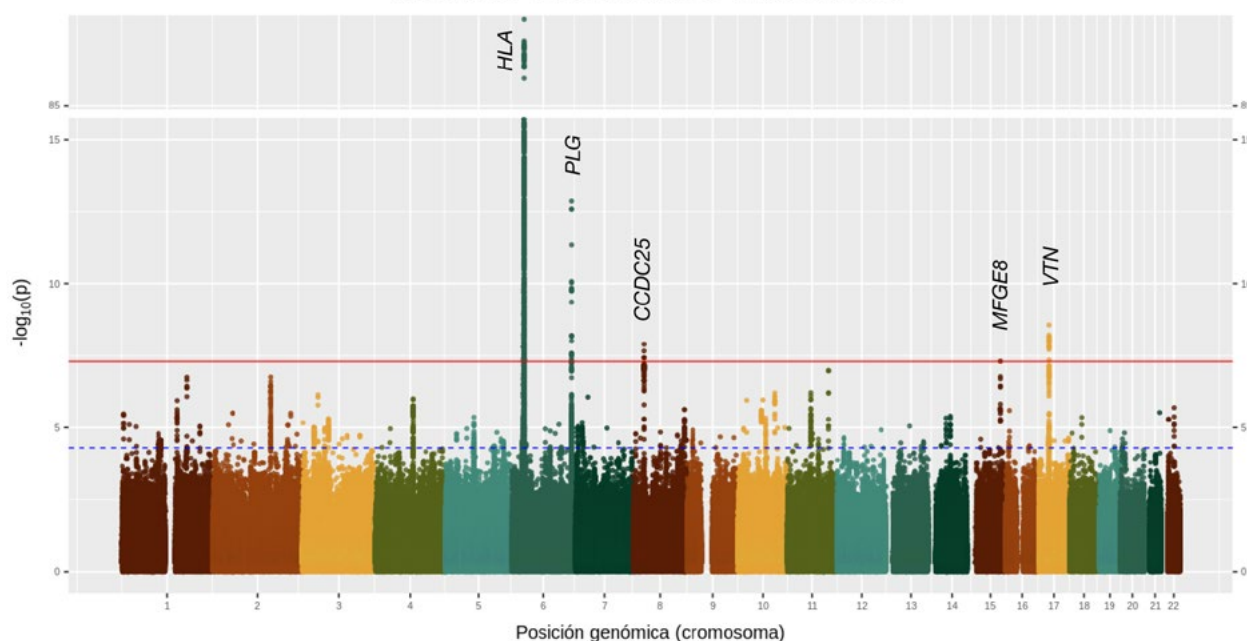
El análisis combinado de las 10 cohortes, incluyendo un total de 6.691.294 variantes, permitió la identificación de tres nuevos loci de riesgo para la ACG, dos de ellos localizados en genes relacionados con la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF): *MFGE8* (rs8029053, $p = 4,96 \times 10^{-8}$) y *VTN* (rs704, $p = 2,75 \times 10^{-9}$); y un tercer loci localizado en el gen *CCDC25* (rs11782624, $p = 1,28 \times 10^{-8}$), el cual codifica un receptor de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs). Además, mediante un

análisis *in silico*, encontramos que las variantes genéticas más asociadas dentro de estos loci actúan como reguladores de la expresión génica en sangre. También se observaron otras asociaciones con tendencia significativa ($p < 5 \times 10^{-5}$) en genes de gran relevancia en la respuesta inmunológica, como *FOXP1*, *NFKB1*, *PTPN14* o *CD28*. Por otro lado, se confirmaron las asociaciones descritas anteriormente dentro de la región HLA y en el gen *PLG*.

Conclusiones

Este estudio supone un avance en el entendimiento del componente genético de la ACG y describe nuevos factores genéticos implicados en la susceptibilidad a desarrollar dicha patología.

Resultados GWAS: Arteritis de células gigantes



Resultados del estudio de asociación de genoma completo en arteritis de células gigantes incluyendo 3.498 pacientes de la enfermedad y 15.550 controles. La línea roja marca el umbral de significación ($p < 5 \times 10^{-8}$), mientras que la azul marca el umbral para una tendencia significativa ($p < 5 \times 10^{-5}$)

PROGRAMA XI CONGRESO AADEA

GRANADA 8, 9 Y 10 DE JUNIO DE 2022

MIÉRCOLES DÍA 8 DE JUNIO:

JORNADA DE PUERTAS ABIERTAS

16:00-16:10. Salón de actos.
Facultad de Medicina de Granada.

16:10-16:15. Bienvenida y presentación. Norberto Ortego Centeno (Departamento de Medicina).

16:15. MESA REDONDA. LOS ENFERMOS, EL CENTRO DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS
Moderadores: Marta García Morales (UEAS Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada) y M^a Dolores Suárez Ortega (Presidenta AUGRA)

16:15-16:50. RELACIÓN MÉDICO-PACIENTE:
Javier de la Hera Fernández. UEAS Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada.

16:50-17:30. NUTRICIÓN Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES: María Correa Rodríguez.
Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Granada

17:30-18:10. DISCAPACIDAD Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES: Álvaro Lavandeira Hermoso.
Abogado. Asesor Sección Derecho Farmacéutico ICAM. Derecho sanitario y social.

18:10-18:50. FATIGA EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES: Mónica Zamora Pasadas. UEAS Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

18:50-19:30. HIGIENE DEL SUEÑO Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES: Raquel Ríos Fernández. UEAS Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada.

JUEVES DÍA 9 DE JUNIO:

16:15-18:00. PRIMERA MESA. ENFERMEDADES AUTOINMUNES: ASPECTOS COMPARTIDOS
Moderadores: Mercedes Zubiaur Marcos. Instituto de Biomedicina y Parasitología López Neyra. CSIC. Granada; Agustín Colodro Ruiz. UEAS Complejo Hospitalario de Jaén.

18:00-19:00. SEGUNDA MESA. NOVEDADES EN VASCULITIS
Moderadores: Serafín López Palmero. UEAS Hospital Torrecárdenas. Almería; Cristina Borrachero Garro. UAES Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva.

19:00-19:20. CEREMONIA INAUGURAL

19:20-19:50. CONFERENCIA INAUGURAL
Moderador: José Luis Callejas Rubio. UEAS Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada. "COVID-19, trombosis y anticuerpos antifosfolípidicos: Descifrando el enigma". Ricard Cervera Segura. Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clinic. Barcelona

VIERNES DÍA 10 DE JUNIO:

09:00-10:15. 1 AÑO EN 10 MINUTOS (I)
Moderadores: Beatriz Cervantes Bonet. UEAS Hospital Torrecárdenas. Almería. María del Mar Ayala Garrido. Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga.

10:40-11:10. CAFÉ. Lectura de pósteres

11:10-12:30. TERCERA MESA. MISCELÁNEA
Moderadores: Mariela Grana Costa. Servicio de Medicina Interna. Hospital de la Serranía. Ronda. Málaga; Andrea Aguilar García. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

12:30-13:50. CUARTA MESA. COVID-19, TORMENTA DE CITOQUINAS Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES
Moderadores: Francisco Muñoz Beamud. UEAS Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva; M^a Dolores Manjón Rodríguez. UAES Complejo Hospitalario de Jaén.

13:50-15:10. COMIDA DE TRABAJO

15:10-16:25. UN AÑO EN 10 MINUTOS (II)
Moderadores: Milagros Cruz Martínez. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Cecilio. Granada; Iván Pérez de Pedro. UEAS Hospital Universitario Carlos Haya de Málaga.

16:30-17:50. QUINTA MESA. NOVEDADES TERAPEÚTICAS EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS
Moderadores: María Montes Pulido. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada; Norberto Ortego Centeno. UEAS Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada.

17:50-19:30. SEXTA MESA. NEFRITIS LÚPICA
Moderadores: María Ramírez Gómez. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada; Enrique de Ramón Garrido. Internista. Socio AADEA.

19:30. CIERRE CONGRESO

19:40. ASAMBLEA AADEA



Próximos eventos:

XI Congreso de la AADEA

Granada, 8, 9 y 10 de junio 2022



Curso de Residentes

Málaga, 16 y 17 de diciembre de 2022



Inscripciones en aadea.es

Con la colaboración de:

