

AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes



REVISIONES

Estado actual del tratamiento de la nefritis lúpica

Factores de riesgo cardiovascular en LES

Comunicaciones
del XI Congreso
de la **AADEA**

El rincón de la
colaboración

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. Genética. Pediatría. Inmunología. Enfermedades Autoinflamatorias. Digestivo. Sarcoidosis. COVID-19 y Autoinmunidad.

- 3 Presentación**
Norberto Ortego Centeno
- REVISIONES**
- 4 Estado actual del tratamiento de la nefritis lúpica**
María del Mar Ayala Gutiérrez
María Adoración Martín Gómez
Enrique de Ramón Garrido
- 21 Factores de riesgo cardiovascular en LES**
Sandra Parra
Antoni Castro
- LITERATURA COMENTADA**
- 31 Lupus Eritematoso Sistémico**
María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido
- 36 Artritis Reumatoide**
Manuel Tenorio Martín
- 38 Esclerodermia**
Raquel Ríos Fernández
Marta García Morales
Norberto Ortego Centeno
- 42 Vasculitis**
José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera
- 43 Síndrome de Sjögren**
Mónica Zamora Pasadas
Nuria Navarrete Navarrete
José Mario Sabio Sánchez
- 45 Nefrología**
Adoración Martín Gómez
Ana Ávila Bernabeu
M^a del Mar Castilla Castellanos
- 47 Enfermedades Autoinflamatorias**
Inés Losada López
Juan González Moreno
- 48 Dermatología**
Ricardo Ruiz Villaverde
Francisco De la Torre Gomar
David Moyano Bueno
- 50 Inmunología**
Laura Cabo Zabala
Esther Carrasco Pardo
Francisco Javier Muñoz Vico
- 52 Genética**
Martin Kerick
Javier Martín Ibáñez
- 53 Enfermedad de Behçet**
Gracia Cruz Caparrós
- 55 Pediatría**
Marisol Camacho Lovillo
María José Lirola Cruz
- 57 Enfermedad relacionada con IgG4**
Cristina Borrachero Garro
Ignacio Martín Suárez
- 58 Sarcoidosis**
Carlos Romero
- 60 Inflamación Ocular**
Encarnación Jiménez Rodríguez
Paloma Rivera de Zea
Julia Macías Pérez
- 61 Infecciones y Autoinmunidad**
Javier de la Hera Fernández
Leopoldo Muñoz Medina
- 64 Hipertensión Pulmonar**
Francisco José García Hernández
Julio Sánchez Román
Rocío González León
- 67 Síndrome Antifosfolípido**
José Luis Rodríguez García
- 69 Digestivo**
María del Pilar Martínez Tirado
Beatriz Zúñiga de Mora Figueroa
Javier García Verdejo
- 71 COVID-19 y Enfermedades Autoinmunes**
María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido
- 74 Miopatías Inflamatorias**
Francisco José García Hernández
Julio Sánchez Román
Rocío González León
- 78 Comunicaciones del XI Congreso de la AADEA**
- 80 El rincón de la colaboración**
Adoración Martín Gómez

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, M^a del Mar Castilla Castellanos, Antoni Castro, 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, Julia Macías Pérez, Adoración Martín Gómez, Ignacio Martín Suárez, María del Pilar Martínez Tirado, Manuela Moreno Higuera, David Moyano Bueno, Francisco Javier Muñoz Vico, Nuria Navarrete Navarrete, Norberto Ortego Centeno, Sandra Parra, 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 2. Diciembre de 2022



Depósito legal: M-2346-2009

ISSN: 1889-3031

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

TRIGESIMOSEXTO NÚMERO

Estimados amigos,

Llegamos al número 36 de Cuadernos y quiero destacar el tremendo valor que tiene el trabajo de los colaboradores de la revista que, al revisar las publicaciones realizadas en los meses previos en el campo de las enfermedades inmunomediadas y seleccionar las que, a su entender, resultan de mayor interés, permite que un número tras otro la publicación llegue a su fin convirtiéndose en un bien muy preciado y referente de todos los interesados en este tipo de patologías. La bibliografía crece cada mes de una forma exponencial y la participación de diferentes especialistas en la revisión de cientos de artículos publicados, contribuye a conseguir una visión global e integradora, de gran calidad. Por eso, es de justicia transmitir mi agradecimiento público a todos ellos.

Aparte de esa revisión de la literatura, el presente número incluye dos actualizaciones excelentes sobre sendos temas de gran interés: la primera referente a la nefritis lúpica, por parte de Enrique de Ramón Garrido, Adoración Martín Gómez y María del Mar Ayala Gutiérrez, de los hospitales Carlos Haya de Málaga y Poniente de El Ejido (Almería), en la que se revisan las dos guías más recientes en este campo (EULAR/ERA-EDTA de 2019 y KDIGO de 2021), y la segunda dedicada a los factores de riesgo cardiovascular en LES, escrita por Sandra Parra y Antoni Castro, del Hospital Universitari Sant Joan de Reus (Tarragona).

Además de estos dos apartados clásicos de Cuadernos, en el presente número se incluyen dos de las comunicaciones presentadas a nuestro XI Congreso y que, por problemas técnicos, quedaron fuera del anterior número.

Por último, inauguramos sección, en este número a modo de prueba: “El rincón de la colaboración”. En este apartado cualquier profesional interesado en obtener colaboración para llevar a cabo alguno de sus proyectos podrá hacer su llamamiento. Se incluirán tanto las solicitudes de miembros de la AADEA como de fuera de la AADEA que tendrán que dirigirse a info@aadea.es. Os animo a participar.

Terminamos esta introducción deseando, desde AADEA, que tengáis unas Felices Fiestas y que 2023 llegue cargado de cosas buenas para vosotros y también para el mundo de las Enfermedades Autoinmunes.



Norberto Ortego Centeno
Coordinador de “Cuadernos de Autoinmunidad”

REVISIÓN



María del Mar Ayala Gutiérrez
UGC de Medicina Interna.
Hospital Regional
Universitario de Málaga.



María Adoración Martín Gómez
Unidad de Nefrología.
Hospital de Poniente.
El Ejido, Almería.



Enrique de Ramón Garrido
Asociación Andaluza de
Enfermedades Autoinmunes
(AADEA)

ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO DE LA NEFRITIS LÚPICA

INTRODUCCIÓN

Han pasado 12 años desde que se publicó en nuestra revista de “Cuadernos de Autoinmunidad” una revisión narrativa sobre la situación del tratamiento de la Nefritis Lúpica (NL)^{A1}. Para entonces, con la publicación del Euro-Lupus Nephritis Trial (ELNT)², el año 2002 y el Aस्प्रेва Lupus Management Study³, el año 2009, ya estaban vigentes, introducidas en la práctica clínica, las dos más recientes innovaciones en el tratamiento de la NL, que se han demostrado de mayor trascendencia hasta este momento (Tabla 1). Poco después, se fueron publicando varias guías o recomendaciones relativas al manejo de la NL^{4, 5, 6, 7, 8, 9, 10}. Desde entonces, la novedad más destacable podría ser la aprobación de dos nuevos fármacos para el tratamiento de la NL, el belimumab (BLM)¹¹ y la voclosporina (VoC)¹², inicialmente en USA, después en Europa, pero también se han ido actualizando otros aspectos relativos al diagnóstico y tratamiento de la NL. Parece, por tanto oportuno revisar la información disponible en la actualidad. En la publicación referida^A, se incluía una tabla (tabla 1) con el resumen de los aspectos diagnósticos, de tratamiento y de pronóstico que se consideraron de mayor importancia y actualidad en la NL en ese momento.

RECIENTES RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LA NEFRITIS LÚPICA

La Medicina Basada en Evidencias es una metodología científica, heredera de la Epidemiología Clínica, que viene desarrollándose desde las postrime-

rias del pasado siglo XX. Integra la experiencia del clínico con la mejor evidencia disponible¹³, es decir, aplica el método científico a la asistencia médica. En las Guías de Práctica Clínica (GPC)¹⁴ se reproduce, como en los Ensayos Clínicos, los estudios de Pruebas Diagnósticas o de Pronóstico, o las Revisiones Sistemáticas, una secuencia de apartados metodológicos, común a todos ellos. Se considera una GPC aquel documento de recomendaciones elaborado según un criterio científico explícito y reproducible, para facilitar la toma de decisiones en la asistencia sanitaria. Las guías van más lejos que los otros estudios mencionados, abarcan más aspectos de una enfermedad, son más cualitativas, se centran más en el paciente, incluyen juicios de valor y hacen recomendaciones, por lo que se les debe exigir que expliquen mejor sus opiniones^{15, 16}. En las GPC, utilizando un método de pronóstico estructurado, por ejemplo, el método Delphi¹⁷, un grupo de expertos plantea la necesidad de una aproximación a cierta patología, se solicita la colaboración del mayor número de sujetos implicados, fundamentalmente clínicos especializados y pacientes, entre otros, se “lanzan” las posibles preguntas a resolver, se procede a una revisión formal de la literatura¹⁸, se seleccionan los artículos publicados con suficiente interés, se analiza la fuerza o grado de las evidencias que aporta cada artículo¹⁹, se pondera, en base a estándares establecidos por la comunidad científica, el grado de recomendación que ese nivel de evidencia supone, se concluye después el grado de recomendación que los componentes del grupo de trabajo consideran razonable y se aclara también la medida del acuerdo existente entre los participantes con respecto a dichas recomendaciones²⁰.

Tabla 1. Manejo de la nefritis lúpica en relación con el diagnóstico, tratamiento y valoración pronóstica del paciente¹

Fase	Situación	Criterio/Intervención	Comentarios
Diagnóstico	LED	Criterios ACR/SLICC de LES con ANA (+)	Acuerdo en hacer biopsia en pacientes con manifestaciones clínicas.
	NL	Pro/Cro > 0.5; sedimento activo; hallazgos de biopsia renal: ISN/RPS 2003	
Tratamiento Clases III-IV-V	Inducción de remisión (3-6-12 meses)	Pulsos 6-MP (125-250-500-1.000 mg/iv/día/3días). PD (0,5-1,0 mg/kg/día) con ↓ rápido AMF (MFS: 1.080 mg ó MMF 1.500 mg/12 h)/6-12 meses CF iv ELNT 500 mg/2 semanas/3 meses CF iv NIH 1 gr/mensual/6 meses CF oral, 1,5-2,0 mg/kg/día/2-4 meses	Considerar para elección del tratamiento: Etnia, CCr, hallazgos de biopsia, cuantía de la PRU, tolerancia, sexo femenino, costo, cumplimentación, etc. Resultados de relevancia clínica: Respuesta (RC/RP/FR), remisión histológica, recidivas (brotes), Crx2, IRCA, mortalidad, infecciones, neoplasias. Control estricto de comorbilidades: trombosis, PRU, HTA, Obesidad, Dislipemia, Diabetes, Osteoporosis, Infecciones, tabaquismo, etc.
	Mantenimiento de remisión (36-60 meses)	PD (<10 mg/día) y retirada AMF (MFS 720 mg-MMF 1.000 mg/12 h) AZA, 1,0-2,0 mg/kg/día CF iv NIH trimestral	
	Falta de respuesta, otras alternativas de inducción y/o mantenimiento	Cambiar de pauta. Rituximab (375 mg/m2/semanal/4 semanas; 1 gr/2 semanas/2 semanas) con o sin pulsos de 6-MP o CF iv Tc (C0: 3-8 ng/ml). CP (C0: 80-150 ng/ml)	
	Recidivas pasados 6-12 meses	Repetir/cambiar pautas indicadas en inducción de remisión.	
Pronóstico-seguimiento (tabla 1)	Deterioro función renal y patología cardiovascular	sociodemográficos y étnicos ↑Cr _s ; ↑TA hallazgos de biopsia renal, especialmente indicadores de gravedad (semilunas, necrosis fibrinoide) y cronicidad RC/RP/FR Recidiva (brotes) y tratamiento de mantenimiento prolongado.	

ACR: American College Rheumatology. AMF: Acido Micofenólico. ANA: Anticuerpos antinucleares. AZA: Azatioprina. CCr: Aclaramiento de creatinina. CF: Ciclofosfamida. C0: niveles séricos del fármaco en valle, pre-dosis. CP: Ciclosporina. Cr_s: Creatinina en sangre. Crx2: Duplicación de la creatinina en sangre. ELNT: Euro lupus Nephritis Trial. FR: Falta de respuesta. HTA: Hipertensión arterial sistémica. IRC: Insuficiencia renal crónica. ISN/RPS 2003: clasificación patológica de la NL. LES: Lupus Eritematoso Sistémico. MMF: Micofenolato de mofetilo. MFS: Micofenolato sódico. NIH: National Institute of Health. NL: Nefritis Lúpica. Pro/Cro: cociente Proteínas/Creatinina en muestra aislada de orina matutina (o proteínas > 500 mg en orina de 24 horas). PRU: proteinuria. RC: Respuesta Completa. RP: Respuesta parcial. RTX: Rituximab (pauta de linfoma: 600 mg/m²/iv/semana/4 semanas). TA: tensión arterial. Tc: Tacrólimus; 6-MP: 6-metilprednisolona.

^A ANF: Anifrolumab; aPLs: anticuerpos antifosfolípidos; AZA: Azatioprina; BLM: belimumab; CP: Ciclosporina; CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; CyC: ciclofosfamida; ECCA: ensayos clínicos controlados aleatorizados; ELNT: Euro lupus Nephritis Trial; EULAR/ERA-EDTA: European League against rheumatism and European renal Association-European dialysis and transplant association; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; GC: glucocorticoides; GPC: Guía de Práctica Clínica; HCQ: hidroxicloroquina; INC: inhibidores de la calcineurina; IRCA: insuficiencia renal crónica avanzada; IS: inmunosupresores; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; LES: lupus eritematoso sistémico; MFM: Micofenolato de mofetilo; MPA: Acido micofenólico; NL: Nefritis lúpica; OBT: Obinutuzumab; PD: prednisona; Pr/Cro: cociente proteínas/creatinina en orina; RC: Remisión completa; RP: Remisión parcial; RRC: Respuesta renal completa; TaC: Tacrolimus; TFG: tasa de filtrado glomerular estimado; TRS: tratamiento renal sustitutivo; RTX: Rituximab; VoC: Voclosporina; 6-MP: 6-metilprednisolona

En este momento, las dos GPC más actualizadas que plantean el manejo de la NL son las elaboradas por la colaboración EULAR/ERA-EDTA (2019)^{19, 20} y la organización KDIGO (2021)^{22, 23}. Ambas publicaciones constituyen recomendaciones para el manejo clínico de la NL. El resultado de la elaboración de las GPC debe difundirse a los interesados, pacientes, clínicos, investigadores,

autoridades sanitarias, de forma clara y asequible. En el caso de las dos publicaciones mencionadas^{21, 22}, se incluyen tablas con el resumen de las recomendaciones, su nivel de evidencia, grado de recomendación y nivel de acuerdo entre los participantes en el desarrollo de las GPC. En las tablas 2 y 3 se reproducen las recomendaciones y conclusiones de ambas guías.

Tabla 2. Principios generales y recomendaciones para el manejo de los pacientes con NL²¹.

Principios generales			
La lesión renal en el LES es la principal causa de morbilidad y mortalidad y que significa altos costes médicos y sociales. Se maneja mejor mediante un grupo interdisciplinario con toma de decisiones compartidas entre el médico y el paciente.			
La vigilancia de los síntomas y signos del paciente, sugestivos de problemas renales, la valoración de la biopsia por el especialista nefropatólogo y la conexión con los centros especializados, asegura los mejores resultados para el paciente.			
Los objetivos de tratamiento incluyen, la supervivencia del paciente, mantenimiento de la función renal a largo plazo, prevención de los brotes de la enfermedad, prevención de la lesión renal definitiva, el manejo de las complicaciones o comorbilidades y la mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud.			
El manejo de las fases de actividad de la NL incluye un periodo inicial de tratamiento inmunosupresor intensivo, para controlar la actividad de la enfermedad, seguido de un periodo prolongado de tratamiento menos intensivo, para consolidar la respuesta y prevenir las recidivas o reactivaciones.			
Recomendaciones/conclusiones	NdE	GdR	GdA
1. Investigación de un paciente con sospecha de NL			
1.1 Debería considerarse la práctica de una biopsia renal cuando haya evidencia de afectación renal, especialmente en presencia de proteinuria persistente ($\geq 0,5$ g/24 horas o Pr/Cr ≥ 500 mg/g en una muestra de orina de primera hora de la mañana), y/o disminución del filtrado glomerular sin explicación clara.	2b	B	9,84
1.2 La biopsia renal sigue siendo indispensable y su valor diagnóstico y pronóstico no puede ser sustituido por otras variables clínicas o de laboratorio.	2b	C	9,96
2. Evaluación patológica de la biopsia renal			
2.1 Se recomienda el empleo del sistema de clasificación, ISN/RPS 2003, con la valoración adicional de los índices de actividad y cronicidad, así como de la presencia de lesiones trombóticas y vasculares asociadas con SAF.	2a 1b 2b	B A C	9,56
3. Indicaciones de tratamiento Inmunosupresor			
3.1 Se recomienda el empleo de inmunosupresores, combinados con glucocorticoides, en las nefritis de clases IIIA o IIIA/C ($\pm V$) y IVA o IVA/C ($\pm V$).	1a	A	9,96
3.2 En las nefritis de clase V pura, se recomienda el empleo de inmunosupresión y glucocorticoides en los casos de proteinuria en rango nefrótico, o cuando Pr/Cro > 1.000 mg/g a pesar del empleo óptimo de bloqueantes del sistema renina-angiotensina.	2b 5	B D	9,04
4. Tratamiento de la NL del adulto			
Metas del tratamiento			
4.1. El tratamiento persigue la optimización (preservación o mejoría) de la función renal, acompañada de la reducción de la proteinuria en al menos un 25% a los 3 meses, 50% a los 6 meses y un Pr/Cro entre 500-700 mg/g a los 12 meses (respuesta clínica completa).	2b 2a 2a	D B B	9,60

4.2 Los pacientes con proteinuria en el rango de síndrome nefrótico pueden necesitar 6-12 meses para alcanzar la respuesta renal completa; en tales casos, no es necesario modificar el tratamiento si la proteinuria está mejorando.	2a	C	9,68
Tratamiento inicial (inducción de remisión)			
4.3. En pacientes con nefritis clases III o IV (\pm V), MMF (alcanzar dosis de 2-3 g/día, o MPA a dosis equivalente) o bajas dosis de CyC intravenosa (500 mg/2 semanas por un total de 6 dosis), recomendados en combinación con GC por su mejor cociente eficacia/toxicidad.	1a	B	9,84
	1a	A	
4.4. Una alternativa equivalente puede ser la combinación de MMF (dosis de 1-2 g/día, o MPA a dosis equivalente) con un INC (especialmente TaC), especialmente en pacientes con proteinuria en el rango de SN.	1a	B	9,32
4.5 Los pacientes con alto riesgo de fallo renal (disminución de la TFG, presencia en la biopsia de semilunas, necrosis fibrinoide o importante infiltrado intersticial) pueden tratarse como se indica en los puntos 4.3–4.4, pero, debería considerarse la CyC iv a altas dosis (0.5–0.75 g/m ² mensuales, durante 6 meses).	2b	B	8,88
	1a	B	
4.6 Para reducir las dosis de GC, deben utilizarse los pulsos de 6-MP (dosis total de 500–2.500 mg, dependiendo de la gravedad de la enfermedad), seguido de PD oral (3–0.5 mg/kg/día) durante 4 semanas, reduciendo la dosis a \leq 7.5 mg/día durante 3 a 6 meses.	2b	C	9,48
4.7 En nefritis clase V pura, MMF (alcanzar dosis de 2-3 g/día, o MPA a dosis equivalente), en combinación con pulsos de 6-MP iv (dosis total 500–2.500 mg, dependiendo de la gravedad de la enfermedad) seguido de PD oral (20 mg/día, reduciendo la dosis a \leq 5 mg/día a los 3 meses) recomendado por su mejor cociente eficacia/toxicidad.	2a	B	9,28
	2b	C	
4.8 Opciones alternativas para la nefritis de clase V incluyen, CyC iv or INC (especialmente TaC) en monoterapia, o en combinación con MFM/MPA, particularmente pacientes con Pr/Cro en rango nefrótico.	2b	B	9,28
	2b	B	
	1b	B	
4.9 Debe coadministrarse HCQ, a dosis \leq 5 mg/kg/día y ajustado según TFG.	2a	B	9,28 (1.40)*
	3b	C	
Tratamiento subsecuente (mantenimiento de remisión/prevención nuevos brotes)			
4.10 Si se consigue mejoría (respuesta completa/parcial), se recomienda a continuación inmunosupresión con MMF/MPA (dosis: 1-2 g/día), especialmente si se han usado como tratamiento inicial o AZA (2 mg/kg/día), de preferencia si se piensa en embarazo, en combinación con dosis bajas de PD (2,5–5 mg/día) cuando se necesita controlar la actividad de la enfermedad.	1a	A	9,80
	1a	A	
4.11 Puede intentarse la retirada gradual de los GC primero, después los inmunosupresores, pasados 3-5 años de tratamiento, en los casos de respuesta clínica completa. La HCQ debería mantenerse a más largo plazo.	2b	C	9,40
4.12 En la clase V pura de NL, puede considerarse la continuación, cambio o añadido de un ICN, en especial el TaC, a la menor dosis que sea efectiva y tras considerar los riesgos de nefrotoxicidad.	2b	B	9,28
Falta de respuesta/refractoriedad al tratamiento inicial			
4.13 En el caso de no obtener los objetivos de tratamiento deseados, se recomienda la evaluación de las posibles causas, incluida la valoración de la cumplimentación correcta del tratamiento y la monitorización de los niveles de los fármacos.	5	D	9,84
4.14 En caso de enfermedad activa por falta de respuesta/refractoriedad al tratamiento, debe cambiarse por otra de las alternativas iniciales mencionadas con anterioridad, o puede utilizarse el RTX (1.000 mg días 0 y 14).	2b	B-C	9,64
	2b	C	

5. Tratamiento <i>adjuvante</i>			
5.1 Se recomienda tratamiento con inhibidores del enzima convertidor o bloqueantes del receptor de la angiotensina en pacientes con Pr/Cro > 500 mg/g o hipertensión arterial.	5	D	9,84
5.2 Se recomienda el empleo de estatinas según los niveles lipídicos y las estimaciones del riesgo cardiovascular a 10 años, utilizando el <i>"Systematic Coronary Risk Evaluation"</i> u otra de las herramientas validadas.	5	D	9,52
5.3 La protección ósea (suplementos de calcio/vitamina D y/o agentes antirresortivos) y la inmunización con vacunas no vivas pueden reducir las comorbilidades asociadas a los tratamientos y la propia enfermedad, por lo que son recomendables.	5	D	9,68
5.4 Si los aPL (definidos según el <i>"international consensus statement for definite antiphospholipid syndrome classification criteria"</i>) son positivos, y con base al perfil de aPL, puede utilizarse AAS (80–100 mg/día) tras analizar el balance de riesgo/beneficio.	2a	C	9,28
5.5 Debería considerarse el tratamiento anticoagulante en los casos de síndrome nefrótico con albúmina sérica < 20 g/L.	5	D	9,76
5.6 El BLM debe considerarse como un tratamiento añadido al habitual ya referido, para facilitar el ahorro de GC, controlar la actividad extra-renal del lupus y disminuir el riesgo de brotes extra-renales.	2a	C	8,48 (1,92*)
6. Monitorización y pronósticos de la NL			
6.1 Deben programarse visitas de revisión cada 2–4 semanas durante los primeros 2–4 meses, tras el diagnóstico del brote y, posteriormente, en función de la respuesta al tratamiento. El seguimiento y monitorización de la actividad renal y extra-renal, así como de las comorbilidades, debe mantenerse de por vida.	5	D	9,40
6.2 En cada revisión, debe determinarse, mientras la nefritis se mantenga activa, y con menor frecuencia cuando el proceso se estabilice, el peso corporal, tensión arterial (incluido registro ambulatorio), TFG estimada, albúmina sérica, Pr/Cro, hematíes y sedimento en orina y recuento celular completo en sangre. Deben monitorizarse periódicamente los niveles séricos de C3/C4 and anti-dsDNA.	2b	B	9,64
	2b	C	
6.3 Debe considerarse la repetición de la biopsia renal en algunos casos, tales como aquellos en los que empeoren las variables renales, no-respondedores al tratamiento inmunosupresor o biológico (según se indica en punto anterior) o en presencia de recurrencias, con el objetivo de demostrar una posible transición histológica o cambios en los índices de actividad y cronicidad, obtener información pronóstica y detectar otras patologías.	2b	B	9,84
7. Manejo de la IRCA en la NL			
7.1 Pueden utilizarse todos los métodos de TRS en los pacientes con LES.	2b	B	9,96
7.2 La inmunosupresión en la IRCA en diálisis debe estar dirigida por las manifestaciones extra-renales del LES.	2b	C	9,76
7.3 El trasplante renal puede ser preferible a otras opciones de TRS y debería considerarse cuando el LES extra-renal esté clínicamente (e idealmente también serológicamente) inactivo durante un periodo de al menos 6 meses. Los resultados son mejores con donante vivo y trasplante preventivo (sin periodo de diálisis).	2b	C	9,84
7.4 Deben determinarse los aPLs durante la preparación para el trasplante, porque se asocian con un aumento del riesgo de eventos vasculares en el riñón trasplantado.	2b	C	9,48

8. Síndrome antifosfolípido y NL			
8.1 En pacientes con nefropatía asociada al síndrome antifosfolípido, debe considerarse el tratamiento antiplaquetario/anticoagulante, junto con la HCQ.	2b	C	9,68
9. NL y embarazo			
9.1 El embarazo debe ser planificado en pacientes estables con NL inactiva. Lo mejor sería con Pr/Cr0 < 500 mg/g en los últimos 6 meses, con TFG > 50 mL/min.	1b 2b	A C	9,56
9.2 Los fármacos compatibles con el embarazo, tales como la HCQ PD, AZA y/o ICN (especialmente TaC) deberían continuarse a las dosis seguras durante todo el embarazo y la lactancia.	1b 3b		
9.3 MMF/MPA deberían suspenderse al menos 3–6 meses antes de planificar la concepción, con el fin de asegurarse de que los fármacos inmunosupresores alternativos no suponen recidiva.	5	D	9,29
9.4 Durante el embarazo, se recomienda el AAS para reducir el riesgo de pre-eclampsia.	2b	C	9,64
9.5 Las pacientes deberían ser revisados cada 4 semanas, de preferencia por un equipo multidisciplinar que incluya un obstetra con experiencia en la enfermedad.	5	D	9,56
10. Manejo de los pacientes pediátricos			
10.1 La NL en los niños y jóvenes es más frecuente al inicio del LES y más grave, con mayor lesión crónica (permanente). El diagnóstico, manejo y monitorización es similar al de los adultos.	3b	C	9,68
10.2 Es esencial establecer un programa coordinado de transición hacia los especialistas de adultos, con el fin de asegurar la adherencia al tratamiento y la optimización de los resultados a largo plazo.	5	D	9,84

AAS: ácido acetil-salicílico; anti-dsDNA: anticuerpos anti-DNA nativo; aPLs: anticuerpos antifosfolípidos; AZA: azatioprina; BLM: belimumab; CyC: ciclofosfamida; GC: glucocorticoides; GdA: grado de acuerdo entre evaluadores (0-10); GdR: grado de recomendación (A máximo-D mínimo); HCQ: hidroxiquina; ICN: inhibidores de la calcineurina (Ciclosporina, Tacrolimus); ISN/RPS Nephrology/Renal Pathology Society; IRCA: insuficiencia renal crónica avanzada; iv: intravenosa; LES: lupus eritematoso sistémico; MMF: micofenolato de mofetilo; MPA: ácido micofenólico; NdE: nivel de evidencia (1-4); NL: NL; PD: prednisona; Pr/Cro: cociente proteínas/creatinina en orina; RTX: rituximab; SN: síndrome nefrótico; TaC: tacrolimus; TFG: tasa de filtrado glomerular; TRS: tratamiento renal sustitutivo; 6-MP: 6-metilprednisolona. *desviación estándar.

Tabla 3. Aspectos destacados para recordar por parte de los clínicos de la Guía de Práctica Clínica KDIGO 2021, para el manejo de la Nefritis Lúpica^{22,23}.

1 Diagnóstico de la Nefritis Lúpica	
El diagnóstico y tratamiento precoces de la NL activa son importantes para preservar las nefronas (la función del riñón). Las alteraciones de la función renal o la presencia de proteínas en la orina, detectadas con análisis repetidos en el tiempo, pueden indicar NL, sobre todo en pacientes con otras formas de lupus eritematoso sistémico, que puede ser confirmada mediante una biopsia renal.	
2 Tratamiento con antipalúdicos	1C
Se recomienda el tratamiento con hidroxiquina a todos los pacientes con NL si no existen contraindicaciones.	
3 Nefritis lúpicas de dases I/II	
El tratamiento inmunosupresor (glucocorticoides/isostáticos/agentes biológicos/pequeñas moléculas) en pacientes con clases I/II de NL debería plantearse en función de la afectación extrarrenal del paciente, a menos que exista un síndrome nefrótico (proteínas en orina en grandes cantidades), en relación con una lesión renal del tipo de la podocitopatía, que debe tratarse como una forma de cambios mínimos (muy rara y detectable en la biopsia renal).	

4 Inmunosupresión inicial en la NL clases III/IV El tratamiento inicial de la NL proliferativa, con o sin afectación membranosa, se hace con glucocorticoides, junto con micofenolato de mofetilo o pulsos de ciclofosfamida intravenosa a bajas dosis (pauta Euro-Lupus).	1B
5 Dosis de glucocorticoides Aunque los glucocorticoides se han dado en general a dosis altas, en la actualidad disponemos de información que sugiere que dosis menores pueden ser igual de efectivas y tener menos efectos tóxicos a largo plazo.	
6 Inmunosupresión a largo plazo en la NL de clases III/IV Tras el tratamiento inicial de la NL proliferativa, el micofenolato de mofetilo es el inmunosupresor de preferencia y debe mantenerse de forma continua durante al menos 36 meses.	1B
7 Tratamiento de la NL de clase V La NL de clase V debe manejarse con bloqueo del sistema renina-angiotensina, optimización del control de la tensión arterial y empleo de hidroxiclороquina, junto con inmunosupresión para aquellos pacientes con proteínas en orina muy altas, en el rango de síndrome nefrótico.	
8 Falta de respuesta al tratamiento inicial Ante la falta de respuesta al tratamiento inicial de la NL, debemos preguntarnos si se trata de una inadecuada cumplimentación del tratamiento por parte del paciente, una dosificación insuficiente o de una lesión renal ya establecida, que suponga el deterioro permanente de la función renal. Los pacientes en los que se hayan excluido estas situaciones pueden ser considerados como resistentes al tratamiento inicial.	
9 Insuficiencia renal crónica avanzada El trasplante renal es la mejor forma de tratamiento renal sustitutivo en los pacientes que desarrollan insuficiencia renal crónica avanzada.	
10 Gestación en pacientes con nefritis lúpica Los buenos resultados durante la gestación se consiguen mediante una adecuada planificación previa del embarazo. Debe evitarse el embarazo si la NL esta activa o la paciente está en tratamiento con medicamentos teratogénicos (tóxicos para el feto).	

Puede parecer que hay mucho resuelto, pero quedan todavía bastantes preguntas por responder. En la tabla 4, tomado de la GPC EULAR/ERA-EDTA, se enuncian las numerosas cuestiones, relativas al diagnóstico, tratamiento y su monitorización, aspectos fisiopatológicos y necesidades de mejora en el diseño de los ensayos clínicos, sobre las que todavía se está investigando²¹.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y PRONÓSTICOS DE LA NEFRITIS LÚPICA

La prevalencia de NL al inicio del seguimiento de la cohorte Eurolupus fue del 39%, de los que un 16% presentaron esta complicación como forma de inicio de su LES²⁴. Es frecuente la presentación de la NL en el primer año tras el diagnóstico del LES y la mayoría de los pacientes la desarrollan en los primeros 5 años^{25, 26, 27}. Durante el seguimiento prospectivo de 10 años, en el referido estudio Eurolupus, el 22% de los

pacientes presentaron nefropatía en los primeros 5 años de seguimiento y un 7% lo hicieron en los 5 años siguientes²⁸. Otros autores han descrito que la tercera parte de los pacientes con LES presentan NL al comienzo de su enfermedad y que hasta el 50%-60% desarrollan esta complicación en el transcurso de los primeros 10 años²⁹. En un estudio de ámbito nacional en USA, desarrollado entre los años 2.000 y 2.004, basado en datos del Medicaid (sujetos con bajo nivel económico), se estimó una prevalencia de LES de 143.7/105 habitantes, de los que el 21.5% presentaron NL (prevalencia de 30.9/10⁵ habitantes). Por otra parte, la prevalencia de LES fue 6 veces mayor en mujeres que en hombres y casi el doble en afroamericanos que en caucásicos; también se observó que la prevalencia de NL fue mayor en todos los grupos raciales/étnicos comparado con el grupo de sujetos de raza blanca. Una peor situación socioeconómica y mayor disponibilidad de especialistas, supuso una mayor prevalencia de LES y NL³⁰. En una reciente revisión se afirma que el riesgo de NL a largo plazo es aproximadamente del 20%, y que las publicaciones más antiguas pueden haber sobrestimado su frecuencia; los pacientes más jóvenes, especialmente varones, aquellos con actividad serológica o con

Tabla 4. Aspectos pendientes de abordaje y resolución en la N²¹.

Diagnóstico	<p>Formas de presentación clínica. Características histopatológicas. Establecer los tipos de respuesta al tratamiento. Determinar los factores pronósticos y aspectos genéticos (p.ej., APOL1) en las diferentes etnias. Revisión de la clasificación ISN/RPS (en desarrollo). Formas de NL atípicas: podocitopatía, NL paucimune y otras. Aclarar las formas no lúpicas, de glomerulonefritis full-house con ANA negativos. Validación de los brotes renales.</p>
Tratamiento disponibles y monitorización de la enfermedad	<p>Eficacia de los ICN en pacientes no asiáticos. Tratamiento dirigido frente a las células B: Belimumab, combinación de rituximab con belimumab, obinutuzumab) e inhibidores de citoquinas en la NL. Técnicas de imagen para diagnosticar fibrosis renal. Duración y suspensión del tratamiento. Daño crónico acumulado a largo plazo. Repetición protocolizada de biopsias renales: valor de su repetición precoz frente tardía. Papel de los mecanismos no inmunológicos (hipertensión, obesidad, dislipemia) en la progresión de la NL. Impacto de los programas de educación para los pacientes. Papel del eculizumab en la nefropatía del síndrome antifosfolípido.</p>
Fisiopatología y biomarcadores	<p>Estratificación del riesgo en subgrupos basados en firmas moleculares u otros biomarcadores. Explorar formas no invasivas de clasificación de tipos de NL y situación de actividad (células urinarias, ómicas, etc.) Papel de las células progenitoras renales y su proliferación en la NL. Reparación renal en la nefritis lúpica Biomarcadores para la biopsia líquida.</p>
Diseño de ensayos clínicos en Nefritis Lúpica	<p>Estratificación de subgrupos de riesgo basado en firmas moleculares u otros biomarcadores. Diseños innovadores de ensayos clínicos. Optimización de los estándares de tratamiento (tratamiento de base). Mejor definición de los resultados en los ensayos clínicos.</p>

ANA: anticuerpos anti-nucleares; APOL1: gen de la apolipoproteína 1; ICN: Inhibidores de la Calcineurina; ISN/RPS: International Society of Nephrology/Renal Pathology Society; NL: Nefritis Lúpica

actividad lúpica no-renal, moderada a grave, tienen mayor riesgo de afectación renal²¹.

En el Euro-Lupus Nephritis Trial, entre el 19% y el 25% de pacientes presentaron nuevo brote de actividad a los 48 meses de media de seguimiento³¹. La frecuencia de brote renal en pacientes diagnosticados de NL puede ser del 45% a los 10 años de seguimiento, con desarrollo de insuficiencia renal crónica avanzada (IRCA) en el 10-30% de los pacientes^{27,29, 32, 33, 34}. La NL puede ser responsable del 2% de todos los casos de IRCA en USA^{35,36}. La incidencia global de IRCA en la NL por millón de habitantes en USA se mantuvo estable entre 1995 y 2009, con ligero descenso hasta el 2014³⁶. En una revisión sistemática se analizaron los cambios en la frecuencia de IRCA en pacientes adultos con NL entre los años 1971 y 2015. En los

países desarrollados el riesgo de IRCA a los 5 años descendió desde un 16% (IC95% 14–17%) en 1970–1979 al 11% (IC95% 10–12%) a mediados de 1990s, con aplanamiento posterior. El riesgo a los 10 y 15 años también declinaba en los 1970s y 1980s, pero se aplanó en 1993–1997, con un notable incremento a finales de la primera década de los 2000s. El descenso del riesgo tras 1.980 coincide con el inicio de la utilización de la ciclofosfamida. El riesgo de IRCA a los 15 años fue mayor en los países en vías de desarrollo que en los desarrollados. Los pacientes con NL clase IV tenían mayor riesgo de IRCA, siendo del 44% a los 15 años en la década de los 2000s. Estos datos hacen pensar a los investigadores que existen limitaciones en la eficacia de los tratamientos disponibles o en el acceso a su utilización³⁴. Un estudio de ám-

bito nacional, realizado en Dinamarca entre 1985 y 2014, mostró un aumento en la incidencia de NL, entre otras formas de glomerulonefritis, que supuso un 11-12% de todas ellas, con mejoría en su pronóstico, observándose una caída consistente en la incidencia de IRCA con el paso del tiempo, así como descenso de la mortalidad³⁷.

En una cohorte seguida durante 20 años, entre los pacientes que ingresaron en el hospital por actividad de su enfermedad, la NL fue la causa en el 39% de los casos y la responsable mayoritaria del ingreso en la UCI (66.7%)³⁸. Un estudio de ámbito nacional, realizado en USA, mostró una tendencia a mayores tasas de hospitalización en pacientes adultos y pediátricos con LES en IRCA, con mayor riesgo de mortalidad por procesos cardiovasculares³⁹. La afectación renal en el LES puede ser la principal causa de ingreso hospitalario y supone más días de estancia⁴⁰. Por otra parte, el ingreso de pacientes con LES y afectación renal en centros hospitalarios con experiencia en el manejo de la enfermedad, puede suponer menor tasa de mortalidad, comparado con centros de menor experiencia⁴¹.

En los pacientes con LES, la NL conlleva una disminución de la supervivencia en comparación con aquellos que no presentan esta complicación^{30, 42, 43}. Esta disminución de supervivencia en pacientes con NL, comparada con el grupo general de LES, no se confirmó en algún estudio en nuestro país⁴⁴, aunque considerando el tratamiento con hidroxicloroquina sí podía suceder⁴⁵. A pesar de experimentar una tendencia al descenso en su mortalidad⁴⁶, el LES sigue siendo una causa importante de muerte en mujeres jóvenes, por enfermedad cardiovascular, infección y enfermedad renal^{47, 48}. En USA, la tasa de mortalidad en la NL en situación de IRCA, ha ido disminuyendo desde un 11.1/100 pacientes-año entre 1995-1999 a 6.7/100 pacientes-año entre 2010-2014³⁶. En el periodo más reciente, entre 1995-2014, ha habido una considerable reducción de mortalidad por todas las causas en pacientes caucásicos, afroamericanos e hispanos, con reducción del riesgo de muerte debida a enfermedad cardiovascular e infección, lo que supone una mejora en la atención sanitaria de estos pacientes³⁶. En otro estudio, el riesgo de muerte fue mayor en pacientes de raza negra en situación de IRCA debida a NL que en pacientes de otras etnias (HR ajustado, 1.4, 1.2-1.7, en pacientes de 18-30 años). Ajustado por ingresos, seguro sanitario y trasplante renal, esta diferencia se atenúa, lo que sugiere que la situación socioeconómica puede ser determinante⁴⁹. En una reciente publicación del ERA (European Renal Association) Registry se determinó la incidencia de tratamiento renal sustitutivo (TRS) y los resultados subsecuentes en pacientes con LES. Estimaron una incidencia de 0.8 casos por millón y año, que permaneció estable durante el periodo de estudio (1992 y 2016). Se concluyó que el pronóstico de los pacientes

con LES que reciben TRS ha mejorado entre 1992 y 2016; la supervivencia de los pacientes con LES es similar a la del grupo general de pacientes que reciben TRS; por último, la supervivencia tras el trasplante renal fue peor en los pacientes con LES, que tienen más posibilidades de fallecer por infección⁵⁰.

VARIABLES RESULTADO EN LA NEFRITIS LÚPICA. DISEÑO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

En el tratamiento de la NL los resultados que se consideran de mayor trascendencia son la mortalidad y la IRCA, con la subsiguiente necesidad de TRS, diálisis o trasplante, por lo que el objetivo principal del tratamiento es prevenir el desarrollo de estas complicaciones^{51, 52, 53, 54}(tabla 5). Estos resultados solo pueden establecerse a largo plazo. En los primeros meses, tras un brote de NL, para la valoración de la respuesta al tratamiento se utilizan resultados subrogados, con alto interés clínico-pronóstico. Entre estos se incluyen: remisión completa (RC) o remisión parcial (RP) de un brote, aspectos patológicos obtenidos en la biopsia y rebiopsia renales, cuantía de reducción de la proteinuria, mantenimiento del filtrado glomerular-duplicación de la creatinina sérica, desarrollo y control de los nuevos brotes de actividad renal o extrarrenal, es decir, el mantenimiento de la remisión, control de los factores de riesgo vascular, prevención de las complicaciones infecciosas^{55, 56} y otros efectos adversos relacionados con el uso prolongado de GC e inmunosupresores (IS), así como la reducción de costes y la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) del paciente⁵³.

Estas variables consideradas a corto plazo, como son las RC y RP, permiten comparar los resultados de las nuevas formas de tratamiento con el manejo habitual coetáneo de la NL. Aunque la cuestión es conflictiva^{57, 58}. Por una parte, pasados 6-12 meses del inicio de los tratamientos que se utilizan en la actualidad, solo 10-40% de los pacientes pueden conseguir una RC si se siguen los parámetros habituales⁵⁹. Por otra parte, los criterios establecidos para conseguir una RC y la elección de la respuesta primaria, pueden determinar los resultados positivos o negativos de un estudio. Por ejemplo, al analizar los resultados del ensayo clínico en el que se evaluó la eficacia del abatacept en la NL (IM101075), se pudo observar que con los criterios de RC originales no había diferencias entre el grupo tratado con el fármaco y el grupo placebo, pero, si se usaban los criterios de otros ECCA (ALMS, LUNAR, ACCESS), podían observarse claras diferencias a favor del grupo de tratamiento⁵⁷. En este mismo estudio, la variable resultado principal que

se eligiera, tasa de respuesta completa, tasa de respuesta clínica mayor a las 52 semanas y tiempo de respuesta completa, podía influir de manera sustancial en la posibilidad de detectar efecto terapéutico del fármaco⁵⁸. Algunos autores argumentan que un diseño inadecuado puede haber contribuido a la aparente falta de eficacia de la respuesta a la depleción

de células B en los dos ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) en los que se evaluó la eficacia y seguridad del rituximab (RTX) en pacientes con LES. Una depleción más intensa de linfocitos B y/o un tratamiento secuencial con BLM podrían mejorar la respuesta clínica al menos en algunos pacientes con LES^{60, 61}.

Tabla 5. Variables resultado de interés a considerar en la nefritis lúpica.

Importancia	Variables
Principales*	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Insuficiencia renal crónica avanzada (necesidad de tratamiento renal sustitutivo, diálisis o trasplante)
Secundarias/ subrogadas**	<ul style="list-style-type: none"> • Remisión completa (RC) o remisión parcial (RP) de un brote • Control de nuevos brotes de actividad renal o extrarrenal (mantenimiento de la remisión) • Reducción de la proteinuria • Mantenimiento del filtrado glomerular (duplicación de la creatinina sérica) • Control de factores de riesgo vascular • Prevención de las complicaciones infecciosas y otros efectos adversos relacionados con el tratamiento • Reducción de costes • Mejora de la calidad de vida relacionada con la salud.

* Estos suelen ser resultados a largo plazo, por lo que en los estudios clínicos se requieren grandes cohortes o tiempos prolongados de seguimiento para que se produzca el suficiente número de eventos. Otra alternativa para esta situación es la utilización de variables combinadas, que incluyan la presencia de al menos uno de los eventos.

** A valorar en las primeras semanas-meses, o en los primeros años, tras un brote de actividad.

Entre las numerosas variables que se han implicado en un buen pronóstico a largo plazo de la NL tras el tratamiento, las más importantes son la resolución de la proteinuria y la normalización del filtrado glomerular^{62, 63, 64, 65, 66}. No obstante, se considera también que la biopsia renal puede ser un buen objetivo en la valoración del resultado de los tratamientos^{67, 68}.

El primer fármaco biológico autorizado por las agencias reguladoras, FDA y EMA, para su uso en el tratamiento de la NL ha sido el BLM⁶⁹. La VoC fue autorizada por la FDA en enero de 2.021 y muy recientemente, en septiembre de 2.022, por la EMA⁷⁰. El obinutuzumab ha recibido por parte de la FDA la consideración de ser una importante innovación en el desarrollo del tratamiento de la NL⁷¹.

En la tabla 6 se muestran los detalles, pacientes, diseño y resultados, de los ensayos clínicos que se han publicado con respecto a estos tres fármacos^{69,70,71}. Puede apreciarse que existen algunas diferencias entre ellos en todos los aspectos. Los cambios que se han ido produciendo con el paso del tiempo en la consideración de las variables resultado, pueden ser determinantes de las diferencias entre los estu-

dios. En el ELNT, la variable resultado principal fue un fallo de tratamiento; como tal se consideraron los niveles de creatinina sérica, la persistencia de un síndrome nefrótico a los 6 meses y brote resistente a GC2, bastante diferente a lo establecido en estos estudios más recientes. Destaca también, en la tabla 6, la escasa tasa de respuesta que se obtiene en los tres estudios, en especial si consideramos que se trata de medicaciones que se añaden al tratamiento estándar que venimos utilizando hasta ahora. Sin embargo, también a modo de ejemplo, en el ELNT, el fallo de tratamiento se produjo en el 16% y 20% de ambos grupos, sin diferencias estadísticas entre ellos², y en un reciente ensayo clínico multicéntrico, desarrollado en China, el resultado final primario fue la RC, con una condiciones muy estrictas, proteinuria < 150 mg/24 horas y normalización del sedimento urinario, albúmina y función renal a las 24 semanas; también en este caso llama la atención la “alta” tasa de RC (39.5%) y de respuesta total (87.2%), que fueron superiores en el grupo de tratamiento combinado (CyC iv junto con un inmunosupresor oral), que en el grupo tratado solo con CyC (20.8% and 68.8%, p <

0.05), sin que hubiera diferencias en la incidencia de eventos adversos graves entre los dos brazos de tratamiento, 3.2% (3/95 grupo combinado) vs.4.2% (4/96 grupo de CyC); la dosis de CyC utilizada en ambos grupos fue de 12 pulsos de CYC, 0.25–0.5 g/m²,

a intervalos de 2 semanas, durante 6 meses⁷². Es de esperar que la aplicación generalizada de la metodología de tratamiento por objetivos suponga una mayor uniformidad en el diseño de los estudios y la mejoría del manejo de los pacientes con NL⁷³.

Tabla 6. Diferencias en el diseño de los estudios BLISS-LN (Belimumab)⁶⁹, AURORA (Voclosporina)⁷⁰, NOBILITY (Obinutuzumab)⁷¹.

	BLISS-LN ⁶⁹	AURORA 1 ⁷⁰	NOBILITY ⁷¹
Pacientes	448	357	125
Diseño	ECCA doble ciego multicéntrico	ECCA doble ciego multicéntrico	ECCA doble ciego multicéntrico
Potencia estadística	80% para detectar Δ 13,6%	80% para detectar Δ 14,4%	80% para detectar Δ 20%
Factores estratificación	Régimen de inducción, raza	Clase patológica, uso previo MMF, región	Raza y región
Tiempo biopsia renal	< 6 meses antes de inclusión	< 24 meses antes de inclusión	< 6 meses antes de inclusión
Raza	Asiáticos 50%, caucásicos 33%, negros 14%	Asiáticos 50%, caucásicos 33%, negros 14%	45% hispanos o latinos; 27% blancos; indios americanos o nativos de Alaska 14%
Clase V	16%	14%	Permitido concomitante, 30%
TFGe < 60 mL/min/1.73 m ²	17%	18,5%	TFGe \geq 30 mL/min/1.73 m ²
Iniciación del tratamiento	< 60 días antes de aleatorización	Indefinido	Indefinido
Fármaco	Belimumab iv, 10 mg/Kg/días 1,15,29 y cada 28 días	Voclosporina oral, 23,7 mg/12 horas	Obinutuzumab 1000 mg días 1 y semanas 2, 24 y 26.
Pulsoterapia 6-MP	0-3 gr	0.5-1 gr.	1-3 gr
Dosis prednisona oral	0.5-1 mg/Kg/día, ↓ hasta 19 mg/semana 24	20-25 mg/día, ↓ hasta 2.5 mg/semana 16	0.5 mg/kg/día, máximo 60 mg/día, ↓ hasta 7.5 mg/semana 12
Inmunosupresión inicial	CyC iv, 500 mg/2 semanas x 6 o MMF 1-3 gr/día	MMF 2 gr/día (dosis objetivo)	MMF 2.0-2.5 g/día (dosis objetivo)
IS subsecuente	AZA 2 mg/kg/día o MMF 1-3 gr/día	MMF 2 gr/día	MMF 2-2.5 gr/día
Seguimiento	104 semanas	52 semanas	52 semanas 1° (104 como 2ª)
Resultado principal	Modificado en el curso del ensayo. No diferencias en el punto de corte establecido inicialmente para Pr/Cro. Resultado combinado, incluyendo, a) Pr/Cro < 0.7, b) TFGe no > 20% del basal o > 60 mL/min/1.73 m ² ; y c) no haber utilizado otra medicación de rescate. Belimumab vs placebo, 43% vs 32%; OR 1.6; IC95% 1.0–2.3; p = 0.03. Esta diferencia se observó a las 24 semanas y se sostuvo a las 104 semanas: HR 1.46; IC95% 1.07–1.98; p = 0.02). No se observó diferencia en raza negra y tto. con CyC.	Respuesta renal completa, definida como la composición, a) proteinuria \leq 0.5 gr., b) TFGe \geq 60 mL/min/1.73 m ² o no confirmación de TFGe \geq 20% del basal, c) ni administración de medicación de rescate. Voclosporina vs placebo: 41% vs 23%; OR 2.65; IC95% 1.64–4.27; p < 0.0001. Mayor reducción de proteinuria en el grupo de Voclosporina. Buena tolerancia, sin diferencias entre los grupos.	La variable resultado principal fue la respuesta renal completa (RRC) a) PRU < 0.5, b) Función renal normal (Cr sérica \leq que el límite superior de la normalidad y < 115% del valor basal y sedimento urinario inactivo < 10 hties/c, sin cilindros hemáticos), c) No recibir medicación de rescate o retirada prematura del estudio. RRC semana 52, 35% vs 23% Obinutuzumab vs placebo p=0.11 y en semana 104 (26 (41%) vs 14 (23%); diferencia porcentaje, 19% (IC95% 2.7%-35%), p=0.026); \cong 95% de tratados depleccionaron linfocitos B \geq 5 células/mL. No diferencia en los efectos adversos, infecciones graves o mortalidad.

6-MP: 6-metilprednisolona; AZA: azatioprina; CyC: ciclofosfamida; ECCA: ensayo clínico controlado aleatorizado; HR: Hazard Ratio; MMF: micofenolato de mofetilo; IS: medicación inmunosupresora; OR: Odds Ratio; Pr/Cro: cociente proteínas/creatinina en muestra de orina; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

NUEVOS BIOMARCADORES EN LA NEFRITIS LÚPICA

Sabemos que en el paciente individual, una vía inmune alterada puede ser más responsable de la actividad de la NL que otra. Los biomarcadores podrían identificar las vías inmunes desreguladas en cada paciente, permitiendo la estratificación de los tratamientos y consiguiendo una medicina de precisión. Por otra parte, los nuevos biomarcadores podrían identificar precozmente los fallos de un tratamiento y facilitar el cambio por otro, reduciendo el riesgo de fallo renal crónico. Estos biomarcadores pueden también reducir la necesidad de repetición de biopsias renales⁷⁴. Los biomarcadores serían características biológicas que pueden medirse de forma objetiva y ser evaluadas como indicadores de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas a una intervención. El biomarcador ideal en la NL debería identificar a quienes se encuentran en riesgo de desarrollar la enfermedad, determinar el riesgo de progresión, distinguir entre actividad y cronicidad y ayudar en la elección de estratificación de pacientes y duración del tratamiento. En general, se requiere un panel de biomarcadores genéticos, séricos, urinarios y tisulares, dado que uno solo de ellos no puede servir para todas las funciones⁷⁵.

Las determinaciones de laboratorio habituales en la clínica, tales como la elevación de la creatinina sérica, proteinuria y hematuria siguen siendo importantes biomarcadores en la NL y sus alteraciones conllevan la realización de una biopsia renal.

Los anticuerpos anti-DNAn se consideran indicadores de la mejoría-deterioro de la actividad de la enfermedad, por lo que se utilizan como marcador biológico en la toma de decisiones del ajuste del tratamiento de los pacientes, tanto al inicio como en su seguimiento. No obstante, los estudios que apoyan el papel de los anti-DNAn en la NL incluyen la observación de que sus aumentos preceden a un brote de NL⁷⁶ y estos anticuerpos anti-DNAn, se han podido extraer de las biopsias renales de pacientes con NL⁷⁷; por el contrario, muchos pacientes con anti-DNAn positivo no desarrollan NL y algunos con NL no presentan anti-DNAn positivos⁷⁸. Por otra parte, la capacidad predictiva de los anti-DNAn en el desarrollo de la NL se complica por el hecho de que hay diferentes técnicas de determinación (IFI, RIA, ELISA), existen distintos isotipos (IgG, IgM, IgS) y existe la posibilidad de reacción cruzada de los anti-DNAn con los antígenos glomerulares.

Las mediciones séricas del C3 y C4 están disponibles en la práctica clínica y se utilizan en la vigilancia de los pacientes con NL. Los anticuerpos anti-C1q están presentes en el LES y correlacionan con la afectación renal^{79, 80}.

En una reciente publicación se resumen los nuevos biomarcadores que se están evaluando en la NL, incluyen los antígenos renales (alfa-actinina, alfa-enolasa, anexina A1 y anexina A2, heparán sulfato y laminina), biomarcadores urinarios (NGAL, KIM-1, MCP-1, TWEAK) y las variantes genéticas asociadas a la NL (ITGAM, IRF5, TNIP1, STAT4, TNFSF4, APOL1, PDGFRA, HAS2, FCGR3A, HLA-DR, PLS2R1)⁷⁴. La utilización de antígenos glomerulares o los biomarcadores urinarios como biomarcadores en la NL se ve limitada por la falta de uniformidad de los ensayos y de su evaluación en cohortes multicéntricas. Los biomarcadores genéticos en la NL incluyen biomarcadores genómicos y de expresión de genes. Los biomarcadores genómicos incluyen mutaciones raras que siguen los patrones de herencia mendeliana y variantes de genes más comunes que confieren mayor susceptibilidad genética. Los biomarcadores de expresión génica incluyen firmas moleculares que pueden encontrarse en los tejidos, la sangre y la orina de los pacientes y que corresponden con frecuencia a actividad de la enfermedad. Ambos biomarcadores genómico y de expresión de genes pueden suministrar información sobre vías claves para dirigir y monitorizar un tratamiento con una aproximación personalizada⁷⁴.

Para desarrollar modelos predictivos de respuesta al tratamiento en la NL, se ha utilizado una máquina de aprendizaje que combinó los datos clínicos tradicionales y los nuevos biomarcadores urinarios. Globalmente, el mejor valor predictivo se observó en los modelos de respuesta al tratamiento de la TFG⁸¹.

NUEVOS TRATAMIENTOS EN LA NEFRITIS LÚPICA: VOCLOSPORINA. BELIMUMAB TRAS RITUXIMAB. OBINUTUZUMAB. ANIFROLUMAB. TRATAMIENTO CAR-T. CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES

El último ICN que se ha incorporado al tratamiento de la NL ha sido la VoC⁸². Su estructura es similar a la de la CP, pero es más potente debido a una modificación química que aumenta su afinidad por la ciclofilina-A. Su perfil farmacocinético estable permite el empleo de una dosis estándar, ajustada a la función renal, sin necesidad de monitorización en la clínica habitual^{83, 84}. VoC es más potente que la CP, produce menos hipertensión arterial e hiperlipidemia que la CP y menos diabetes que el TaC y, al menos en los animales de experimentación, no comparte la nefrotoxicidad de los ICN⁸⁵. Los resultados del ECCA en fase II (AURALV) han sido esperanzadores en términos de eficacia,

pero los efectos adversos que se han observado nos deben llevar a valorarlos con mucha prudencia. Más recientemente, la FDA ha aprobado el uso de la VoC en USA, sobre la base de los estudios AURA-LV y AUORORA 1 (Tabla 6), que tiene un diseño en fase III y cuyos resultados se hicieron públicos hace unos meses^{84, 87, 88, 89, 90, 91}. En el caso de la Unión Europea, la EMA ha autorizado el uso de la VoC para el tratamiento de la NL⁹². Recientemente se han comunicado los resultados del estudio AURORA 2^{93, 94, 95}. En un análisis post-hoc se observó beneficio al añadir la VoC a pacientes con NL de inicio y de larga duración⁹⁶. En conjunto, por la información que disponemos, la VoC añadida al MMF tiene beneficio terapéutico. Debe destacarse el ahorro de GC con respecto a otros protocolos y la rápida respuesta. Queda por responder la extensión del efecto modulador, la toxicidad a largo plazo y la tasa de recidiva, en especial al retirar el tratamiento. El estudio AURORA 2 puede ayudar a contestar alguna de estas preguntas.

Una alternativa para el tratamiento de la NL, planteada hace ya algún tiempo, sería el empleo sucesivo de RTX y BLM en pacientes con formas de NL refractaria. El estudio CALIBRATE se ha publicado recientemente. Aunque se trata de un estudio con pocos pacientes, solo 48 participantes, sus resultados indican que el empleo conjunto de ambos fármacos, junto con CF, no tiene efecto clínico beneficioso (en la semana 48, hubo respuesta renal completa (RRC) en 11 (52%) de 21 pacientes que habían recibido BLM, comparado con 9 (41%) de 22 que no lo recibieron; $p = 0.452$), pero el tratamiento fue seguro. La combinación disminuye la maduración de las células B transicionales a células naíf durante su reconstitución, aumentando la selección negativa de las células B autorreactivas⁹⁷. En este momento se encuentran en desarrollo tres ensayos clínicos que evalúan la eficacia y seguridad del BLM-SC junto con el tratamiento habitual de la NL, en dos de ellos combinado con RTX^{98, 99}.

El obinutuzumab (OBT) es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD20, aprobado en 2013 para el tratamiento de la leucemia linfática crónica. Para aumentar su citotoxicidad, su estructura se ha modificado mediante técnica de ingeniería, con la intención de resolver ciertos mecanismos de resistencia planteados. Tiene una conformación de ligadura, de tipo II, que le concede un mayor efecto letal directo sobre las células y menor internalización del anticuerpo monoclonal. En la comparación con el RTX, se ha observado que OBT tiene mayor capacidad de depleción de células B en pacientes con LES¹⁰⁰. En el estudio LUNAR¹⁰¹, 22% de los pacientes tratados con RTX no presentaron depleción completa de células B (0 células/ μ L); fue interesante que los pacientes con depleción completa tenían 6 veces más posibilidades de presentar RRC (OR 5.8; IC95% 1.2–28; $p = 0.03$)¹⁰². En el ECCA doble ciego, multicéntrico, NOBILITY¹⁰³

(Tabla 6), se incluyeron 125 pacientes con NL proliferativa, todos ellos recibieron tratamiento con MMF. La variable resultado principal fue la RRC, PRU < 0.5 , Cr sérica \leq que el límite superior de la normalidad y $< 115\%$ del valor basal, con sedimento urinario < 10 hties/c, sin cilindros hemáticos, en la semana 52. Se obtuvo una RRC mayor con OBT en la semana 52 (22 (35%) vs 14 (23%) con placebo; diferencia, 12% (IC95%:-3.4%-28%) y en la semana 104 (26 (41%) vs 14 (23%); diferencia, 19% (IC95%:2.7%-35%)). La mejoría en otras respuestas renales, serológicas, TFG y PRU fueron mayores con OBT, que no supuso mayores efectos adversos graves, ni infecciones graves, ni mortalidad. Aproximadamente 95% de los tratados con OBT deplecionaron los linfocitos B ≥ 5 células/mL y 26 semanas después de la última infusión de OBT, 94% de los pacientes seguían deplecionados de células B (CD19+ ≤ 5 células/ μ L).

Por su parte, el estudio REGENCY, que está diseñado como fase III, se inició en agosto de 2020 y está pendiente de su desarrollo para informar de los resultados obtenidos (fechas estimadas de datos iniciales y finales para 2024 y 2028, respectivamente)¹⁰⁴.

Anifrolumab (ANF) es un anticuerpo monoclonal, IgG1 κ , totalmente humanizado, que se liga a la subunidad 1 del receptor del interferón I e inhibe las etapas posteriores a la señalización para todos los tipos de IF-I. El IF-I participa en la fisiopatología del LES en general y de la NL en particular (activación de la firma genética del IF)¹⁰⁵. En los ensayos clínicos controlados en fase III, TULIP-1 y 2, se demostró que el ANF es superior al placebo para el tratamiento de la actividad y la reducción de GC en pacientes con LES por un periodo de tratamiento de 52 semanas¹⁰⁶. Recientemente se han evaluado las posibilidades del ANF para el tratamiento de la NL en el ensayo en fase II, TULIP-LN (NCT02547922). Se incluyeron un grupo de pacientes que recibieron la dosis habitual de ANF, 300 mg/iv, y otro de intensificación, con dosis de 900 mg/iv, cada 4 semanas, además del grupo placebo. La prednisona se bajó a ≤ 10 mg/día en la semana 12. No se obtuvo respuesta en el resultado principal, mejoría de la PRU. Como los pacientes con NL presentan un aclaramiento renal de AFN acelerado, se analizaron los resultados del grupo de intensificación. En la semana 52 hubo mayor frecuencia de RRC (proteinuria ≤ 0.5 mg/mg, TFG ≥ 60 mL/min/1.73 m² o no descenso $\geq 20\%$, no suspensión del tratamiento, ni uso de medicación restringida) en los pacientes con régimen intensificado (40.9% vs 26.7% en el placebo). La medida del tiempo hasta la respuesta y la tasa de reducción de la prednisona a ≤ 7.5 mg/día fue favorable al ANF¹⁰⁷. En una reciente publicación, se evalúan los efectos de la reducción sostenida de la dosis de prednisona en los pacientes incluidos en los dos ensayos clínicos en fase III, TULIP-1 y TULIP-2, desarrollados para valorar la eficacia y seguridad del anifrolumab (ANF) en el LES activo. Los autores con-

cluyen que la retirada mantenida de GCs se asocia a beneficios clínicos (referidos por los pacientes, tensión arterial, efectos adversos graves). Además, ANF tiene efecto de reducción de la enfermedad y de la necesidad de GCs, aspecto fundamental en el manejo del LES¹⁰⁸.

Recientemente se han publicado buenos resultados del tratamiento con terapia celular CAR T (Chimeric Antigen Receptor T cell) en cinco pacientes, cuatro mujeres y un hombre, con edades entre 18 y 24 años, con LES multiorgánico en actividad, incluida NL grave (2 casos, clase III, 2 clase III/V, 1 clase IV) en todos ellos, resistentes a los fármacos habituales. En el procedimiento se obtienen, de la sangre del paciente, linfocitos T autólogos y se introduce en ellos, incorporado en un lentivirus, el gen codificante del receptor del antígeno quimérico, en este caso CD19 (funciona como co-receptor, unido al receptor del antígeno de los linfocitos B, para disminuir el umbral de respuesta a la estimulación de dicho receptor del antígeno); este proceso de ingeniería genética supone una respuesta específica frente al antígeno diana deseado. A continuación, los linfocitos T se expanden en cultivos celulares y por último, las células T son reinfundidas en el propio paciente, tras la linfodepleción con fludarabina y ciclofosfamida. Al expandirse las células CAR T CD19 in vivo, se produce una depleción profunda de los linfocitos B, con mejoría de la clínica y normalización de los parámetros de laboratorio alterados, incluida la seroconversión de los anticuerpos anti-DNA. Puede conseguirse una remisión libre de tratamiento de unos 110 días. Los linfocitos B que reaparecen son naíf y no muestran receptores celulares indicadores de cambio de clase. El procedimiento fue bien tolerado con un leve síndrome de liberación de citoquinas¹⁰⁹.

Por el contrario, aunque la terapia con células madre, hematopoyéticas o mesenquimales, puede ser una opción en el tratamiento de la NL, hay pocos resultados disponibles en la actualidad y los ensayos clínicos que se han publicados han sido en fases I y II^{110, 111, 112}.

BIBLIOGRAFÍA

- Martín Gómez A, Valiente de Santis L, de Ramón Garrido E, Toledo Rojas R, Frutos Sanz MA. Estado actual del tratamiento de la nefritis lúpica. Cuadernos de Autoinmunidad 2010; año 3 (3):3-9.
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2121-31.
- Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103-12.
- Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de la Sociedad Española de Medicina Interna y de la Sociedad Española de Nefrología. *Rev Clin Esp* 2012;212:147.e1-e30.
- Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League against rheumatism and European renal Association-European dialysis and transplant association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1771-82.
- KDIGO Glomerulonephritis Work Group (2012) KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012(Suppl 2):139-274.
- Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012;64:797-808.
- van Tellingen A, Voskuyl AE, Vervloet MG, et al. Lupus Erythematosus Dutch guidelines for diagnosis and therapy of proliferative lupus nephritis. *Neth J Med* 2012;70:199-207.
- Mina R, von Scheven E, Ardoin SP, et al. Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2012;64:375-83.
- Groot N, de Graeff N, Marks SD, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1965-1973.
- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/benlysta>
- <https://www.rheumatologynetwork.com/view/fda-ap-proves-first-oral-therapy-voclosporin-for-lupus-nephritis>
- Sackett DL, Rosenberg WMC, Muir Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't *BMJ* 1996;312:71-2.
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?term=Practice+Guidelines+as+Topic>
- Hayward RSA, Wilson MC, Tunis SR, et al. Users' Guides to the Medical Literature-VIII. How to use Clinical Practice Guidelines A. Are the recommendations valid? *JAMA* 1995;274:570-4.
- Wilson MC, Hayward RSA, Tunis SR, et al. Users' Guides to the Medical Literature-VIII. How to use Clinical Practice Guidelines B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients? *JAMA* 1995;274:1630-2.
- Wikipedia contributors. Delphi method. Wikipedia, The Free Encyclopedia. August 27, 2022, 22:44 UTC. Available at: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Delphi_method&oldid=1107058362. Accessed September 10, 2022.
- Kostopoulou M, Fanouriakis A, Cheema K, et al. Management of lupus nephritis: a systematic literature review

- informing the 2019 update of the joint EULAR and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations. *RMD Open* 2020;6:e001263.
19. Oxford centre for evidence-based medicine – levels of evidence, 2009. <https://is.gd/ehiFsn>
 20. Brignardello-Petersen R, Carrasco-Labra A, Guyatt GH. How to interpret and use a clinical practice guideline or recommendation: users' guides to the medical literature. *JAMA* 2021;326:1516–23.
 21. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 update of the joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:713–23.
 22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Chapter 10: Lupus nephritis. *Kidney Int* 2021;100:S78–S85.
 23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Nomenclature and description for rating guideline recommendations. *Kidney Int* 2021;100:S14.
 24. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1993;72:113–24.
 25. Croca SC, Rodrigues T, Isenberg DA. Assessment of a lupus nephritis cohort over a 30-year period. *Rheumatology* 2011;50:1424–30.
 26. Gisca E, Duarte L, Farinha F, et al. Assessing outcomes in a lupus nephritis cohort over a 40-year period. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:1814–22.
 27. Wang H, REN Y-L, Chang J, et al. A systematic review and meta-analysis of prevalence of biopsy-proven lupus nephritis. *Arch Rheumatol* 2018;33:17–25.
 28. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al., and the European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:299–308.
 29. Hanly JG, O'Keefe AG, Su L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:252–62.
 30. Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000–2004. *Arthritis Rheum* 2013;65:753–63.
 31. Houssiau FA, D'Cruz d, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long term immunosuppression in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083–9.
 32. El Hachmi M, Jadoul M, Lefèbre C, et al. Relapses of lupus nephritis: incidence, risk factors, serology and impact on outcome. *Lupus* 2003;12: 692–6.
 33. Rijnink EC, Teng YKO, Wilhelmus S, et al. Clinical and histopathologic characteristics associated with renal outcomes in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:734–43.
 34. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971–2015: a systematic review and bayesian meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2016;68:1432–41.
 35. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia/New Zealand: results from an international comparative study. *Am J Kidney Dis* 2000;35:157–65.
 36. Jorge A, Wallace ZS, Zhang Y, et al. All-cause and cause-specific mortality trends of end-stage renal disease due to lupus nephritis from 1995 to 2014. *Arthritis Rheum* 2019;71:403–10.
 37. Heaf JG, Sørensen SS, Hansen A. Increased incidence and improved prognosis of glomerulonephritis: a national 30-year study. *Clin Kidney J* 2021;14:1594–1602.
 38. Pires da Rosa G, Fontecha Ortega M, Teixeira A, et al. Causes and factors related to hospitalizations in patients with systemic lupus erythematosus: analysis of a 20-year period (1995–2015) from a single referral centre in Catalonia. *Lupus* 2019;28:1158–66.
 39. Sule S, Fivush B, Neu A, et al. Increased hospitalizations and death in patients with ESRD secondary to lupus. *Lupus* 2012;21:1208–13.
 40. Aldarmaki R, Al Khogali HI, Al Dhanhani AM. Hospitalization in patients with systemic lupus erythematosus at Tawam Hospital, United Arab Emirates (UAE): Rates, causes, and factors associated with length of stay. *Lupus* 2021;30:845–51.
 41. Ward MM. Hospital experience and mortality in patients with systemic lupus erythematosus: which patients benefit most from treatment at highly experienced hospitals? *J Rheumatol* 2002;29:1198–206.
 42. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, et al. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:542–5.
 43. Reich HN, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Persistent proteinuria and dyslipidemia increase the risk of progressive chronic kidney disease in lupus erythematosus. *Kidney Int* 2011;79:914–20.
 44. Sisó A, Ramos-Casals M, Bové A, et al. Outcomes in biopsy-proven lupus nephritis. Evaluation of 190 patients from a single center. *Medicine* 2010;89:300–7.
 45. Sisó A, Ramos-Casals M, Bové A, et al. Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival. *Lupus* 2008;17:281–8.
 46. Yen EY, et al. 46-year trends in systemic lupus erythematosus mortality in the United States, 1968 to 2013: a nationwide population-based study. *Ann Intern Med* 2017;167:777–85.

47. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, et al. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus* 2016;25:727–34.
48. Yen E Y, Singh RR. Lupus — an unrecognized leading cause of death in young females: a population based study using nationwide death certificates, 2000–2015. *Arthritis Rheum* 2018;70:1251–5.
49. Nee, R. Martinez-Osorio J, Yuan CM, et al. Survival disparity of African American versus non-African American patients with ESRD due to SLE. *Am J Kidney Dis* 2015;66:630–37.
50. Derner O, Kramer A, Hruskova Z, et al. Incidence of kidney replacement therapy and subsequent outcomes among patients with systemic lupus erythematosus: findings from the ERA Registry. *Am J Kidney Dis* 2022;79:635–45.
51. Sabucedo AJ, Contreras G. ESKD, transplantation, and dialysis in lupus nephritis. *Semin Nephrol* 2015;35:500–8.
52. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:825–35.
53. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2019;393:2344–58.
54. Parodis I, Tamirou F, Houssiau FA. Prediction of prognosis and renal outcome in lupus nephritis. *Lupus Sci Med* 2020 Feb 18;7:e000389.
55. Singh JA, Hossain A, Kotb A, et al. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med* 2016;14:137.
56. Thong KM, Chan TM. Infectious complications in lupus nephritis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2019;28:334–46.
57. Wofsy D, Hillson JL, Diamond B. Abatacept for lupus nephritis: alternative definitions of complete response support conflicting conclusions. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3660–65.
58. Wofsy D, Hillson JL, Diamond B. Comparison of alternative primary outcome measures for use in lupus nephritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 2013;65:1586–91.
59. Parikh SV, Rovin BH. Current and emerging therapies for lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2929–39.
60. Md Yusof MY, Shaw D, El-Sherbiny YM, et al. Predicting and managing primary and secondary nonresponse to rituximab using B-cell biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1829–36.
61. Mota P, Reddy V, Isenberg D. Improving B-cell depletion in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13:667–76.
62. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3934–40.
63. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:61–4.
64. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1305–13.
65. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall'Era M, et al. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Sci Med* 2015;2:e000123.
66. Weeding E, Fava A, Magder L, et al. One-third of patients with lupus nephritis classified as complete responders continue to accrue progressive renal damage despite resolution of proteinuria. *Lupus Sci Med*. 2022 Apr;9(1):e000684.
67. Parodis I, Tamirou F, Houssiau FA. Prediction of prognosis and renal outcome in lupus nephritis. *Lupus Sci Med* 2020;7:e000389.
68. Parodis I, Tamirou F, Houssiau FA. Treat-to-target in lupus nephritis. What is the role of the repeat kidney biopsy? *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2022;70:8.
69. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-Year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med* 2020;383:1117–28.
70. Arriens C, Polyakova S, Adzerikho I, et al. AURORA phase 3 study demonstrates voclosporin statistical superiority over standard of care in lupus nephritis (LN). *Ann Rheum Dis* 2020;79 (Suppl 1):172–3.
71. Furie RA, Aroca G, Cascino MD, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2022;81:100–7.
72. An Y, Zhou Y, Bi L, et al. Combined immunosuppressive treatment (CIST) in lupus nephritis: a multicenter, randomized controlled study. *Clin Rheumatol* 2019;38:1047–54.
73. Parra Sánchez AR, Voskuyl AE, van Vollenhoven RF. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: advancing towards its implementation. *Nat Rev Rheumatol* 2022;18:146–57.
74. Caster DJ, Powell DW. Utilization of biomarkers in lupus nephritis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019;26:351–9.
75. Biomarkers Definitions Working G. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89–95.
76. Olson SW, Lee JJ, Prince LK, et al. Elevated subclinical double-stranded DNA antibodies and future proliferative lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1702–8.
77. Mannik M, Merrill CE, Stamps LD, et al. Multiple autoantibodies form the glomerular immune deposits in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30:1495–1504.
78. Rekvig OP. The dsDNA, Anti-dsDNA antibody, and lupus nephritis: what we agree on, what must be done, and what the best strategy forward could be. *Front Immunol* 2019;10:1104.
79. Csorba K, Schirmbeck L, Dubler D, et al. Anti-C1q autoantibodies: standard quantification and innovative ELISA. *Methods Mol Biol*. 2021;2227:107–14.

80. Emad G, Al-Barshomy SM. Anti-C1q antibodies in lupus nephritis and their correlation with the disease activity. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2020;31:342-52.
81. Ayoub I, Wolf BJ, Geng L, et al. Prediction models of treatment response in lupus nephritis. *Kidney Int* 2022;101:379-389.
82. Heo YA. Voclosporin: first approval. *Drugs* 2021;81:605-10.
83. Mejia-Vilet JM, Malvar A, Arazi A, et al. The lupus nephritis management renaissance. *Kidney Int* 2022;101:242-55.
84. Kostopoulou M, Pitsigavdaki S, Bertsiias G. Lupus Nephritis: Improving treatment options. *Drugs* 2022;82:735-48.
85. Li Y, Palmisano M, Sun D, et al. Pharmacokinetic disposition difference between cyclosporine and voclosporin drive their distinct efficacy and safety profiles in clinical studies. *Clin Pharmacol* 2020;12:83-96.
86. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft III WF, et al. A randomized, controlled, double blind study comparing the efficacy and safety of dose ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int* 2019; 95:219-31.
87. Arriens C, Polyakova S, Adzerikho I, et al. AURORA phase 3 study demonstrates voclosporin statistical superiority over standard of care in lupus nephritis (LN). *Ann Rheum Dis* 2020;79 (Suppl 1):172-3.
88. Voclosporin, <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Voclosporin&oldid=1011381055> (last visited Mar. 15, 2021).
89. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:2070-80.
90. <https://ir.auriniapharma.com/press-releases/detail/242/aurinia-announces-positive-topline-results-from-the-aurora>
91. <https://is.gd/0Fc2V5>
92. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lupkynis>
93. <https://ir.auriniapharma.com/press-releases/detail/242/aurinia-announces-positive-topline-results-from-the-aurora>
94. <https://is.gd/0Fc2V5>
95. Saxena A, Mina-Osorio P, Mela C, et al. POS0681 voclosporin for lupus nephritis: interim analysis of the aurora 2 extension study. *Ann Rheum Dis* 2021;80(Suppl 1):585-6.
96. Mackay M, Truman M, England N, et al. Efficacy of voclosporin in recent onset lupus nephritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2022;73.
97. Atisha-Fregoso Y, Malkiel S, Harris KM, et al. Phase II randomized trial of rituximab plus cyclophosphamide followed by belimumab for the treatment of lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2021;73:121-31.
98. <https://goo.gl/EC2KdH>
99. Simonetta F, Allali D, Roux-Lombard P, et al. Successful treatment of refractory lupus nephritis by the sequential use of rituximab and belimumab. *Joint Bone Spine* 2017;84:235-236.
100. Reddy V, Klein C, Isenberg DA, et al. Obinutuzumab induces superior B-cell cytotoxicity to rituximab in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patient samples. *Rheumatology* 2017;56:1227-37.
101. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al.; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1215-26.
102. Gomez Mendez LM, Cascino MD, Garg J, et al. Peripheral blood B cell depletion after rituximab and complete response in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:1502-1509. Erratum in: *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14:111.
103. Furie RA, Aroca G, Cascino MD, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2022;81:100-7.
104. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04221477>
105. Rovin BH, Parikh SV. Lupus nephritis: the evolving role of novel therapeutics. *Am J Kidney Dis* 2014;63:677-90.
106. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2020;382:211-21.
107. Jayne D, Rovin BH, Mysler E, et al. POS0690 randomized, controlled, phase 2 trial of type 1 IFN inhibitor anifrolumab in patients with active proliferative lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80 (Suppl 1):592.
108. Bruce IN, van Vollenhoven RF, Morand EF, et al. Sustained glucocorticoid tapering in the phase 3 trials of anifrolumab: a post-hoc analysis of the TULIP-1 and TULIP-2 trials. *Rheumatology (Oxford)* 2022 Aug 26;keac491. doi:10.1093/rheumatology/keac491. Online ahead of print.
109. Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 2022;28:2124-2132.
110. Sattwik PD, Mustafa R, Paramaiswari A, et al. Stem cells for lupus nephritis: a concise review of current knowledge. *Lupus* 2018;27:1881-97.
111. Li J, Luo M, Li B, et al. Immunomodulatory activity of mesenchymal stem cells in lupus nephritis: advances and applications. *Front Immunol* 2022;13:843192.
112. Li W, Chen W, Sun L. An update for mesenchymal stem cell therapy in lupus nephritis. *Kidney Dis (Basel)* 2021;7:79-89.

REVISIÓN



Sandra Parra
Unidad de Enfermedades Autoinmunes.
Hospital universitari Sant Joan de Reus



Antoni Castro
Institut Investigació Sanitaria
Pere Virgili (IISPV). Reus

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

1. MORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN EL LES

En las últimas décadas las pacientes diagnosticadas de LES han experimentado una mejoría en el seguimiento de la enfermedad con una mayor supervivencia en las últimas décadas. Esta mejoría se debe principalmente a la implementación de terapias inmunosupresoras incluidos los corticoides y también a la inclusión de los antipalúdicos como base de los esquemas de tratamiento de las pacientes con LES. A pesar de ello aún presentan un exceso de mortalidad de 2.6 veces mayor que la población general¹.

Numerosos estudios, tanto observacionales como epidemiológicos, sobre morbilidad en pacientes con LES detallan que las principales causas asociadas a esta mortalidad están relacionadas con factores étnicos, socioeconómicos, de género, edad al diagnóstico y gravedad en el debut. Estos estudios también coinciden en que las principales causas están relacionadas, además de con las manifestaciones propias de la enfermedad, especialmente la afectación renal, también con las infecciones y las enfermedades cardiovasculares².

Estudios publicados a partir de las cohortes clásicas de pacientes lúpicas publicados desde los años 70, como la de Toronto, la *Hopkins Lupus Cohort*, la cohorte LUMINA o, a nivel nacional, la RELESSER, detallan que las principales causas de morbilidad, sobre todo a partir de los cinco años del diagnóstico de la enfermedad, están relacionadas principalmente con los eventos cardiovasculares, tanto ictus como

cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca. Sería un reflejo del conocido patrón bimodal publicado por Urowitz et al., según el cual, la mortalidad en los primeros años de la enfermedad estaría relacionado fundamentalmente con las manifestaciones propias del LES y las infecciones (este pico más temprano parece que mejora en las últimas décadas), mientras que se mantiene el segundo pico de morbilidad en relación a los eventos cardiovasculares, que suelen ocurrir generalmente una década antes de lo que ocurre en la población general.^{3, 4, 5, 6, 7}

Las enfermedades cardiovasculares siguen liderando la primera causa de morbilidad y mortalidad en la población general a nivel mundial⁸. La relación existente entre las enfermedades autoinmunes y las enfermedades cardiovasculares cada vez es más evidente^{9, 10, 11}. Recientemente se ha publicado un interesante estudio longitudinal prospectivo sobre una cohorte de 22 millones de personas del Reino Unido¹². En este estudio se escogieron 4.466.449 pacientes con algún diagnóstico de enfermedades autoinmunes, entre ellas el lupus, y se comparó con un grupo control pareado por edad, sexo, estado socioeconómico, raza y factores de riesgo cardiovascular clásicos. En este estudio se demuestra que el riesgo de presentar un evento cardiovascular es mucho mayor en la cohorte con alguna enfermedad autoinmune. En concreto, los pacientes con LES presentaron un HR 2,82 (2,38-3,33) respecto el grupo control, demostrando de nuevo la importancia de abordar las complicaciones cardiovasculares como parte del seguimiento de las pacientes con LES.

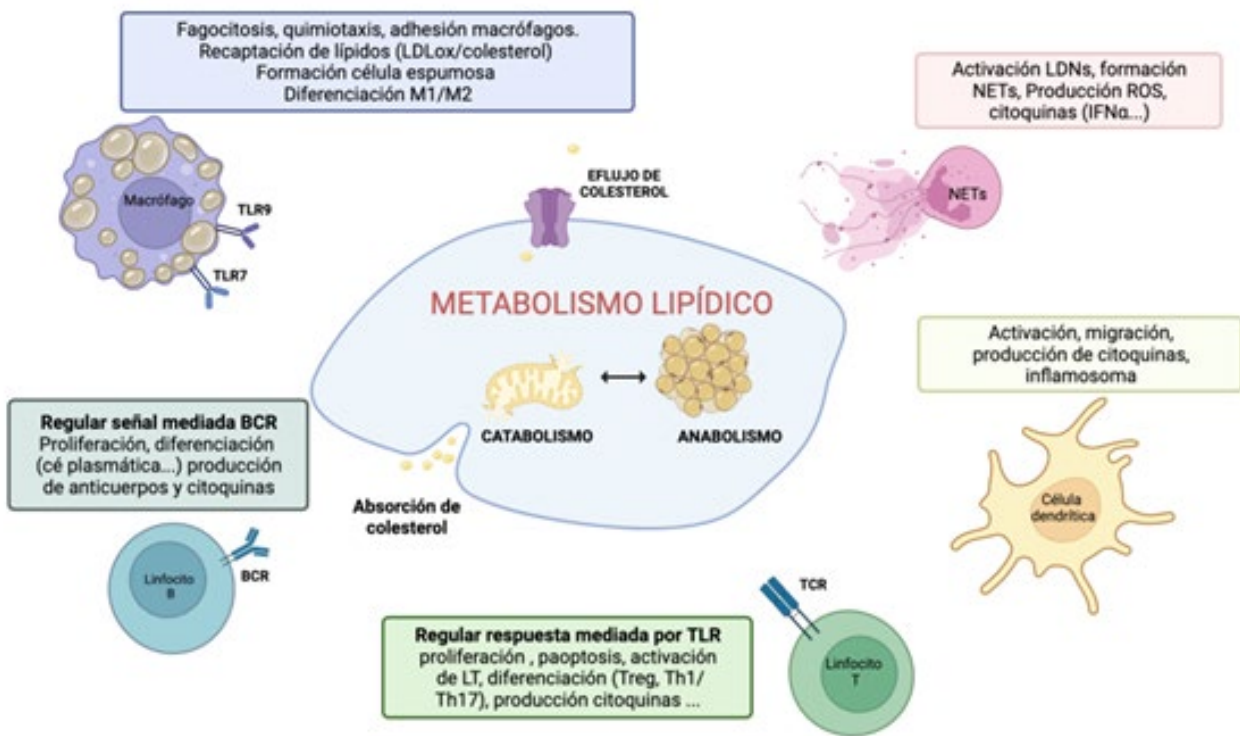
2. FACTORES RIESGO CARDIOVASCULAR (FRCV) CLÁSICOS

2.1. LÍPIDOS

Durante los últimos 10 años, los estudios han informado que la proporción de dislipidemia entre pacientes con LES oscila entre el 68 % y el 100 % de los pacientes¹³. Los pacientes con LES presentan un estado inflamatorio crónico asociado a alteraciones metabólicas que afectan al metabolismo lipídico y a la peroxidación lipídica. La dislipidemia es un factor de riesgo cardiovascular bien establecido en la población general. El perfil lipídico en el LES, se ha

descrito como el “patrón lúpico de dislipoproteíemia”, y es aquel que se caracteriza por una disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), triglicéridos elevados, LDL sin cambios o solo levemente elevadas y lipoproteína (a) elevada^{14, 15}. Esta alteración del perfil lipídico se conoce como dislipidemia “aterogénica” y se observa en otras enfermedades metabólicas como la diabetes, la obesidad o el síndrome metabólico e incluso en infecciones. Esta asociación plantea una pregunta importante: ¿la dislipidemia juega un papel común en las enfermedades autoinmunes y metabólicas? Diferentes estudios apuntan a que la dislipidemia acelera la inflamación, la autoinmunidad y la aterosclerosis en varias enfermedades autoinmunes¹⁶.

Figura 1. Metabolismo lipídico y regulación sistema inmune



En concreto en el LES se ha reconocido que durante el brote de la enfermedad, el 80 % de los pacientes muestran una disminución profunda en la concentración del colesterol HDL (HDL-c) y solo el 44,7 % de los pacientes con enfermedad estable tienen niveles normales de HDL-c¹⁵. Además, en estas condiciones inflamatorias, las lipoproteínas HDL sufren una remodelación de su composición, lo que conduce a cambios funcionales involucrados en la regulación de la inflamación y el sistema inmunológico innato. Se ha

demostrado que las HDL “proinflamatorias” encontradas en pacientes con LES se correlacionan directamente con la VSG (tasa de sedimentación globular), (Cruz et al., 2010) los niveles de factores del complemento (C3 y C4) y la presencia de placas en la arteria carótida^{17, 18, 19, 20, 21}.

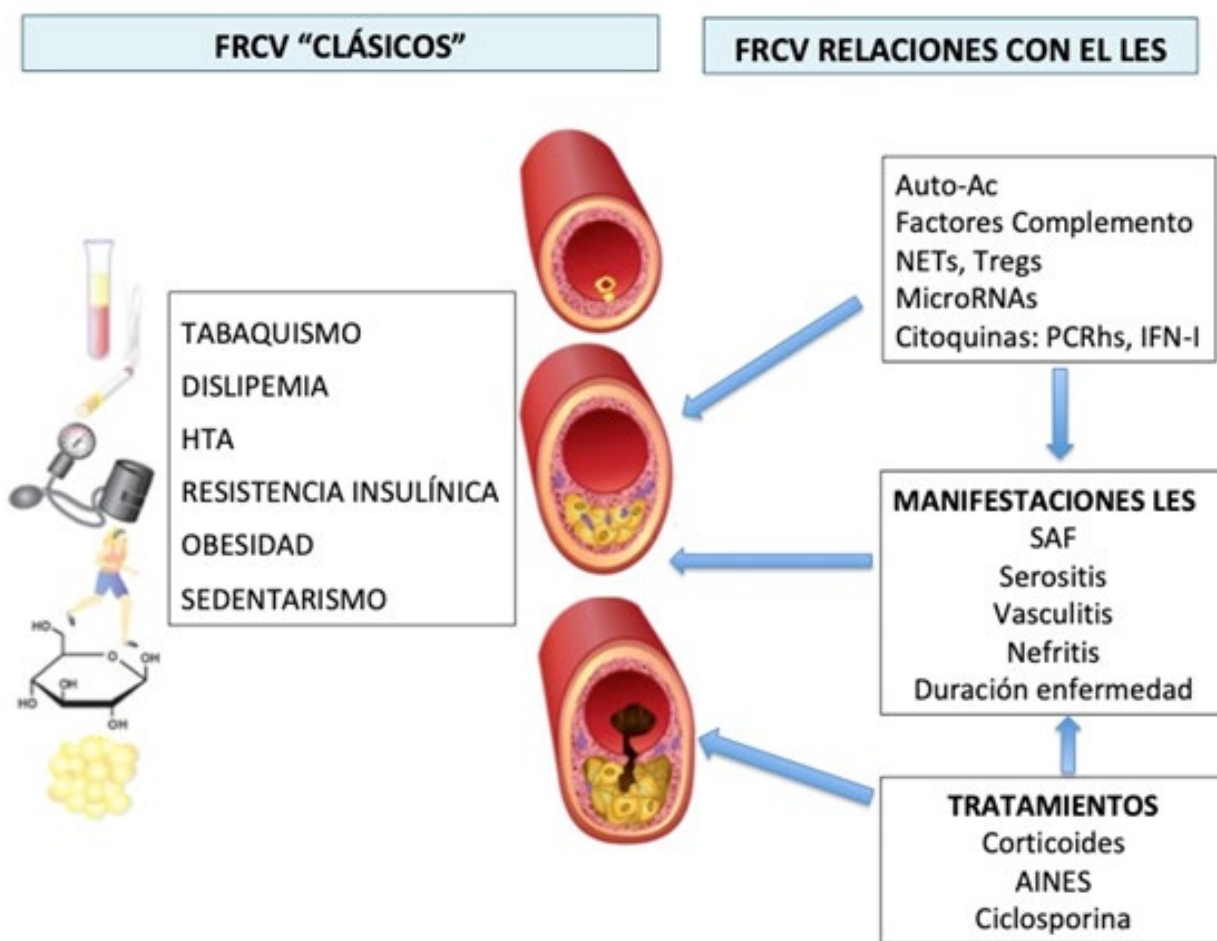
El análisis más detallado del perfil lipoproteico sin duda supone una oportunidad para conocer mejor el perfil de pacientes con dislipidemia aterogénica. El análisis de las subpoblaciones lipoproteicas, por

espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), nos demuestra que en estas pacientes con un perfil lipídico aparentemente normal, basado en la concentración plasmática del colesterol total y los niveles de LDL-c a partir de la fórmula clásica de Friedewald, subestima este perfil aterógeno²². Características adicionales de las lipoproteínas, como el número de partículas, el tamaño, la densidad o la carga neta, entre otras, podrían explicar mejor el riesgo cardiovascular residual de las pacientes con LES que no se estima mediante los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos de “Framingham”, del mismo modo que ocurre en otras condiciones con un riesgo residual importante, como la diabetes mellitus tipo 2^{23, 24}. Estudios previos de nuestro grupo, a partir del análisis del perfil lipídico por RMN encontraron que las lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas, medianas-pequeñas y muy pequeñas se asociaron positivamente con el grosor de la íntima-media carotídea en pacientes con LES normolipémicas¹⁹.

También se ha observado que el tamaño y número de lipoproteínas HDL están asociados con cambios en las propiedades funcionales de HDL²⁵. Así, diferentes subpoblaciones de HDL fueron descritas como mejores predictores de enfermedad arterial coronaria que los niveles totales de HDL-c e, incluso, se han asociado a los niveles de los factores de complemento^{17, 18, 26}.

En los últimos años toma relevancia la lipidómica, como rama de la metabolómica, que puede proporcionar importante información sobre el metabolismo de los lípidos y su papel en las enfermedades autoinmunes como el LES. Las lipoproteínas, en realidad, son un grupo de ensamblajes bioquímicos que contienen lípidos y proteínas. Más allá de sus funciones importantes como componentes de la membrana y almacenamiento de energía, los diferentes lípidos también pueden modular diferentes procesos celulares, como la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celular²⁷.

Figura 2. Factores de riesgo cardiovascular clásicos y no clásicos asociados al LES pptx



La evidencia emergente sugiere que el metabolismo de lípidos interfiere de forma muy compleja en la activación de células del sistema inmune, como las células T, las células B y las células inmunitarias innatas de forma clave afectando a la patogénesis y la progresión del LES. Por tanto, este análisis más detallado del perfil lipídico puede ser reflejo de la actividad de la propia enfermedad autoinmune que traduce un estado inflamatorio crónico que puede permanecer “latente” o no visualizado con las técnicas de laboratorio rutinarias y que con el tiempo produce un proceso aterosclerótico acelerado que padecen estas pacientes²⁸.

Lo que aún no queda claro es el efecto de las terapias hipolipemiantes para tratar el riesgo cardiovascular más allá de la evidencia existente en la población general. Sería interesante valorar si el manejo del perfil lipídico pudiera tener algún efecto sobre la propia enfermedad en estudios prospectivos aleatorizados y a la inversa, si diferentes terapias inmunosupresoras pueden tener efectos protectores además a nivel cardiovascular como apuntan estudios preliminares con el micofenolato, inhibidores de BAFF y la Janus quinasa JAK quinasa como el baricitinib o el tofacitinib. Al respecto, sí existe mayor evidencia de que el tratamiento con un inmunomodulador, como es la hidroxicloroquina, tiene efectos beneficiosos tanto en la activación de la enfermedad, como a nivel metabólico (perfil lipídico, resistencia insulínica y protrombótico); así como evidencia científica sobre el efecto pernicioso de la corticoterapia crónica, tanto a nivel de perfil lipídico, como a nivel de morbimortalidad cardiovascular y daño orgánico²⁹.

2.2. HTA

La hipertensión arterial es uno de los factores más importantes implicados en la progresión de la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular en pacientes con LES. La prevalencia puede llegar al 77% y en su desarrollo participan factores tradicionales y factores relacionados con el LES²⁰. La hipertensión es común en el LES, pero el mecanismo fisiopatológico subyacente no está claro. Aunque el daño glomerular renal y la disfunción del endotelio vascular renal probablemente contribuyan, la hipertensión también está presente en pacientes sin afectación renal. Se han propuesto muchos mecanismos posibles para explicar la hipertensión en el LES^{29, 30, 31}.

Se cree que la hipertensión relacionada con el lupus es parte de la alteración de la función de las células endoteliales vasculares, lo que refleja una disfunción endotelial generalizada en el LES a través de la activación de las células endoteliales. En el LES se han informado niveles circulantes expandidos de células progenitoras endoteliales y células endoteliales, lo que puede demostrar una lesión vascular. Otro posible mecanismo es el aumento de la endotelina-1, que puede provocar vasoconstricción renal y retención de

agua y sodio. El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y la endotelina-1 generan especies reactivas de oxígeno (ROS) y aumentan el estrés oxidativo, que son factores cruciales en la patogenia tanto del LES como de la hipertensión. Otro factor etiopatogénico asociado a la HTA es la disautonomía que puede ser más prevalente en estas pacientes^{32, 33}.

Además de la nefritis lúpica y la inflamación sistémica, la carga de hipertensión en pacientes con LES puede aumentar con el uso de algunos agentes farmacéuticos. La polifarmacia es frecuente en pacientes con LES. Los glucocorticoides y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que se utilizan con frecuencia en pacientes con diversas enfermedades autoinmunes, incluido el lupus, contribuyen ocasionalmente a formas resistentes de hipertensión. Una encuesta entre reumatólogos mostró que el tratamiento con AINE era frecuente en hasta en un 84% de los pacientes³⁵.

Un control adecuado de la presión arterial es muy importante en el LES teniendo en cuenta que, además, la hipertensión en el LES se ha asociado al daño orgánico y a disfunción cognitiva³².

En cuanto a las recomendaciones para el manejo de la hipertensión, es importante seguir incentivando en la detección de la hipertensión en las pacientes con LES. Por otro lado, para fijar un objetivo de tratamiento se puede tomar como referencia la última recomendación publicada por EULAR en 2022 para pacientes con LES que recomiendan 130/80 utilizando ARA2 o IECAs en pacientes con nefritis lúpica y/o cociente proteína/creatinina en orina >500mg/g y calcioantagonistas preferiblemente en aquellos pacientes con fenómeno de Raynaud^{36, 37}.

En resumen, el LES es una enfermedad que frecuentemente se acompaña de HTA además de otros factores de riesgo cardiovascular “clásicos” y la afectación renal, por lo que alcanzar el objetivo terapéutico debe ser adecuado en estas pacientes.

2.3. SÍNDROME METABOLICO, RESISTENCIA INSULÍNICA, OBESIDAD

Los pacientes con LES tienen un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico (MetS), que es un conjunto de factores de riesgo cardiovascular que incluyen resistencia a la insulina (RI), obesidad central, dislipidemia e hipertensión. El diagnóstico de MetS en la población general es un predictor independiente de riesgo adicional de morbilidad y mortalidad cardiovascular más allá de la suma de los factores de riesgo individuales. La mayor prevalencia de MetS en pacientes con LES parece estar relacionada con su asociación con factores inflamatorios y alteraciones en la función del tejido adiposo que promueven la resistencia a la insulina.

La obesidad o adiposidad visceral, al ser un componente importante del MetS, crea un estado crónico de inflamación sistémica de bajo grado a través

de la liberación de citoquinas proinflamatorias, que incluyen el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina (IL)-1, IL-6, el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y la proteína C reactiva (CRP), promueven la resistencia a la insulina, aumentan los niveles de glucosa y ácidos grasos libres y desencadenan el reclutamiento de monocitos. El desequilibrio de las adipocinas proinflamatorias (como la leptina) y las adipocinas antiinflamatorias (como la adiponectina) en pacientes con MetS contribuye al aumento de la inflamación, la disfunción endotelial y el estrés oxidativo, lo que amplifica las comorbilidades cardiovasculares y otras relacionadas con el síndrome.

La prevalencia de MetS en pacientes con LES oscila entre el 3,3 % y el 45,2 %. El MetS puede ser un puente importante entre la inflamación crónica y la aterosclerosis acelerada en el LES³⁸⁻⁴⁷.

2.4 TABAQUISMO

Además de ser un factor de riesgo cardiovascular establecido, existe evidencia epidemiológica sustancial que apoya la asociación entre fumar y el riesgo de manifestar un LES. Algunos estudios señalan que el riesgo a manifestar un LES decrece 5 años después de dejar de fumar, e incluso se asocia a la presencia de autoanticuerpos específicos como los anticuerpos anti-DNA⁴⁸.

En un metanálisis reciente se ha demostrado que fumar tabaco redujo significativamente la eficacia terapéutica de la hidroxiclороquina en lesiones cutáneas (OR agrupado 0,53; IC 95 %: 0,305-0,927) y belimumab en manifestaciones sistémicas (HR 0,10; IC 95 % 0,02-0,43)⁴⁹. Por todo ello, debería recomendarse una actitud proactiva a todos los pacientes para abandonar el hábito tabáquico como FRCV además de estar asociado a una menor respuesta al tratamiento antipalúdico y riesgo de neoplasias⁵⁰.

No podemos olvidar que nuestras pacientes con lupus tienen otras circunstancias relacionadas con síntomas de la propia enfermedad como el dolor o la fatiga crónica que conllevan a un incremento del sedentarismo y además de una elevada incidencia de menopausia precoz ambas situaciones relacionadas directamente con la aparición de dislipemia, obesidad e hipertensión. Del mismo modo, como ya hemos comentado, los corticoides son fármacos proaterogénicos cuyo uso debe optimizarse al máximo ya que provocan resistencia insulínica/diabetes, dislipemia, hipertensión y obesidad y están asociados a la morbimortalidad cardiovascular en las pacientes con LES.

Insistir en que el primer paso para tratar todos estos factores de riesgo cardiovascular modificables y también para mejorar la calidad de vida de nuestras pacientes es incentivar un estilo de vida saludable mediante dieta equilibrada y actividad física.

3. FRCV NO CLÁSICOS

Como hemos señalado al inicio de esta revisión el exceso de mortalidad cardiovascular está relacionada con factores de riesgo cardiovascular denominados “clásicos” y que hemos resumido hasta ahora. Sin embargo, también la fisiopatogenia de este proceso aterosclerótico acelerado está íntimamente relacionados con el estado inflamatorio crónico y la activación del sistema inmune en el lupus y otras enfermedades autoinmunes²⁰. A modo de resumen, siendo imposible detallar todos los numerosos estudios que detallan los distintos factores asociados a la presencia de aterosclerosis subclínica y/o eventos cardiovasculares intentaremos agrupar los factores que pueden tener más relevancia clínica. **Figura 2.**

3.1 Manifestaciones clínicas de la propia enfermedad:

Tanto la edad de inicio, el daño orgánico acumulado, duración y gravedad de la enfermedad, ciertas manifestaciones propias del LES como la presencia de pericarditis, vasculitis, y la afectación renal se han asociado a un incremento de la morbimortalidad cardiovascular. Así como aquellos pacientes con un esquema de terapia inmunosupresora menos agresiva.⁵¹

3.2 Activación sistema complemento:

Relacionado con la presencia de eventos cardiovasculares, aterosclerosis subclínica e incluso perfil lipídico aterogénico^{52, 53}.

3.3 Citoquinas inflamatorias:

Tanto la PCR ultrasensible y la homocisteína del mismo modo que en la población general serían factores que han sido asociados a eventos cardiovasculares en la población general. En el LES destacaríamos entre tantas citoquinas inflamatorias que se pueden asociar a un proceso aterosclerótico acelerado como MCP-1 (CCL2), IL-1, IL-6, IL-8, TNF α etc... el papel del IFN-1 en el proceso aterosclerótico de las pacientes con LES puesto que además de promotor objetivo terapéutico se ha relacionado con la disfunción endotelial mediado por el incremento de IL-18, la disminución de las células endoteliales progenitoras circulantes (CEPCs) asociados al daño vascular y también a la activación de las células espumosas y plaquetas⁵¹.

3.4. Síndrome antifosfolípido:

Los pacientes con síndrome antifosfolípido primario o asociado al LES, o únicamente con la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos, ya son considerados como pacientes con alto riesgo para presentar eventos protrombóticos. Recomendaciones recientes con alta evidencia clínica defienden además del uso de la hidroxiclороquina, la antiagregación como

profilaxis primaria en pacientes con positividad para anticuerpos antifosfolípidicos para disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares. A parte claro está, de la indicación de anticoagulación en caso de haber presentado antecedentes de eventos trombóticos siguiendo las recomendaciones internacionales³⁶.

3.5 Células del sistema inmune:

NETosis: Los PMN activados en enfermedades como el Lupus pueden transformarse en estas células que atraen moléculas inflamatorias y perpetúan la activación del sistema inmune. Son objetivo de numerosos estudios que demuestran su papel en la formación de la placa de ateroma y la activación de macrófagos en el espacio endotelial⁵⁴.

Tregs: Se ha demostrado que las células T reguladoras (Tregs), que constituyen del 5 al 10 % de todos los linfocitos T CD4+ en sangre periférica, son ateroprotectoras y podrían funcionar como nuevos objetivos terapéuticos, tanto en la aterosclerosis como en el LES⁵⁵.

microRNAs (miRNA): Son una clase de secuencias cortas no-codificantes de RNA de 18-22 nucleótidos implicados en el control de diversos mecanismos y procesos biológicos, como la activación del sistema inmune, activación de procesos inflamatorios y de disfunción endotelial tanto en enfermedades autoinmunes como en las enfermedades cardiovasculares.

Autoanticuerpos: El LES se asocia a la presencia de autoanticuerpos contra moléculas relacionadas con el proceso aterotrombótico como los anticuerpos anti-LDLox, anti-HDL, anti-ApoA1, anti-HSP65^{57, 58, 59, 60}.

4. PREDICCIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Nos centraremos en resumir las recientes recomendaciones publicadas en la EULAR que ya hemos comentado previamente sobre la evaluación de riesgo cardiovascular (RCV) en LES³⁶.

A partir del consenso del panel de expertos se preparó un conjunto final de recomendaciones y principios generales sobre las herramientas disponibles en la práctica clínica para la evaluación del riesgo cardiovascular con unas recomendaciones con un nivel de acuerdo y un grado de recomendación de acuerdo con el sistema Oxford Center para la Medicina Basada en la Evidencia.

En resumen, para predecir y evaluar el RCV en los pacientes con LES se recomienda, como hemos comentado, valorar exhaustivamente los FRCV clá-

sicos y los factores de riesgo relacionados con la enfermedad para guiar la modificación de los factores de riesgo (NdE: 2b, GdR: D).

A raíz de resultado de estudios publicados respecto la utilidad del *Framingham Risk Score* (FRS) se concluye que éste subestima el RCV en pacientes con LES con accidente cerebrovascular, más a menudo que con infarto de miocardio (IM), lo que explica el exceso de riesgo "perdido" por el FRS. Se encontró retrospectivamente una versión modificada del FRS que usaba un multiplicador 2.0 para mejorar la sensibilidad de la medida de 0,13 a 0,31 manteniendo una buena especificidad para identificar pacientes con un riesgo moderado/alto de enfermedad arterial coronaria^{61, 62}. Un estudio que examinó la mortalidad cardiovascular en pacientes de mediana edad con LES encontró que SCORE predijo menos de la mitad de los eventos cardiovasculares fatales observados.

La herramienta QRISK3 incluye factores específicos para LES, pero aún no se han realizado estudios de validación⁶³.

Actualmente falta una comparación directa del rendimiento de las herramientas genéricas de evaluación de riesgos más utilizadas en LES. Una nueva puntuación de riesgo específica de LES que incluía variables relacionadas con la enfermedad (SLEDAI, anticoagulante lúpico y C3 bajo) junto con factores de riesgo tradicionales encontró riesgos estimados más altos que la ecuación de riesgo del *American College of Cardiology/American Heart Association*, excepto entre los pacientes cuyo riesgo era ya moderado/alto de los factores de riesgo tradicionales⁶⁴.

Estas ecuaciones de predicción requieren más pruebas y una cohorte de validación independiente. Dadas las limitaciones de la evidencia actual, el grupo de trabajo no respaldó el uso de ninguna herramienta de evaluación de RCV en particular, sino que recomendó una evaluación exhaustiva de los factores de riesgo tradicionales y relacionados con la enfermedad para guiar las intervenciones de prevención cardiovascular. Son necesarios estudios prospectivos que validen la utilidad de estas escalas utilizadas en la población general que añaden marcadores específicos de la enfermedad.

Queda claro que, para los pacientes con LES en los que las tablas de estimación de riesgo infraestiman la probabilidad de prevenir eventos cardiovasculares, queda pendiente validar la utilidad de biomarcadores como el PREDICT que incluye los niveles de leptina, sTWEAK, homocisteína y la presencia de "HDL proinflamatoria", que ha demostrado su utilidad en la predicción de eventos cardiovasculares en un estudio prospectivo de 116 meses de seguimiento en una cohorte 342 pacientes de LES comparada con un grupo control ajustado por edad y sexo⁶⁵.

5. PRESENCIA DE ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA: GIM, CALCIO CORONARIO

En cuanto al valor de los estudios de imagen vascular, como la TAC coronaria o la ecografía carotídea (grosor íntima media carotídeo y placas), en la práctica clínica, con el fin de valorar el riesgo cardiovascular, queda claro que demuestran este proceso aterosclerótico acelerado^{59, 60, 66, 67}. Sin embargo, queda pendiente aún validar su utilidad en la práctica clínica diaria.

Las anteriores guías de la EULAR recomendaban, con un bajo nivel de evidencia, su utilidad para la valoración individual de RCV en las pacientes con LES. Sin embargo, en las más recientes de 2022 no se comenta al respecto^{36, 68}.

Según las guías de 2021 de la Asociación Europea de Cardiología⁶⁹, la utilidad de la determinación del GIMC/placas carotídeas, por ecografía, o el calcio coronario, estaría demostrada en aquellos pacientes con una estimación de RCV moderado para estratificarlos como altos y por tanto intensificar los objetivos terapéuticos.

Sin embargo, la ecografía carotídea es una herramienta accesible y suficientemente estandarizada en la consulta que ha demostrado ser un buen marcador de aterosclerosis subclínica en las pacientes con LES. Además, esta herramienta puede ser útil para incentivar la adherencia a los tratamientos e incentivar cambios de estilo de vida cardiosaludables.

6. INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

Hemos ido comentando las recomendaciones respecto los objetivos de tratamiento de los factores de riesgo tradicionales (HTA, lípidos, diabetes) que, en resumen, deben basarse en función de la estimación de riesgo cardiovascular, a pesar de que se precisan herramientas más precisas para la valoración del riesgo cardiovascular individual de los pacientes con LES.

En líneas generales, en el caso de hipertensión arterial o fenómeno de Raynaud o de ambos podrían elegirse los bloqueantes cálcicos y evitarse los betabloqueantes o diuréticos. Ante la presencia de nefropatía lúpica, los IECA/ARA2 podrían considerarse como la mejor opción.

Se debe valorar aspirina profiláctica (100 mg) a todos los pacientes con LES para prevenir las manifestaciones trombóticas arteriales y venosas, en aquellos con anticuerpos antifosfolípidos³⁶.

Los pacientes que tienen enfermedad aterosclerótica cardiovascular o diabetes deben recibir estatinas de alta potencia (atorvastatina 40-80 mg/día o rosu-

vastatina 20-40 mg/día). Nivel de recomendación: I. En pacientes en prevención primaria, los subgrupos de individuos con c-LDL >190 mg/dL, hipercolesterolemia familiar, riesgo cardiovascular intermedio con al menos un factor de riesgo adicional, insuficiencia renal crónica no dialítica, riesgo cardiovascular elevado, o ante la presencia de ateromatosis subclínica, deberían indicarse estatinas de alta o moderada potencia, según el caso, siguiendo las mismas recomendaciones que para la población sin LES^{36, 69}.

Por otro lado, los FRCV específicamente asociados a la enfermedad, como nefritis lúpica, SLEDAI, hipocomplementemia y la presencia de SAF, también se consideran como factores importantes para valorar un mayor riesgo cardiovascular.

Además de la antiagregación en el SAF, mantener los pacientes con bajo grado de actividad, baja carga corticoidea y añadir hidroxiquina sería la base de tratamiento para optimizar el RCV en el manejo de los pacientes con LES.

Ninguna guía recomienda específicamente la indicación de los inhibidores de la SGLT2 o GRP1 en los pacientes con LES para la prevención de eventos cardiovasculares. Sin embargo, en aquellos pacientes con estimación de riesgo cardiovascular alto y/o insuficiencia renal cumplen, al menos, las mismas recomendaciones que la población general³⁷.

En cuanto a las terapias inmunosupresoras, los estudios aún son contradictorios para demostrar el beneficio de una terapia respecto a la otra.

Estudios recientes han demostrado el beneficio de la colchicina en cuanto la prevención de la mortalidad cardiovascular en la población general por lo que deberían tenerse muy en cuenta en las pacientes con LES sobre todo si presentan algunas manifestaciones como las aftas orales. Sería interesante incentivar estudios prospectivos que demuestren el potencial efecto preventivo de la colchicina en la mortalidad cardiovascular en las pacientes con LES^{70, 71}.

También ha quedado en la retaguardia la eficacia del bloqueo del receptor de la IL-1 en la prevención de eventos cardiovasculares demostrada en el ensayo clínico CANTOS en la población general aunque su indicación en el LES parece más lejana⁷².

7. PERSPECTIVAS FUTURAS

Como conclusiones de esta revisión de los factores de riesgo cardiovascular asociados al LES, podríamos decir que estaría desfasado plantear el proceso aterosclerótico simplemente como resultado de la acumulación vascular de lípidos u otros factores de riesgo cardiovascular clásicos. La inflamación y la activación del sistema inmune juegan un papel fun-

damental en la evolución de este proceso patológico. De acuerdo con esto, los pacientes con diversas enfermedades autoinmunes tienen una clara predisposición al desarrollo de aterosclerosis. Esta asociación es particularmente llamativa en el LES que, además, posiblemente en relación a diferentes tratamientos u otros factores presentan, a la vez, un incremento de la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos.

Por lo tanto, la relación fisiopatogénica que vincula la presencia de enfermedad cardiovascular con las enfermedades autoinmunes, en concreto el LES, es un campo de investigación fundamental con implicaciones clínicas que conducen a un cambio de paradigma en el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades. Es más, la prevención del riesgo cardiovascular debería ser considerada como parte integral del manejo de los pacientes con enfermedades autoinmunes. No obstante, son necesarios estudios de calidad que demuestren que una correcta valoración individual del riesgo cardiovascular, así como unas adecuadas medidas terapéuticas preventivas, tienen una repercusión en la supervivencia de los pacientes con Lupus.

BIBLIOGRAFÍA

- Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol.* 2012;176:708-719.1
- Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus.* 2016;25:727-34.
- Selios K, Gladman DD, Sheane BJ, Su J, Urowitz M. All-cause, cause-specific and age-specific standardised mortality ratios of patients with systemic lupus erythematosus in Ontario, Canada over 43 years (1971-2013). *Ann Rheum Dis.* 2019;78:802-806.
- Bernatsky S, Boivin J-F, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2550-2557.
- Symmons DPM, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:399.
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus During a 10-Year Period: A Comparison of Early and Late Manifestations in a Cohort of 1,000 Patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82.
- Nossent J, Cikes N, Kiss E, Marchesoni a, Nasonova V, Mosca M, et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000--2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus* 2007;16:309-17.
- Herrington, W.; Lacey, B.; Sherliker, P.; Armitage, J.; Lewington, S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ. Res.* 2016, 118, 535-546.
- Gistera, A.; Hansson, G.K. The immunology of atherosclerosis. *Nat. Rev. Nephrol.* 2017, 13, 368-380. [CrossRef] [PubMed]
- Sima, P.; Vannucci, L.; Vetvicka, V. Atherosclerosis as autoimmune disease. *Ann. Transl. Med.* 2018, 6, 116. [CrossRef] [PubMed]
- Frieri, M.; Stampfl, H. Systemic lupus erythematosus and atherosclerosis: Review of the literature. *Autoimmun. Rev.* 2016, 15-21
- Conrad N, Verbeke G, Molenberghs G, Goetschalckx L, Callender T, Cambridge G, Mason JC, Rahimi K, McMurray JVV, Verbakel JY. Autoimmune diseases and cardiovascular risk: a population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK. *Lancet.* 2022;400:733-743.
- Castro LL, Lanna CCD, Ribeiro ALP, Telles RW. Recognition and control of hypertension, diabetes, and dyslipidemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2018 Oct;37(10):2693-2698. doi: 10.1007/s10067-018-4169-0. Epub 2018 Jun 12. PMID: 29948349
- de Carvalho JF, Bonfá E, Borba EF. Systemic lupus erythematosus and "lupus dyslipoproteinemia". *Autoimmun Rev.* 2008; 7:246-50
- Borba EF, Borba E. 1997. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus.* 6:533-539.
- Sun W, Li P, Cai J, Ma J, Zhang X, Song Y, Liu Y. Lipid Metabolism: Immune Regulation and Therapeutic Perspectives in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2022 Mar 18;13:860586. doi: 10.3389/fimmu.2022.860586. PMID: 35371016; PMCID: PMC8971568.
- McMahon M, Grossman J, FitzGerald J, Dahlin-Lee E, Wallace DJ, Thong BY, Badsha H, Kalunian K, Charles C, Navab M, Fogelman AM, Hahn BH. 2006. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 54: 2541-2549.
- Parra S, Vives G, Ferré R, González M, Guardiola M, Ribalta J, Castro A. Complement system and small HDL particles are associated with subclinical atherosclerosis in SLE patients. *Atherosclerosis.* 2012 Nov;225(1):224-30. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.08.029. Epub 2012 Sep 10. PMID: 23031360.
- González M, Ribalta J, Vives G, Iftimie S, Ferré R, Plana N, et al. Nuclear magnetic resonance lipoprotein subclasses and the APOE genotype influence carotid atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2010;37:2259-67.
- Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J.* 2015;36:482-9c.
- Cruz W, Fialho S, Morato E, Castro G, Zimmermann A,

- Ribeiro G, Neves F, Pereira I. Is there a link between inflammation and abnormal lipoprotein profile in Sjögren's syndrome? *Joint Bone Spine*. 2010;77:229-31.
22. Mallol R, Amigó N, Rodríguez MA, Heras M, Vinaixa M, Plana N, et al. Liposcale: a novel advanced lipoprotein test based on 2D diffusion-ordered 1 H NMR spectroscopy. *J Lipid Res* 2015;56:737-746.
 23. Asztalos BF, Collins D, Cupples LA, Demissie S, Horvath KV, Bloomfield HE, Robins SJ, Schaefer EJ, Horvath KV, Bloomfield HE. 2005. Value of high-density lipoprotein (HDL) subpopulations in predicting recurrent CV events in Veterans Affairs HDL Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.2005;25:2185-91.
 24. van der Steeg, WA, Holme I, Boekholdt SM, Larsen ML, Lindahl C, Stroes ES, Tikkanen MJ, Wareham NJ, Faergeman O, Olsson AG, Pedersen TR, Khaw KT, Kastelein JJ. 2008. High-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein particle size, and apolipoprotein A-I:significance for CV risk: the IDEAL and EPIC-Norfolk studies. *J Am Coll Cardiol*;51:634-642.
 25. Shiflett AM, Bishop JR, Pahwa A, Hajduk SL. 2005. Human high density lipoproteins are platforms for the assembly of multi-component innate immune complexes. *J Biol Chem*.280:32578-85.
 26. Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM, La Du BN, Fogelman AM, Navab M. 1995. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest*.1995;96:2758-67.
 27. Sun W, Li P, Cai J, Ma J, Zhang X, Song Y, Liu Y. Lipid Metabolism: Immune Regulation and Therapeutic Prospectives in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2022;13:860586.
 28. Rodríguez-Calvo R, Guardiola M, Oliva I, Arrando H, Arranz I, Ferré A, Pellicer P, Parra S, Ribalta J, Castro A. Low-density lipoprotein from active SLE patients is more atherogenic to endothelial cells than low-density lipoprotein from the same patients during remission. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:866-871.
 29. Kostopoulou M, Nikolopoulos D, Parodis I, Bertias G. Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Recent Data on Epidemiology, Risk Factors and Prevention. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18:549-565.
 30. Levinson DJ, Abugroun A, Daoud H, Abdel-Rahman M. Coronary artery disease (CAD) risk factor analysis in an age-stratified hospital population with systemic lupus erythematosus (SLE). *Int J Cardiol Hypertens*. 2020 Oct 14;7:100056. doi: 10.1016/j.ijch.2020.100056. PMID: 33447777; PMCID: PMC7803040.
 31. Luis M. Ruilope, G. Ruiz-Hurtado. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease. *International Journal of Cardiology Hypertension*. 2020.
 32. Munguia-Realpozo P, Mendoza-Pinto C, Sierra Benito C, Escarcega RO, Garcia-Carrasco M, Mendez Martinez S, Etchegaray Morales I, Galvez Romero JL, Ruiz-Arguelles A, Cervera R. Systemic lupus erythematosus and hypertension. *Autoimmun Rev*. 2019 Oct;18(10):102371. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102371. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31415907.
 33. Ryan MJ. The pathophysiology of hypertension in systemic lupus erythematosus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009 Apr;296(4):R1258-67. doi: 10.1152/ajpregu.90864.2008. Epub 2009 Jan 21. PMID: 19158408; PMCID: PMC2698608.
 34. McClung DM, Kalusche WJ, Jones KE, Ryan MJ, Taylor EB. Hypertension and endothelial dysfunction in the pristane model of systemic lupus erythematosus. *Physiol Rep*. 2021 Feb;9(3):e14734. doi: 10.14814/phy2.14734. PMID: 33527772; PMCID: PMC7851437.
 35. Wallace DJ, Metzger AL, Klinenberg JR. NSAID usage patterns by rheumatologists in the treatment of SLE. *J Rheumatol*. 1989 Apr;16(4):557-60. PMID: 2664175.
 36. Drosos GC, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:768-779.
 37. Fanouriakis A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:736-745.
 38. Mok CC. Metabolic syndrome and systemic lupus erythematosus: the connection. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Jul;15(7):765-775. doi: 10.1080/1744666X.2019.1620601. Epub 2019 May 27. PMID: 31094570.
 39. Sabio JM, Zamora-Pasadas M, Jiménez-Jáimez J, Albadalejo F, Vargas-Hitos J, Rodríguez del Aguila MD, et al. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain *Lupus* 2008;17:849-859.
 40. Chung CP, Avalos I, Oeser A, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P, et al. High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Ann Rheum Dis* 2007;66:208-214.
 41. López-Pedrerá C, Aguirre MÁ, Barbarroja N, Cuadrado MJ. Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: role of proinflammatory cytokines and therapeutic approaches. *J Biomed Biotechnol*. 2010;pii:607084. Review
 42. Telles RW, Lanna CCD, Ferreira GA, Ribeiro A. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with traditional risk factors for coronary heart disease and lupus characteristics. *Lupus* 2010;19:803-809.
 43. Sabio JM, Vargas-Hitos J, Zamora-Pasadas M, Mediavilla JD, Navarrete N, Ramirez A, et al. Metabolic syndrome is associated with increased arterial stiffness and biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36:2204-11
 44. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K; DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and

- women. *Arch Intern Med* 2004;164:1066-76.
45. Lozovoy MAB, Simão ANC, Hohmann MSN, Simão TN, Barbosa DS, Morimoto HK, et al. Inflammatory biomarkers and oxidative stress measurements in patients with systemic lupus erythematosus with or without metabolic syndrome. *Lupus* 2011;20:1356-1364.
 46. Chung CP, Long AG, Solus JF, Rho YH, Oeser A, Raggi P et al. Adipocytokines in Systemic Lupus Erythematosus: Relationship to Inflammation, Insulin Resistance and Coronary Atherosclerosis. *Lupus* 2009;18:799-806.
 47. Parra S, Cabré a, Marimon F, Ferré R, Ribalta J, González M, et al. Circulating FABP4 is a marker of metabolic and cardiovascular
 48. Speyer CB, Costenbader KH. Cigarette smoking and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 Jun;14(6):481-487. doi: 10.1080/1744666X.2018.1473035. Epub 2018 May 11. PMID: 29724134; PMCID: PMC7069669r risk in SLE patients. *Lupus* 2014;23:245-54.
 49. Parisi D, Bernier C, Chasset F, Arnaud L. Impact of tobacco smoking upon disease risk, activity and therapeutic response in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2019 Nov;18(11):102393. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102393. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31520802.
 50. Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(3):849-857.
 51. Oliveira CB, Kaplan MJ. Cardiovascular disease risk and pathogenesis in systemic lupus erythematosus. *Semin Immunopathol.* 2022;44:309-324.
 52. Muscari A, Massarelli G, Bastagli L, Poggiopollini G, Tomassetti V, Drago G, Martignani C, Pacilli P, Boni P, Puddu P. Relationship of serum C3 to fasting insulin, risk factors and previous ischaemic events in middle-aged men. *Eur Heart Journal.* 2000;21:1081-1090
 53. Haskard DO, Boyle JJ, Mason JC. The role of complement in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2008;19:478-482
 54. O'Neil LJ, Kaplan MJ, Carmona-Rivera C. The Role of Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps in Vascular Damage in Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Med.* 2019;8:1325.
 55. Albany CJ, Trevelin SC, Giganti G, Lombardi G, Scottà C. Getting to the Heart of the Matter: The Role of Regulatory T-Cells (Tregs) in Cardiovascular Disease (CVD) and Atherosclerosis. *Front Immunol.* 2019 Nov 28;10:2795.
 56. Lopez-Pedrerá C, Barbarroja N, Patiño-Trives AM, Luque-Tévar M, Torres-Granados C, Aguirre-Zamorano MA, Collantes-Estevez E, Pérez-Sánchez C. Role of microRNAs in the Development of Cardiovascular Disease in Systemic Autoimmune Disorders. *Int J Mol Sci.* 2020; 16:21:2012.
 57. Sherer Y, Zinger H, Shoenfeld Y. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity.* 2010;43:98-102
 58. Lewandowski LB KM. Update on cardiovascular disease in lupus. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28:469-476.
 59. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation* 2005;112:3337-47
 60. Haque, Sahena, et al. "Progression of subclinical and clinical cardiovascular disease in a UK SLE cohort: the role of classic and SLE-related factors." *Lupus Science & Medicine* 5.1 (2018): e000267.
 61. eSdaile FRS lack BESSANT, R., et al. Risk of coronary heart disease and stroke in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 2004;7: 924-929.
 62. Urowitz, Murray B., et al. Modified Framingham risk factor score for systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 2016;43.5: 875-879
 63. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ.* 2017; 23;357:
 64. Magder, Laurence S.; Petri, Michelle. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *American journal of epidemiology*, 2012, 176.8: 708-719
 65. Skaggs BJ, Grossman J, Sahakian L, Perry L, FitzGerald J, Charles-Schoeman C, Gorn A, Taylor M, Moriarty J, Ragavendra N, Weisman M, Wallace DJ, Hahn BH, McMahon M. A Panel of Biomarkers Associates With Increased Risk for Cardiovascular Events in Women With Systemic Lupus Erythematosus. *ACR Open Rheumatol.* 2021;3:209-220
 66. Wu GC, Liu HR, Leng RX, Li XP, Li XM, Pan HF, Ye DQ. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2016;15:22-37.
 67. Henrot P, Foret J, Barnetche T, Lazaro E, Duffau P, Seneschal J, Schaefferbeke T, Truchetet ME, Richez C. Assessment of subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2018;85:155-163.
 68. Agca R, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:17-28.
 69. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* (2021) 42, 3227-3337
 70. Deftereos SG, Beerkens FJ, Shah B, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Giotaki SG, Siasos G, Nicolas J, Arnott C, Patel S, Parsons M, Tardif JC, Kovacic JC, Dangas GD. Colchicine in Cardiovascular Disease: Review. *Circulation.* 2022 Jan 4;145(1):61-78.
 71. Deftereos SG, Beerkens FJ, Shah B, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Giotaki SG, Siasos G, Nicolas J, Arnott C, Patel S, Parsons M, Tardif JC, Kovacic JC, Dangas GD. Colchicine in Cardiovascular Disease: In-Depth Review. *Circulation.* 2022;145:61-78
 72. Ridker PM, et al. CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119-1131.



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

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO EN LA NEFRITIS LUPICA: REVISIÓN DE LOS META- ANÁLISIS PUBLICADOS

Shin JI, Li H, Park S, et al. J Clin Med
2022;11;343-64.

Los autores de esta publicación llevaron a cabo una revisión sistemática de los meta-análisis (MA) publicados sobre los tratamientos de inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con nefritis lúpica. En la revisión de la literatura encontraron 23 MA y MA en red. Los fármacos fueron evaluados en seis de sus variables resultado principales: remisión,

recidiva, mortalidad, progresión a la insuficiencia renal crónica avanzada (IRCA), infección y neoplasias. Ninguno de los artículos seleccionados presentaron resultados contradictorios con los del estudio de mayor tamaño y la heterogeneidad fue baja. Los inhibidores de la calcineurina (ICNs), especialmente el tacrolimus (Tc), en combinación con los glucocorticoides (GC), fueron superiores a la ciclofosfamida (CF) con GC en lo referente a la tasa de remisión, completa o parcial, así como en la presentación de complicaciones infecciosas. La pauta de CF del Euro-lupus obtuvo resultados similares a la pauta NIH y el mifofenolato de mofetilo (MFM) tuvo

la misma tasa de remisión que la CF. Los regímenes que incluyeron dos inmunosupresores más GC (triple terapia) consiguieron mayores tasas de respuesta completa (RC) que aquellos con un único inmunosupresor. Los agentes biológicos no mejoraron las tasas de RC. El abatacept fue el único fármaco biológico que redujo la mortalidad. Con respecto al mantenimiento, el MFM fue superior a la azatioprina (AZA), de forma que los pacientes tratados con MFM tuvieron menos tasas de recidiva. Estos hallazgos podrían explicar que los ICNs o la terapia de combinación de inmunosupresoras no se indiquen como tratamiento de mantenimiento en la NL.

Comentarios

Esta revisión de los MA es el resumen más completo de los estudios publicados sobre la eficacia y seguridad de los fármacos utilizados en el tratamiento de la NL (GC, CF, AZA, MFM, ICNs, biológicos), estableciendo comparaciones entre ellos. Tiene alta calidad metodológica en sus distintos apartados (nivel 1a en OCEBM). En consecuencia, puede ayudar a los clínicos a comprender la situación y tomar decisiones adecuadas en el manejo de los pacientes. Las variables resultado de eficacia y seguridad que se consideraron este estudio, remisión, recidiva, mortalidad, progresión a la IRCA, infecciones y desarrollo de neoplasias, son las que consideran los expertos como más representativas del efecto de los tratamientos empleados; la reducción de la dosis de glucocorticoides, la calidad de vida relacionada con la salud y la prevención de los factores de riesgo vascular, son también importantes y deberían ser considerados en el futuro en estudios similares al presente. Conforme vayan apareciendo nuevos fármacos, tal y como ha sucedido recientemente con la voclosporina, el belimumab, el obinutuzumab y el anifrolumab, se podrán ampliar las opciones de tratamiento de los pacientes, disponiendo de datos basados en evidencias como los que aportan los MA.

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN LA NEFRITIS LÚPICA

Kharwala S, Kaur G, Shukla H, et al. *Lupus* 2022;31:1029-44

El objetivo de este estudio fue hacer una revisión sistemática de la literatura (nivel 1a en OCEBM) para evaluar la situación de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), la astenia y las utilidades de salud en la nefritis lúpica (NL). Se llevó a cabo una revisión estructurada de la literatura (GSK Study 212980) en las bases de datos MEDLINE y Embase en julio de 2.019 y actualizada después en septiembre de 2.021; se complementó con una revisión los abstracts de congresos internacionales relevantes desde 2.016 a 2.021 y de la literatura gris y por palabras clave en Google, Google Scholar y PubMed. Los resultados se revisaron de acuerdo a criterios predefinidos, extrayendo los datos y resultados de interés. Para complementar la revisión narrativa, se llevó a cabo un análisis cuantitativo con las estimaciones de la medida de salud 36-Short Form survey (SF-36), y determinar las variaciones de los factores pronósticos. De los 1.155 artículos identificados, se incluyeron 26 estudios, con un total de 3.440 pacientes. Los pacientes con NL tenía peor CVRS y más astenia que los controles de la población general, aunque los resultados fueron similares entre los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) con y sin NL. La situación de CVRS fue peor en pacientes con NL de clases III/IV o con enfermedad activa. La astenia se consideró, por parte de los pacientes, como el síntoma más difícil de soportar y se asoció con la peor CVRS, aumentando la insatisfacción con el tratamiento. Durante el tratamiento de inducción, la CVRS y la astenia mejoraron con el micofe-

nolato de mofetilo comparado con la ciclofosfamida. La CVRS mejoró con el paso del tiempo de tratamiento entre aquellos pacientes con NL activa. No hubo mucha información sobre la asignación de utilidades de las situaciones de salud para realizar un análisis de coste-utilidad. Se consideraron nueve estudios para el análisis cuantitativo de las puntuaciones basales del SF-36. El análisis sugería que la NL tiene un impacto significativo en todos los dominios del SF-36, con puntuaciones más bajas en las percepciones de salud general y los dominios del papel físico y la medida resumen del componente físico. Los autores concluyen que existe un carga importante en la CVRS en pacientes con NL, especialmente relacionada con la astenia. Plantean la necesidad de llevar a cabo más investigación, enfocada en la gravedad y la astenia y las utilidades de salud en la NL.

Comentarios

Las variables resultados de mayor trascendencia en el curso evolutivo de la NL son la mortalidad y el desarrollo de insuficiencia renal crónica avanzada (IRCA). Estas situaciones se presentan normalmente pasados unos cuantos años tras el inicio del proceso (Arthritis Rheum 2019;71:403). Sin embargo, la valoración de la eficacia y seguridad de los fármacos que se utilizan en la NL debe hacerse en los primeros meses de iniciado el tratamiento. Las variables resultado, que actúan como subrogadas, incluyen la remisión de la actividad (proteinuria, filtrado glomerular, niveles de anti-DNAs y complemento), su mantenimiento y la frecuencia de efectos adversos, pero también otras medidas del estado de salud que son referidas por el paciente: situación física, psicológica y otras, como laborales, económicas y de coste/utilidad, como los años de vida ajustados por calidad (QALYs). Los

autores valoran la situación mediante sistemas de clasificación que agrupan diferentes aspectos del paciente que permiten describir su estado de salud.

TRATAMIENTO POR OBJETIVOS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: AVANCES HACIA SU IMPLEMENTACIÓN

Parra Sánchez AR, Voskuyl AE, van Vollenhoven RF.

Nat Rev Rheumatol 2022;18:146–157.

El concepto de tratamiento por objetivos (treat-to-target (T2T)) ha mejorado los resultados evolutivos en la diabetes, la hipertensión arterial y la artritis reumatoide. Esta estrategia terapéutica supone elegir un objetivo relevante y bien definido, llevar a cabo los pasos necesarios para lograr dicho objetivo, evaluar si ese objetivo se ha conseguido y actuar de otra manera si no ha sido el caso. Este principio T2T ha sido adoptado por los expertos en lupus eritematoso sistémico (LES), pero se necesitan variables resultado que se puedan medir y sean realizables, así como disponer de opciones terapéuticas, de forma que esta aproximación sea posible en la práctica. Se ha generado una cantidad considerable de evidencias con respecto al significado de los resultados de las distintas situaciones que se pueden dar en el LES. El grupo de trabajo “Definition of Remission in SLE” ha definido la situación de enfermedad de baja actividad, así como una meta aún más deseable, la remisión. Por el contrario, las opciones terapéuticas en el LES son limitadas, por lo que se necesitan con urgencia tratamientos más eficaces y seguros. Afortunadamente, se ha desarrollado intensamente la actividad de investigación clínica en el LES,

obteniéndose resultados estimulantes con las nuevas terapias que incluyen agentes biológicos y pequeñas moléculas. En consecuencia, con la expectativa de la llegada de tales tratamientos, es probable que dispongamos en un futuro de terapias suficientemente variadas, permitiendo que la implementación rutinaria de la aproximación T2T esté disponible para el cuidado de los pacientes con LES.

Comentarios

T2T es un planteamiento terapéutico. Se introducen ajustes periódicos para obtener los beneficios terapéuticos deseados. Estos objetivos pueden ser sencillas determinaciones analíticas cuantitativas, como la hemoglobina glicosilada en la diabetes mellitus, pero en el caso de las enfermedades autoinmunes y reumatológicas en general (artritis reumatoide, psoriasis, gota), son más complejos. En el LES, este trabajo no está tan avanzado, pero los investigadores de este síndrome ya consideraron hace un tiempo la necesidad de hacerlo (Nat Rev Rheumatol 2014;10:567–571) (Ann Rheum Dis 2014;73:958–67). Un importante avance es la definición y validación del Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) (Ann Rheum Dis 2016;75:1615–1621), que establece una situación de una significativa baja actividad de la enfermedad, junto con la definición de la situación de remisión del LES, establecida por el grupo de trabajo DORIS (Definition of Remission in SLE) (Ann Rheum Dis 2017;76:554–561). La remisión se considera el objetivo a conseguir a largo plazo en el LES, que incluye, SLEDAI clínico = 0, PGA (evaluación global del médico) < 0.5, sin incluir las alteraciones analíticas, siendo posible el tratamiento con antipalúdicos, dosis < de 5 mg/día de prednisona y/o el empleo estabilizado de fármacos inmunosupresores,

incluidos los biológicos. Por otra parte, el LLDAS puede considerarse un objetivo intermedio, a conseguir a medio plazo, que incluye, SLEDAI 2000 (SLEDAI-2k) ≤ 4, sin actividad de órganos y sistemas mayores (renal, SNC, cardiopulmonar, vasculitis y fiebre), anemia hemolítica o actividad gastrointestinal, ausencia de nuevas manifestaciones de actividad (según SLEDAI-2K), comparando con la evaluación previa, puntuación SELENA-SLEDAI-PGA ≤ 1, tratamiento con prednisona (u otro equivalente) ≤ 7,5 mg/día, buena tolerancia a las dosis habituales de inmunosupresores y agentes biológicos aprobados.

ASOCIACIÓN ENTRE UNA SITUACIÓN PUNTUAL DE AUSENCIA DE TRATAMIENTO CON GLUCOCORTICOIDES CON LA LESIÓN IRREVERSIBLE Y DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. ESTUDIO DE CORTE TRANSVERSAL

Sada KE, Katayama Y, Asano Y, et al
Lupus Sci Med. 2022;9(1):e000772.

El objetivo de este estudio de corte transversal (OCEBM nivel 4) es explorar los factores asociados con la situación de ausencia de tratamiento con glucocorticoides (GCs). Se utilizaron datos obtenidos de un registro de lupus eritematoso sistémico (LES) de instituciones de ámbito nacional en Japón (LUNA). Se compararon las dosis de glucocorticoides (GCs) en el momento del registro de los pacientes con periodos de duración de su enfermedad cortos (< 5 años), medios (5-20 años) y prolongados (≥ 20 años). Se excluyeron pacientes que no habían

recibido nunca GCs. Se evaluó la relación entre situación de ausencia de tratamiento con GCs y la puntuación de cronicidad SLICC-DI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index). La situación en el momento de la inclusión de los 1.019 pacientes del registro era: libres de GCs, 101 (10%); 0 < prednisona (PSL) ≤ 5mg/día, 411 (40%); 5 < PSL ≤ 7.5, 169 (17%); 7.5 < PSL ≤ 10, 194 (19%) y PSL ≥ 10, 144 (14%) pacientes. Entre los pacientes que no estaban tomando GCs, aquellos que nunca los había usado tenían con más frecuencia una duración corta de la enfermedad (66% con duración corta, 23% media y 17% larga; $p=0.00029$). En el análisis univariante de pacientes que habían recibido GCs en alguna ocasión, se pudo ver que aquellos sin GCs en el momento del registro eran de mayor edad, menor actividad, recibían menos inmunosupresión e hidroxiquina y tenían niveles más elevados de C3. Entre los pacientes con una duración de la enfermedad ≥ 20 años, la situación de ausencia de tratamiento con GCs era más frecuente en aquellos sin daño crónico acumulado (11% vs 4%, $p=0.023$). Tras ajustar por edad, sexo y actividad, el daño crónico acumulado no se asoció con la situación de ausencia de GCs (OR 3.6, 95% CI 1.1 a 11.3). Los autores concluyen que incluso en pacientes con enfermedad de larga duración, la situación puntual de ausencia de tratamiento con GCs puede estar relacionada con la ausencia de daño crónico acumulado.

Comentarios

Está todavía por aclarar en que forma los GCs influyen en el curso clínico a largo plazo de los pacientes con LES. Por otra parte, prevenir el daño crónico acumulado en el LES es uno de los objetivos de su tratamiento, en la medida

en que el daño crónico aumenta la mortalidad y disminuye la calidad de vida de los pacientes (Ann Rheum Dis 2015;74:1706). Hay varios estudios que han mostrado que la actividad del LES y el uso de GCs se relacionan con daño crónico acumulado (Ann Rheum Dis 2015;74:1019)(Clin Rheumatol 2017;36:327). También la duración de la enfermedad se relaciona con el daño crónico (J Clin Med 2022;11:3368). En este estudio de corte transversal no se pudo calcular la dosis acumulada de GCs que pudieron haber tomado los pacientes, por lo que la asociación entre daño acumulado, tiempo transcurrido de la enfermedad y efecto de los GCs queda poco clara. No obstante, parece que al menos una situación de ausencia de tratamiento con GCs se relaciona estadísticamente con ausencia de daño crónico acumulado.

REDUCCIÓN MANTENIDA DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN LOS ENSAYOS EN FASE III DEL ANIFROLUMAB: ANALISIS POST-HOC DE LOS ENSAYOS TULIP-1 Y TULIP-2

Bruce IN, van Vollenhoven RF, Morand EF, et al.

Rheumatology (Oxford) 2022 Aug 26;keac491. doi:10.1093/rheumatology/keac491. Online ahead of print

Los autores de este artículo evalúan los efectos de la reducción sostenida de la dosis de prednisona en los pacientes incluidos en los dos ensayos clínicos en fase III, TULIP (Treatment of Uncontrolled Lupus via the Interferon Pathway)-1 (NCT02446912) y TULIP-2 (NCT02446899), desarrollados para valorar la eficacia y seguridad del Anifrolumab (ANF) en el lupus eritematoso sistémico

(LES) activo publicados recientemente en su totalidad (Lancet Rheumatol 2019;1:e208)(N Engl J Med 2020;382:211). El ANF es un anticuerpo monoclonal, IgG1κ, totalmente humanizado, que se liga a la subunidad 1 del receptor del Interferón I e inhibe las etapas posteriores a la señalización para todos los tipos de IF-I. Se trata de un análisis “post hoc” de los dos ensayos, en los que se comparó la eficacia del ANF (300 mg iv/4 semanas/48 semanas), frente a placebo, durante un periodo de seguimiento de 52 semanas; ambos estudios incluyeron pacientes con LES moderado a grave, que estaban recibiendo el tratamiento habitual de su proceso. En el grupo que basalmente estaba recibiendo prednisona ≥10 mg/día, se evaluaron los cambios en la dosis de glucocorticoides (GCs), los resultados referidos por los pacientes (PROs [FACIT-F, SF-36-v2, componentes físico y mental]) y las determinaciones analíticas relacionadas con aspectos metabólicos y cardiovasculares, en las semanas 40 a 52, y la seguridad (efectos adversos). Las comparaciones se hicieron entre los respondedores a la retirada mantenida de GCs (≤7.5mg/día/semana 40/mantenida hasta la semana 52) y los no-respondedores, con independencia del grupo de tratamiento con ANF, y entre los pacientes que estaban recibiendo ANF o placebo. Entre los 726 pacientes de los ensayos, 375 recibieron GCs, ≥10 mg/día, y de estos, 155 (41%) mantuvieron la respuesta a la retirada de GCs. Comparados con los no-respondedores (n=220), los respondedores a la retirada mantenida redujeron su dosis media de GCs en 32%, mejoraron sus puntuaciones PROs, redujeron su tensión arterial y tuvieron menos efectos adversos graves (incidencia, 17% (26 o 155) en respondedores mantenidos de la reducción de dosis vs 28% (62 o 220) en no respondedores). Se

consiguió la retirada mantenida de GCs en 51% (96/190) de los pacientes en tratamiento con ANF vs 32% (59/185) del grupo que recibió el placebo. También, en comparación con el grupo placebo, hubo más pacientes en el grupo de ANF que consiguieron la respuesta mantenida a la reducción de GCs, así como reducción de la actividad [38% (72/190) vs 23% (43/185)]. Los autores concluyen que la retirada mantenida de GCs se asocia a beneficios clínicos (PROs, tensión arterial, efectos adversos graves). Además, ANF tiene efecto de reducción de la enfermedad y de la necesidad de GCs, aspecto fundamental en el manejo del LES.

Comentarios

Aunque se trata de ensayos clínicos controlados (OCEBM nivel 1a), esta publicación es un análisis “post hoc”, lo que obliga a ser prudente en la interpretación del resultado, a la espera de su verificación con estudios específicos que planteen esta cuestión tan importante en el LES. En este estudio se verifica que la reducción de la dosis de GC supone mejoría de los PROs (calidad de vida relacionada con la salud), control de factores de riesgo vascular, como la hipertensión, y reducción de efectos adversos graves. El otro resultado importante sería el papel que puede tener el ANF en la reducción de la actividad del LES que no responde al tratamiento convencional, con menor requerimiento de GC, así como la mejoría en diferentes PROs, aquellos que se evalúan mediante las escalas de medida de salud utilizadas en este estudio.

EPIDEMIOLOGÍA GLOBAL DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. PREVALENCIA Y MORTALIDAD

Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu R, et al.

Nat Rev Rheumatol 2021;17:515–532.

Los autores llevan a cabo una revisión cualitativa sobre la incidencia, prevalencia y mortalidad del lupus eritematoso sistémico (LES) en todo el mundo (OCEBM nivel 2b), enfocándose en las publicaciones aparecidas en los últimos 5 años, aunque incluyeron datos anteriores de regiones con escasa información reciente, tales como África y Australasia. Indican que existen amplias variaciones entre las diferentes áreas geográfica; la prevalencia oscilaba entre los 13 y 7.713,5 por 100.000 individuos. Los factores que contribuyen a esas variaciones incluyen la etnia/raza, características etarias, distribución de género y características medioambientales, diseño de los estudios, sesgos de registro, situación socio-económica, falta de uniformidad en la definición de caso de LES de los distintos estudios, así como las diferencias en el diseño de cada uno de ellos. Plantean la necesidad urgente de llevar a cabo estudios de base poblacional en los países desarrollados para aclarar el impacto global de la enfermedad. También comentan que la mortalidad en el LES es todavía inaceptable, siendo de 2-3 veces mayor que en la población general. Confirman que las enfermedades infecciosas y cardiovasculares son las causas

más frecuentes de mortalidad en el LES y consideran que, incluso sin el acceso a nuevas terapias, las referidas consecuencias del LES pueden mejorar, afrontando y solucionando aquellos factores adversos específicos de este proceso que pueden ser remediabiles con una adecuada atención sanitaria.

Comentarios

Este estudio no tiene el diseño de una revisión sistemática con meta-análisis. No se indica la estructura de la búsqueda de la literatura, ni en sentido estricto los criterios utilizados, más allá de frecuencia y mortalidad en los últimos 5 años, para la selección de los artículos a incluir en la revisión o su análisis. No obstante, los resultados muestran que en mundo, el LES es más frecuente en mujeres que en hombres, en sujetos de raza/etnia negra, hispana y asiática que en caucásicos, y en algunas minorías étnicas, por ejemplo los indios americanos y los nativos de Alaska. Varios estudios de Norteamérica, Europa y Asia, muestran un incremento gradual de la prevalencia del LES con el paso del tiempo, quizá debido a su mejor conocimiento y diagnóstico. La mortalidad ha disminuido en las últimas décadas, pero todavía es inaceptable y habría margen de mejora sin necesidad de recurrir a nuevos fármacos, por ejemplo con el desarrollo de centros especializados en la atención de pacientes con LES. Las causas más frecuentes de muerte siguen siendo las infecciones y la patología cardiovascular.

ARTRITIS REUMATOIDE



Manuel Tenorio Martín

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

CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INMUNOMEDIADAS HOSPITALIZADOS POR INFECCIÓN POR SARS-COV-2

Montserrat Robustillo-Villarino, Laura Álvarez-Arroyo, Francisco Javier Carrera-Hueso, y col. Med Clin Vol. 18: 331-337. DOI: 10.1016/j.reuma.2021.03.003

Fundamentos: Las enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) predisponen a un aumento del riesgo infeccioso al modificar la respuesta inmune del huésped. Las últimas publicaciones indican que los pacientes con IMID y sus tratamientos de base no empeoran el pronóstico de la infección por SARS-CoV-2.

Objetivos: Describir las características clínicas y la evolución de pacientes con IMID que requirieron ingreso hospitalario por infección por SARS-CoV-2. En segundo lugar, comparar las características clínicas y la evolución entre pacientes que requirieron ingreso hospitalario por infección por SARS-CoV-2 con IMID y aquellos que no la presentaban.

Métodos: Estudio observacional de cohortes retrospectivo, que incluyó pacientes ingresados por sospecha de SARS-CoV-2, tratados según el criterio médico y los protocolos basados en la evidencia científica. La

recogida de datos clínicos se realizó por descarga directa o mediante revisión manual de la historia clínica electrónica. El análisis estadístico determinó las diferencias de características y evolución clínica de la infección en pacientes con IMID.

Las IMID que se incluyeron fueron artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (APs), espondilitis anquilosante (SpA), lupus eritematoso sistémico (LES), polimialgia reumática (PMR), arteritis de células gigantes (ACG), síndrome de Sjögren (SS), vasculitis, esclerodermia sistémica (ES), psoriasis (Pso), enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU) y otras enfermedades autoinmunes (incluyendo enfermedad de Behçet y miopatías inflamatorias). También se recogieron los datos de pacientes que recibían tratamiento de la enfermedad inflamatoria en forma de variable dicotómica sí/no, incluyendo los tratamientos biológicos y los inhibidores de JAK.

Resultados: De los 612 pacientes revisados, 23 padecían IMID y 9 de ellos fueron diagnosticados de infección por SARS-CoV-2. No se observó correlación entre infección por SARS-CoV-2 e IMID. Los pacientes con IMID presentaban mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular y obesidad, aunque no significativamente. Asimismo, los pacientes con IMID no presentaron una evolución clínica durante el ingreso hospitalario diferente respecto al resto de pacientes.

Comentarios

Tras realizar el estudio expuesto, los autores concluyen, que las IMID y los tratamientos de las mismas no determinan el pronóstico del ingreso hospitalario de la infección por SARS-CoV-2.

ACTUALIZACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES EULAR PARA EL MANEJO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE 2022

Smolen JS, Landewé R and the Global Task Force: EULAR: Annual European Congress of Rheumatology. Coopemhague Junio 2022

Se describen las recomendaciones sobre el manejo de la artritis reumatoide, emitidas en el congreso de la EULAR de 2022.

Recomendaciones:

1. La terapia con Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FARME) debe iniciarse tan pronto como se haga el diagnóstico de AR.
2. El tratamiento debe estar dirigido a alcanzar un objetivo de remisión sostenida o baja actividad de la enfermedad en cada paciente.
3. El seguimiento debe ser frecuente en la enfermedad ac-

- tiva (cada 1 a 3 meses); si no hay mejora en como máximo 3 meses después del inicio del tratamiento o si no se ha conseguido el objetivo en 6 meses, la terapia debe modificarse.
4. El MTX debe formar parte de la primera estrategia de tratamiento con FARME convencional sintético (cs).
 5. En pacientes con contraindicación al MTX (o intolerancia temprana), se debe administrar otros FARME convencionales sintéticos (cs) (leflunomida o sulfasalazina), considerado como parte de la (primera) estrategia de tratamiento.
 6. Deben considerarse los glucocorticoides a corto plazo al iniciar o cambiar de FARMEcs, en diferentes dosis regímenes y vías de administración, pero debe reducirse y suspenderse tan rápido como sea clínicamente posible.
 7. Si no se logra el objetivo del tratamiento con la primera estrategia FAMEcs, en ausencia de factores de mal pronóstico (positividad de autoanticuerpos, alta actividad de la enfermedad, erosiones tempranas o fallo de dos FARMEcs), se deben considerar otros FARMEcs.
 8. Si el objetivo del tratamiento no se logra con la primera estrategia FARMEcs, y los factores de mal pronóstico están presentes debe agregarse un FARME biológico (b) (Abatacept, rituximab, sarilumab, tocilizumab e inhibidores de TNF: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, ya sean biológicos originales (bo) o / biosimilares (bs) aprobados por la EMA o por la FDA). Asimismo puede utilizarse un FARME Dirigido (ts): (JAK-inhib): tofacitinib, baricitinib, filgotinib, upadacitinib, pero teniendo en cuenta sus factores de riesgo ***.
 9. Los FARME b y los FARME ts deben combinarse con un FARMEcs; en pacientes que no pueden usar FARMEcs como comedición, los inhibidores de la vía de la IL-6 y los FARME JAK-Inhibts *** pueden tener algunas ventajas en comparación con otros bDMARD.
 10. Si un FARME biológico o FARME dirigido ha fallado, puede usarse otro FARME biológico (abatacept, rituximab, sarilumab, tocilizumab e inhibidores de TNF: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, ya sean FARMEbo (biológicos originales) o /FARMEbs (biosimilares) aprobados por la EMA o por la FDA) o un FARME dirigido (JAK-Inhib) ***. Si una terapia con un inhibidor de TNF o del receptor de IL 6 ha fallado, los pacientes pueden recibir un agente con otro mecanismo de acción o un segundo inhibidor de TNF o de IL-6.
 11. Si un paciente está en remisión persistente después de la suspensión de los glucocorticoides, se puede considerar la reducción gradual de los FARME biológico, FARME dirigido (JAK Inhib) o FARME convencional.

Comentarios

En estas recomendaciones de 2022 se mantienen los cinco principios generales para el manejo de la AR, tal como aparecían en las de 2019. Por otro lado las doce recomendaciones se han reducido a once, fundiéndose en única la 11 y la 12. Desde la 1 a la 5 permanecen invariables. En la 6 sobre el uso de corticoides se hace hincapié en suspenderlos tan pronto como sea clínicamente posible dejarlos. La recomendación 7 sobre el empleo de FARME convencionales continúa igual.

En la recomendación 8 se insiste en valorar pormenorizadamente el riesgo cardiovascular, tromboembólico y oncológico antes de prescribir FARME dirigidos (JAK-Inhib), sobre todo en pacientes mayores de 65 años, precaución que se reitera en la recomendación 9 y 10.

PUNTOS DE LA EULAR A TENER EN CUENTA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE DIFÍCIL DE TRATAR

György Nagy, Nadia M T Roodenrijs y Paco M J Welsing. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022. <http://orcid.org/0000-0003-1198-3228>; <http://orcid.org/0000-0002-4364-3183>

Se definieron 11 Puntos a tener en cuenta (PTC):

1. La confirmación diagnóstica de la AR. Si un paciente tiene una Artritis Reumatoide Difícil de Tratar (ARDT) presunta, debe considerarse como primer paso la posibilidad de un diagnóstico erróneo y/o la presencia de una enfermedad simulada coexistente.

El diagnóstico erróneo puede ser más común en la enfermedad seronegativa, pero hay que establecer un diagnóstico diferencial detallado con todas las enfermedades que tienen elementos clínicos comunes.

2. La evaluación de la actividad inflamatoria de la enfermedad: Cuando haya dudas sobre la presencia de actividad inflamatoria según la evaluación clínica y los índices compuestos (ACR, DAS-28) se puede considerar la ecografía (US) para completar esta evaluación o incluso la RNM.

***Seguimiento de factores de riesgo para eventos cardiovasculares y oncológicos que deben ser considerados para prescribir un Inhibidor de JAK: edad mayor de 65 años, historia de tabaquismo reciente o pasado, otros factores de riesgo cardiovascular, otros factores de riesgo oncológico, factores de riesgo para eventos tromboembólicos.

3. Los índices compuestos y la evaluación clínica deben interpretarse con precaución en presencia de comorbilidades, en particular obesidad y fibromialgia, ya que pueden aumentar directamente la medida de la actividad inflamatoria y/o sobreestimar la actividad de la enfermedad.
4. La adherencia al tratamiento debe discutirse y optimizarse dentro del proceso de toma de decisiones compartida. En la AR, las tasas de incumplimiento del fármaco varían entre el 30 % y el 80 %.
- 5 y 6. Asegurarnos en todo momento de que se están siguiendo regularmente los protocolos de tratamientos de las Organizaciones Profesionales, como por ejemplo las Recomendaciones de tratamiento de la Artritis Reumatoide ACR -2022.
7. **Las comorbilidades** que afectan la **calidad de vida** o que comparten **síntomas con la AR** deben manejarse cuidadosamente.
8. En pacientes con infección concomitante por VHB/VHC, se pueden utilizar b/t DMARD y se debe considerar la profilaxis o el tratamiento antiviral concomitante en estrecha colaboración con el hepatólogo. Pueden utilizarse los TNFi, abatacept y tocilizumab en pacientes con VHB; y sólo TNFi en pacientes con VHC.
9. Además del tratamiento farmacológico, se deben considerar intervenciones no farmacológicas (es decir, ejercicio, intervenciones psicológicas, educativas y de autocontrol) para optimizar el manejo de la discapacidad funcional, el dolor y la fatiga
10. Se debe ofrecer educación y apoyo apropiados a los pacientes para informar directamente sus elecciones de objetivos de tratamiento y manejo, para que participe en la toma de decisiones.
11. La autoeficacia. Es la capacidad del paciente para manejar su enfermedad con confianza y eficiencia. Hay que ofrecer programas de autocuidado, educación relevante e intervenciones psicológicas para optimizar su autoeficacia.

Comentarios

Insistir en que ante el fallo de tratamiento lo primero es asegurar el diagnóstico, aseverar la cuantía de la actividad inflamatoria clínica o biológica que corresponde a la AR en presencia de comorbilidades y constatar la adherencia al tratamiento, que se ha establecido según los manuales de las asociaciones profesionales.

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.

TRATAMIENTO DIRIGIDO PARA LA ENFERMEDAD PULMONAR EN LA ESCLERODERMIA: ¿QUÉ DUDAS EXISTEN? RESULTADOS DE UNA ENCUESTA EUSTAR BASADA EN UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA EN LA LITERATURA

Ther Adv Muskuloeskuelt Dis 2022; Aug 22;14:1759720X221116408. doi: 10.1177/1759720X221116408.

Se trata de un estudio con un diseño curioso. En primer lugar se realizó una revisión sistemática de la literatura centrada en los tratamientos específicos de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) asociada a esclerodermia (ES): rituximab (RTX), tocilizumab (TCZ), nintedanib (NIN) y abatacept (ABT). Con los resultados obtenidos, se elaboró una encuesta, organizada en 8 dominios (información general, disponibilidad de fármacos, seguridad, eficacia, tiempo de inicio de tratamiento,

monoterapia o combinación, motivos de la selección y población diana) que se pasó a los miembros de la EUSTAR y los participantes en el Congreso Mundial de Esclerodermia de 2020.

Se identificaron 41 estudios, 34 (81%) con rituximab (RTX), 5 (12%) con tocilizumab (TCZ), 2 (5%) con abatacept (ABT) y 1 (2%) con nintedanib. La mediana del número de pacientes por estudio fue de 18 (10-37), con una media de edad de 35 a 61 años y un porcentaje

medio de mujeres por estudio del 81,5% (73-89%). La edad media de los pacientes con EPI se situó entre 35 y 59 años, con una porcentaje medio de mujeres con EPI del 83 % (76-92%) y un porcentaje medio de pacientes con SSc limitada (lcSSc) incluidos por estudio del 24% (0-46%). En 17 estudios (40,5%) se incluyó un grupo control.

Los estudios encontrados fueron muy heterogéneos en cuanto a tiempo de evolución de la enfermedad, tratamiento concomitante, variables resultado analizadas y el tiempo de seguimiento, entre otras características.

En su conjunto, los ensayos clínicos prospectivos abalarían el uso de NIN y TCZ, y los estudios retrospectivos el de RTX. El uso de ABT no estaría respaldado por los estudios analizados.

Como hemos dicho, en la segunda etapa del estudio se realizó una encuesta que fue respondida por 168 médicos, 2/3 europeos y la mayoría reumatólogos (74%). Se observó una gran variabilidad en el acceso a los distintos tratamientos, siendo el RTX el más accesible (96%) y abatacept el menos (16%). El principal motivo para iniciar tratamiento con TCZ, RTX y NIN fue el fracaso o progresión de la EPI con los tratamientos convencionales. En general, los entrevistados contestaron que estos tres fármacos los asociaban con frecuencia al tratamiento convencional: nintedanib (75%), rituximab (63%) y tocilizumab (47%). La sensación de seguridad fue elevada y muy similar para los 4 fármacos. La percepción de eficacia fue elevada para rituximab y nintedanib, un poco más baja para tocilizumab, y mucho menor para abatacept. Los encuestados contestaron que la eficacia y seguridad de los fármacos era lo que marcaba su elección terapéutica preferentemente y el fracaso al tratamiento convencional la principal indicación para iniciar alguno de estos tratamiento. A raíz de los dos estudios los autores se plantean que sería bueno tener respuesta para cuatro cuestiones: 1) tratamiento combinado o monote-

rapia; 2) Cuando comenzar el tratamiento combinado: al comienzo de la enfermedad o según evolución (necesidad de identificar a priori a los pacientes que harán una fibrosis pulmonar progresiva); 3) Qué fármacos elegir en función de las manifestaciones extrapulmonares; y 4) aspectos generales como puedan ser estudios en vida real más allá de los ensayos clínicos.

Comentarios

Es un trabajo interesante que, entre otras cosas, nos permite tener acceso a todos los estudios realizados en la EPI asociada a ES. Además, los autores han sido capaces de resumir en tablas las principales características de cada estudio, lo que es muy de agradecer. No obstante, si analizamos los resultados en su conjunto, vemos que son realmente pobres y que, aunque se optimicen las diferentes opciones, es poco probable que se obtengan resultados espectaculares. Lo cierto es que en el campo de la EPI asociada a la ES queda mucho camino por recorrer. No solo es fundamental la identificación de biomarcadores que nos permitan identificar a enfermos que van a progresar para poder comenzar los tratamientos de forma precoz, sino que es fundamental encontrar nuevas moléculas que permitan un mejor control de la enfermedad.

REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA RELEVANTE SOBRE ESCLERODERMIA EN LOS ÚLTIMOS AÑOS: DEFINICIÓN, PATOGENIA, CUADRO CLÍNICO, DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO Y TRATAMIENTO

Anna Kowalska-Kepczynska. J Clin Med. 2022 May; 11(9): 2299. doi: 10.3390/jcm111092299

Se trata de un artículo de revisión de las publicaciones sobre esclerodermia sistémica (ES) entre enero

de 1985 y diciembre de 2021 (búsqueda realizada en PubMed). Se incluyen un total de 203 artículos.

La revisión comienza con una breve reseña histórica de la enfermedad para luego hacer un repaso a la epidemiología, la definición y criterios diagnósticos, etiología y patogénesis, clínica, hallazgos de laboratorio y finalmente el tratamiento de la esclerosis sistémica, siempre en base a los artículos incluidos.

En relación con la epidemiología destacan al grupo *European Scleroderma Trials and Research* (EUSTAR) por ser representativo de la población general con esclerodermia y dos revisiones sistemáticas y metanálisis publicados en 2019 y 2020 en los que queda demostrada la importancia del sexo y de la región geográfica de los pacientes. Hace especial mención a la repercusión de la enfermedad en la calidad de vida y el aumento de la mortalidad a pesar de los avances en las últimas décadas.

Respecto a la definición de la esclerodermia nombra los distintos tipos: localizada (morfea, generalizada, lineal...) y sistémica (limitada y difusa) y sus principales características. A continuación, habla sobre varios criterios diagnósticos/clasificatorios, prestando especial atención a los de LeRoy de 1988, LeRoy/Medsgger de 2001 y ACR/EULAR de 2013 comentando las debilidades y fortalezas de cada uno. Por último, describe el estudio VEDOSS (*very early diagnosis of systemic sclerosis*), prospectivo, longitudinal y multicéntrico, diseñado para identificar a los pacientes con esclerodermia en fases iniciales. El estudio concluye que la presencia de fenómeno de Raynaud, ANA positivos y alguno de los otros criterios de inclusión (edema de los dedos, autoanticuerpos específicos de esclerodermia o capilaroscopia patológica) confiere un alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

La etiología y patogénesis son los aspectos de la enfermedad más desconocidos. Se baraja la

posibilidad de que influyan en el desarrollo de la esclerodermia tanto factores genéticos (varios genes asociados a la enfermedad, pero ninguno la explica por sí sólo) como ambientales (infecciosos, polución, productos químicos...). Respecto a la patogénesis se sabe que hay una activación del endotelio que tiene como resultado un aumento de la producción de moléculas proinflamatorias y un aumento del tono de la pared vascular (desequilibrio entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras a favor de las primeras). Como consecuencia aparece fibrosis tisular y remodelado vascular con desestructuración de la arquitectura original de los tejidos.

También se hace un breve repaso a las distintas manifestaciones clínicas relacionándolas con algunos conceptos fisiopatológicos, anticuerpos más relacionados, principales pruebas complementarias empleadas para su diagnóstico y seguimiento (o en investigación con esos fines), pronóstico y asociaciones más frecuentes entre ellas. Prestan especial atención a la afectación cutánea (engrosamiento, telangiectasias, calcificaciones, deformidad nasal, surcos peribucales, microstomía, úlceras, etc.) por ser la afectación más característica de la enfermedad y a la neumopatía intersticial pulmonar e hipertensión arterial pulmonar por ser las principales causas de muerte de estos pacientes.

La autora sigue revisando los principales autoanticuerpos relacionados con la esclerodermia (fundamentalmente los incluidos en los criterios clasificatorios de ACR/EULAR de 2013), su asociación con las diferentes manifestaciones clínicas y el pronóstico que confieren. También hace mención a otras pruebas de laboratorio, como las incluidas en una bioquímica básica, los reactantes de fase aguda más habituales o la determinación de moléculas relacionadas con la inflamación cuyo

uso no está aún tan extendido (IL-6, TGF- β , CD 163, CCL18/PARC, KL-6, etc.). Respecto a los datos de laboratorio finaliza haciendo mención a algunos de los genes que han demostrado estar involucrados en la enfermedad.

Por último, un repaso al tratamiento, que, aunque aún no está estandarizado, sí es indiscutible que debe incluir educación sanitaria al paciente y familiares, tratamiento farmacológico y rehabilitador, y que, sin duda, debe ser un tratamiento/seguimiento multidisciplinar. Respecto al tratamiento farmacológico hace una breve reseña sobre el mofetilo, ciclofosfamida, metotrexato, tocilizumab, rituximab, corticoides, trasplante de células hematopoyéticas, tratamiento del fenómeno de Raynaud (antagonistas del calcio, inhibidores de la fosfodiesterasa, fluoxetina, iloprost...) y de la hipertensión arterial pulmonar (prostaciclina, inhibidores de la fosfodiesterasa y antagonistas de los receptores de la endotelina). Sin embargo, los estudios respecto al tratamiento de la esclerodermia van orientados a elegir/adecuar la terapia en base al perfil genético y de autoanticuerpos de cada paciente.

Comentarios

Lo primero que destacaría de la revisión es el largo periodo de tiempo y la gran cantidad de artículos incluidos. A pesar del gran volumen de información que manejan, consiguen plasmarla de forma breve, clara y práctica, apoyada además con tablas resumen que permiten acceder a los datos más relevantes de forma rápida y fácil.

Llama la atención que la primera mención a la esclerodermia data del año 400 a.C. Sin embargo, en el siglo XXI aún hay numerosas incógnitas por resolver relacionadas tanto con la patogenia/fisiopatología como con el diagnóstico y el tratamiento. Por otro lado resultan esperanzadores los grandes avances logrados en las últimas décadas.

¿QUÉ RELEVANCIA TIENE EL CAMBIO DE DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN PULMONAR PRECAPILAR (2022 ESD/ERS) EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA?

Sébastien Puigrenier, Jonathan Giovannelli, Nicolas Lamblin, et al. *Respiratory Research* (2022) 23:284.

En 2022 se ha establecido una nueva definición de hipertensión pulmonar precapilar por parte de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Europea de Respiratorio (ERS), según la cual, el umbral de la presión arterial pulmonar media (PAPm), para considerar que existe HAP, baja de 25 mmHg a 20 mmHg y debe acompañarse de una presión de enclavamiento pulmonar (PCP) ≤ 15 mmHg y una resistencia vascular pulmonar (RVP) ≥ 2 unidades Wood (UW). Este cambio de definición está claro que debe implicar una reclasificación de algunos pacientes con esclerodermia. Los autores de este trabajo que comentamos estudian cual sería la magnitud de esa reclasificación, por una parte, y analizan la relación existente entre una RVP > 2 mmHg y la supervivencia. Para ello, revisan las historias del Centro de Referencia Nacional de Esclerodermia de Francia, con la condición de que los pacientes tuvieran un diagnóstico de esclerodermia difusa (ESd) o limitada (ESl) según los criterios ACR/EULAR de 2013, un cateterismo derecho realizado entre el 01/01/2003 y el 31/12/2018 en el que se hubiera recogido una PAPm > 20 mmHg y fueran mayores de 18 años. Se analizaron diferentes variables de interés relacionadas con los estudios hemodinámicos, medidos según condiciones estándar.

En total, 126 (3%) pacientes con ES tuvieron una PAPm > 20 mmHg. Se clasificaron en 4 grupos: 1) si la RVP < 2 ; 2) si RVP entre 2-3 UW; 3) si RVP se situaba entre 3 y 6 UW; 4) se la RVP era > 6 UW. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a presencia y gravedad de enfermedad pulmonar intersticial (EPI).

De los 126 pacientes, 16 fueron reclasificados cumpliendo criterios de HP precapilar. De ellos 2/16 mostraron una PCP >15 mmHg tras una sobrecarga de volumen, lo que sugiere una HP postcapilar asociada; 2/15 tenían una EPI extensa, pero con CVF >70%; 4/9 pacientes tenían datos sugerentes de enfermedad pulmonar venooclusiva asociada. 6/13 tuvieron una clase funcional III/IV; 12/13 caminaron <440 m en 6 min; 3/13 un BNP elevado; 10/14 un cociente CVF/DLCO >1.6. 10/16 (62%) mostraron un incremento de la PAPm hasta ser ≥25 mmHg en un tiempo medio de 34 meses; 3/16 (19%) murieron poco después del primer cate-

terismo y 3/16 no tuvieron datos de deterioro en 2 años de seguimiento.

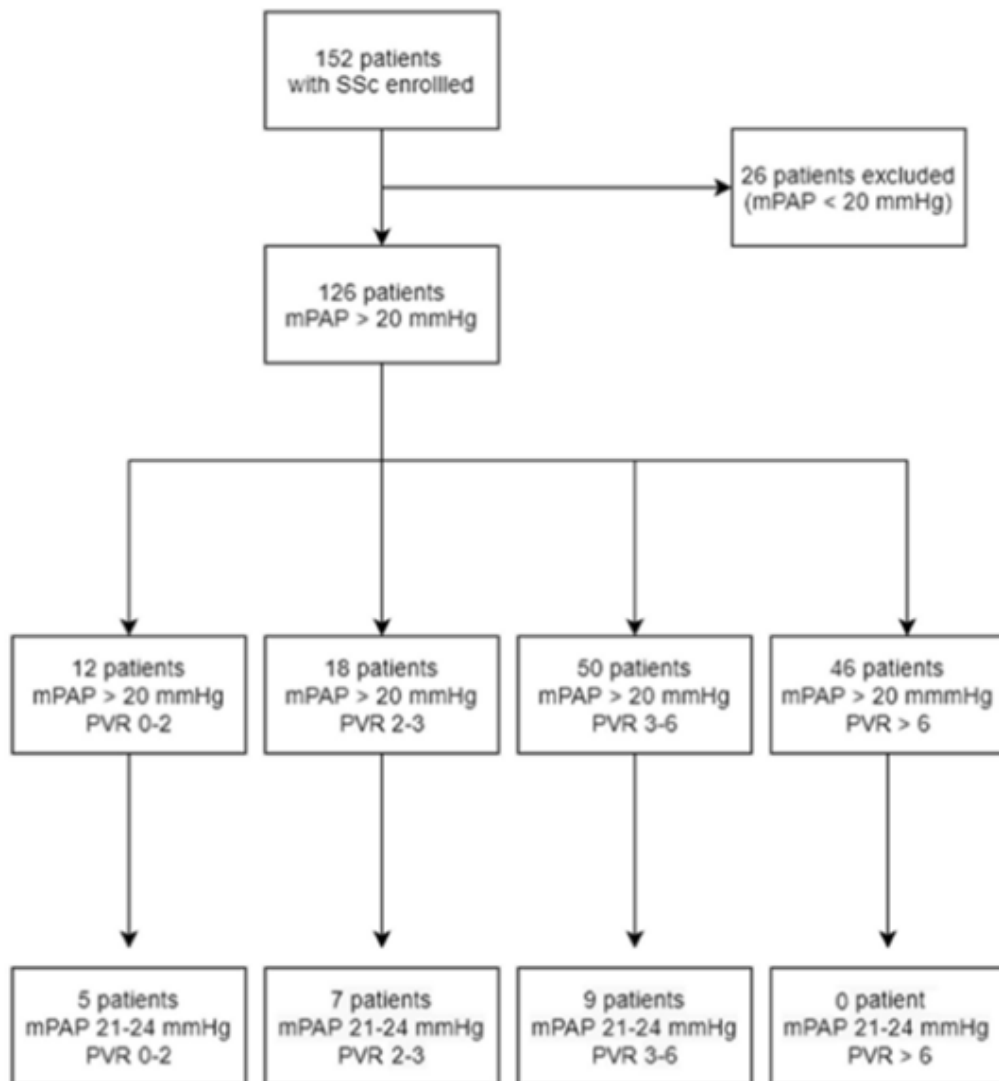
En cuanto a la supervivencia, considerar un umbral menor de RVP permite reclasificar más pacientes y detecta una menor supervivencia según un modelo predictor. La presencia de EPI y el haber instaurado una triple terapia, se asociaron independientemente con la supervivencia.

Los autores resumen sus hallazgos de la siguiente manera: un 13% de los pacientes se reclasificarían como HAP; al menos el 62% cumplirían criterios clásicos durante el seguimiento con el paso del tiempo; la mortalidad aumentaría conforme lo hiciera la

RVP en pacientes con PAPm >20 mmHg y RVP < 6 UW. Los autores comentan diferentes limitaciones, entre ellas los problemas inherentes a los estudios retrospectivos, de un único centro y de escaso número de casos.

Comentarios

Un estudio muy interesante y necesario. Personalmente creo que las diferencias que se observan en cuanto a supervivencia están minimizadas por el tipo de estudio. El diagnóstico precoz, en muchas patologías, es fundamental para conseguir unos mejores resultados. En el caso de la HAP asociada a la ES es vital.



VASCULITIS



José Luis Callejas Rubio

Manuela Moreno Higuera

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

EXPERIENCIA PROPIA FAVORABLE CON TOCILIZUMAB EN LA AFECTACIÓN VISUAL DE LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

Loricera J, Castañeda S, Moriano C, Narváez J, Aldasoro V, Maiz O, et al. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022 Jul 22;14:1759720X221113747. doi: 10.1177/1759720X221113747. PMID: 35898567; PMCID: PMC9310329.

Se trata de un estudio observacional multicéntrico de pacientes con arteritis de células gigantes (ACG) tratados con tocilizumab (TCZ). Se clasificaron a los pacientes en dos grupos, dependiendo de la presencia o no de manifestaciones visuales antes del inicio del TCZ. A su vez, las manifestaciones visuales fueron clasificadas en las siguientes categorías: pérdida visual transitoria, pérdida permanente, diplopía y visión borrosa. Se incluyeron 471 pacientes con ACG tratados con TCZ con una media de edad de 74 +/-9 años. Se describieron manifestaciones oftalmológicas en 122 (26%) de los casos, de las cuales 81 (60 pérdidas permanentes, 17 transitorias, 2 diplopías y 2 visión borrosa). Ninguno de los pacientes sin afectación visual o con pérdida transitoria presentó nuevos episodios tras el inicio del TCZ, mientras que sólo 11 de los 60 pacientes (18%) con pérdida permanente refirieron alguna mejoría. Las 2 diplopías y 1 de 2 de las visiones borrosas mejoraron.

Se concluye que TCZ puede tener un efecto protector sobre el desarrollo de complicaciones visuales

o la aparición de nuevas pérdidas transitorias de visión en pacientes con ACG. Una vez que la pérdida permanente de visión se establece la recuperación es poco probable.

Los propios autores realizan un algoritmo terapéutico recomendando el inicio del tratamiento sólo con corticoides en pacientes sin manifestaciones visuales y en caso de recidiva de la ACG, riesgo de efectos adversos con corticoides o aparición de manifestaciones visuales en seguimiento, o en los que presentan desde el inicio clínica visual, empezar directamente con TCZ.

Comentarios

La pregunta es si hay que esperar a que tengan manifestaciones visuales o, con los resultados de este estudio y la gravedad de las complicaciones oftalmológicas, empezar directamente en todos los casos con TCZ.

MANTENIMIENTO DE LAS VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA: LO MEJOR EL RITUXIMAB, PERO OJO QUE LA AZATIOPRINA GANA A MICOFENOLATO

Bellos I, Boletis I, Lionaki S. *Kidney Int Rep.* 2022;7(5):1074-83. doi: 10.1016/j.ekir.2022.02.020. PMID: 35570996; PMCID: PMC9091778.

Se trata de un metanálisis de los tratamientos de mantenimiento en pacientes con vasculitis asociadas a ANCA (salvo granuloma-

tosis eosinofílica con poliangeitis y enfermedad renal terminal) en remisión completa. Los objetivos principales son la recidivas, la supervivencia libre de enfermedad y los efectos adversos. Se incluyen los resultados de 7 ensayos clínicos con 752 pacientes, con las siguientes conclusiones:

- la supervivencia libre de enfermedad fue significativamente mejor en los pacientes tratados con rituximab que los tratados con azatioprina (HR 2,11), metotrexato (HR 2,51) y micofenolato de mofetilo (HR 3,57).
- el riesgo de recidiva fue significativamente menor en los pacientes tratados con rituximab que los tratados con azatioprina (OR 2,39), metotrexato (OR 3,18) y micofenolato de mofetilo (5,2).
- no hubo diferencias significativas en los efectos adversos entre las distintos tratamientos.

Comentarios

En anteriores publicaciones comentamos los resultados del estudio IMPROVE en el que la azatioprina salía vencedora, de forma increíble, cuando se comparaba con micofenolato. Se atribuyó a que se incluyeron muchas formas limitadas de granulomatosis con poliangeitis. En este metanálisis, y aunque los propios autores indican que el nivel de evidencia se considera moderado-bajo, las conclusiones son que tanto la supervivencia libre de enfermedad como las recidivas mayores son mejores con azatioprina que con

micofenolato. Después de este estudio, y en aquellos pacientes en los que no se pueda usar el rituximab por el problema que sea, probablemente tendremos que decantarnos definitivamente por la azatioprina.

NO TODA POLIMIALGIA ES POLIMIALGIA: LA ARTERITIS SUBCLÍNICA EXISTE

Hemmig AK, Gozzoli D, Werlen L, Ewald H, Aschwanden M, Blockmans D, et al. *Semin Arthritis Rheum.* 2022;55:152017. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152017. Epub 2022 Apr 28. PMID: 35537222.

Los objetivos de este estudio son: a) determinar la prevalencia de y predictores de arteritis de células gigantes (ACG) en pacientes con nuevo diagnóstico de polimialgia reumática (PMR) y b) elaborar un modelo de predicción.

Para justificar el artículo, en la introducción, los autores hacen referencia a un estudio retrospectivo publicado en 2015, que analizó un grupo de pacientes diagnosticados inicialmente de PMR que desarrollaron clínica de ACG, con un porcentaje importante de complicaciones, como ictus o pérdida visual. De ahí la necesidad de realizar un diagnóstico correcto y precoz. Referencia, de igual forma, varios artículos que destacan la importancia del diagnóstico precoz de la ACG para disminuir el riesgo de complicaciones vasculares agudas o crónicas como la pérdida de visión, estenosis arterial, ictus y desarrollo de aneurismas en el arco aórtico.

Los autores hacen una revisión exhaustiva de la literatura e incluyen un total de 13 cohortes con 566 pacientes. La ACG subclínica se diagnosticó por biopsia de la arteria temporal en tres estudios, por ecografía en tres y por PET-TC en siete. La prevalencia de ACG subclínica fue del 23% global y del 29% en los estudios en los que se rea-

lizaba PET. Las variables asociadas con ACG subclínica fueron el dolor de espalda (OR 2,73), la ausencia de dolor en cintura pelviana (OR 2,35), el sexo femenino (OR 2,31), la temperatura superior a 37°C (OR 1,83), la pérdida de peso (OR 1,83), la trombocitosis (OR 1,51) y la anemia (OR 0,8). Ni la VSG ni la PCR se asociaron con ACG subclínica.

Los autores concluyen que más de un cuarto de los pacientes nuevamente diagnosticados de PMR pueden tener ACG subclínica.

Comentarios

Aunque el artículo tiene muchas limitaciones y problemas metodológicos por un lado, y por otro, el modelo de predicción propuesto con las variables incluidas tiene un área bajo la curva con una sensibilidad muy baja, nos parece muy interesante conocer el porcentaje tan elevado de ACG subclínica en pacientes con PMR, sobre todo mediante PET-TC, por lo que probablemente sea una prueba necesaria a realizar en todos los casos.

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.

¿PUEDE SER LA SIALO-RM UNA TÉCNICA RELEVANTE EN PACIENTES CON SJÖGREN?

André R, Becker M, Lombardi T et al. *Laryngoscope* 2021; 131:E83-E89

La sialografía por resonancia magnética (sialo-RM) es una técnica no

invasiva útil en la evaluación del sistema ductal de las glándulas salivales mayores (parótida y submaxilar) que emplea la propia saliva como medio de contraste. En los pacientes con sialolitiasis y estenosis ductal, la sialo-RM se ha convertido en la prueba de elección frente a la sialografía convencional.

Los autores de este trabajo muestran los resultados de un análisis retrospectivo en su cohorte de pacientes con síndrome de Sjögren (SS), en quienes relacionaron los hallazgos del estudio exhaustivo glandular salivar mediante sialo-RM con diferentes variables clínicas y de laboratorio.

Realizaron un estudio anatómico completo con sialo-RM en un grupo de 36 pacientes con SS, bien en el momento del diagnóstico (26) o del seguimiento (10). 22 de los 36 pacientes (61%) disponían de estudio histopatología por biopsia de glándula salivar menor.

En este estudio la afectación salivar más frecuente fue la parótida (97%), seguida de la sublingual (83%) y submandibular (78%).

Llama la atención la elevada proporción de pacientes con biopsia salivar menor; si bien sólo en 11 de ellos la biopsia fue patológica, en todos ellos la sialo-RM fue patológica, cabiendo pensar que en los restante existía discordancia clínico-histológica.

A la luz de estos hallazgos parece haber una mayor concordancia entre clínica y la sialo-RM. Esto último también se confirma por el hecho de que, entre los pacientes con síndrome seco oral objetivado, casi el 90% tenía al menos un hallazgo radiológico, lo más frecuente estenosis y/ o dilataciones ductales de las parótidas.

Los autores encontraron que la atrofia simultánea de las 3 glándulas (parótida, submandibular y glandular) se correlacionaba con la presencia de síndrome seco no solo oral sino también lagrimal. Además, no solo en los pacientes con síndrome seco, sino también en aquéllos que no referían sequedad oral significativa, se encontraron hallazgos radiológicos patológicos.

La correlación de los hallazgos radiológicos fue no sólo clínica sino también serológica, de modo que la afectación parotídea en la sialo-RM, ya sea infiltración grasa, patrón en sal y pimienta, atrofia glandular global y estenosis/ dilatación ductal, se relacionó con la presencia de anti-SSA y/ o anti-SSB.

En cuanto a los pacientes analizados durante el seguimiento, el estudio por sialo-RM reveló que presentaban mayor frecuencia de afectación de las 3 glándulas salivares que los pacientes analizados al principio (90% y 62% respectivamente), así como mayor infiltración

grasa. Si bien podemos suponer que existe correlación entre estos hallazgos y el empeoramiento progresivo de la sequedad oral, el tipo de diseño del estudio no nos permite confirmar este punto.

En comparación con la eco glandular, disponible en el 42% de los pacientes, solo se encontraron hallazgos patológicos en el 73% de los que tenían sialo-RM patológica.

Además de los patrones de afectación moteado o en sal y pimienta, la sialo-RM de alta resolución aporta información más detallada que clásicamente estaba solo al alcance de la sialografía convencional. Sin embargo, el acceso a la sialo-RM probablemente no está al alcance de todos los profesionales y requiere personal formado en ella.

Los autores observaron que la atrofia glandular afecta sobre todo a las glándulas submandibulares y se correlaciona con un grado clínico avanzado. Encontraron también que en pacientes que habían recibido tratamiento durante mucho tiempo, principalmente sialogogos e hidroxiclороquina (50% de los pacientes), aún persistían cambios característicos de SS.

De la lectura de este trabajo se puede concluir la clara correlación clínico radiológica en los pacientes con SS y afectación glandular en la sialo-RM, que tiene una sensibilidad del 97%.

Comentarios

Uno podría plantearse que quizá la sialo-RM podría postularse en algún momento futuro como una alternativa razonable a la biopsia, en pacientes con clínica y serología compatibles. Una de las principales limitaciones de la biopsia salivar en SS es la que tiene que ver con la afectación parcheada, no homogénea, de la glándula y también, probablemente, con una rentabilidad que puede variar en función de la pericia del patólogo.

Destaco este artículo, que si bien es retrospectivo, descriptivo, y con poco tamaño muestral, plantea cuestiones que aún no tenemos resueltas y en las que habrá que

seguir trabajando. Los autores no pudieron establecer una relación entre los hallazgos en sialo-RM y la actividad de la enfermedad. En futuros estudios valdría la pena plantearse si una puntuación gradual en los hallazgos de sialo-RM se correlaciona con las manifestaciones clínicas, hallazgos histopatológicos y respuesta al tratamiento en pacientes con SS.

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN EL SÍNDROME DE SIRAJÖGREN PRIMARIO

Wei Lin, Zhifei Xin, Jianlong Zhang et al. BMC Pulm Med 22, 73 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12890-022-01868-5>

Las complicaciones pulmonares son las manifestaciones extraglandulares más comunes en el SSp e incluyen la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), la enfermedad de pequeña vía aérea (SAD) y las alteraciones linfoproliferativas. La EPI es la afectación pulmonar más frecuente en el SSp y puede llegar a producir fallo respiratorio e hipertensión pulmonar. Existen varios factores de riesgo asociados con la pSS-EPI como son la edad avanzada, tabaquismo, sexo masculino, la presencia de ANAs, Ac anti-La y anti-Ro, linfopenia, fenómeno de Raynaud, afectación digestiva y una enfermedad de SSp de larga evolución. La afectación pulmonar se define como la presencia de síntomas respiratorios acompañados de alteraciones en las pruebas funcionales respiratorias (PFR). Se estudiaron 333 pacientes chinos (93.09% mujeres) con diagnóstico reciente de SSp, y una edad media al diagnóstico de 54 años, se recogieron los datos clínicos y se les realizó TACAR y PFR. La EPI se detectó en el 19.82% de los pacientes (87.88% mujeres). Los pacientes con EPI eran de más edad y presentaron niveles más elevados de VSG y PCR y mayor frecuencia de anti-RNP y

ACA. La EPI ocurrió en el 21.21% de los pacientes previa al diagnóstico de SSp, durante la enfermedad en el 19.70% y tras el diagnóstico en el 59.09%. Los síntomas incluían tos seca, esputos, opresión torácica, disnea, fiebre e infecciones respiratorias de repetición. 24 pacientes asintomáticos presentaron alteraciones en el TACAR y en las PFR. Tenían además una mayor prevalencia de afectación mucocutánea y hematológica. Sin embargo, la afectación renal fue la menos prevalente. Todos los pacientes habían recibido prednisona y/o IS. Los hallazgos en el TACAR incluyeron: opacidades en vidrio deslustrado, irregularidades en la pleura, líneas septales y subpleurales, alteraciones en panal de abeja y quistes subpleurales. Las alteraciones intersticiales inespecíficas fueron el patrón dominante en el TACAR. En

cuanto a las PFR, la afectación de la capacidad de difusión fue la manifestación predominante y la complicación más severa fue la afectación del DLCO. La prevalencia de EPI fue del 19.82% y los mayores factores predictivos fueron la tos seca, la opresión torácica y el fenómeno de Raynaud (lo que podría hablar de que un proceso isquémico podría jugar un papel en el comienzo de la afectación pulmonar). La prevalencia de EPI asociada a SSp en Asia fue mayor que en Europa, lo que sugiere diferencias en la patogénesis según las características étnicas y geográficas. En algunos estudios se ha detectado que la incidencia acumulada de EPI fue de un 10% tras el primer año del diagnóstico de SSp con un incremento del 20% en los 5 años posteriores. Muchas veces el diagnóstico de EPI precede al de SSp.

Comentarios

Existe controversia sobre si se debe estudiar de forma sistemática la afectación pulmonar en los pacientes con SSp. Se ha detectado una mayor prevalencia de micronódulos-nódulos en la TACAR, lo que podría deberse a la alta sensibilidad de la prueba, pero habría que tenerlo a tener en cuenta debido a que los pacientes con SSp con múltiples nódulos pulmonares tienen un riesgo incrementado de linfoma. Los pacientes con SSp y Raynaud y/o tos seca requieren una monitorización de los parámetros de función pulmonar (TACAR y PFR), pero se desconoce si una terapia más intensiva en estos pacientes evitaría la progresión de EPI o su desarrollo. Se necesitan más estudios para estandarización del seguimiento en estos pacientes.

NEFROLOGÍA



Adoración Martín Gómez¹

Ana Ávila Bernabéu²

María del Mar Castilla Castellano³

¹ Servicio de Nefrología.

Hospital de Poniente. El Ejido Almería

² Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

³ Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga

Y SEGUIMOS CON LA PLASMAFÉRESIS EN LA VAA....

J Am Soc Nephrol 33: 628–637, 2022. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2021060771>.

En este estudio se analiza el efecto que tiene la histología renal en el resultado del tratamiento con recambio plasmático (PLEX) en pacientes con vasculitis asociadas a ANCA (VAA). Se intenta discernir si la histología al diagnóstico puede predecir la función renal a medio plazo, e identificar que pacientes se beneficiarían de PLEX.

MÉTODOS: Estudio retrospectivo en 31 centros franceses de pacientes con VAA (poliangetis microscópica, granulomatosis con poliangetis o vasculitis limitada al riñón), diagnosticados entre 1 mayo de 2004 y 30 de Nov de 2019, y que se hubieran sometido a una biopsia renal al diagnóstico. Se excluyó a los que se biopsiaron a posteriori. Se les clasificó en función de si recibieron PLEX (n=188) o no (n=237). Se emplearon dos clasificaciones histológicas para evaluar los resultados de la biopsia renal, la clasificación de Berden (formas

focal, crescentérica, mixta y esclerótica) y el score Brix (que distingue riesgo bajo, medio o alto, empleando el porcentaje de glomerulos normales, la atrofia tubular y fibrosis intersticial junto a TFGe basal).

El objetivo primario del estudio fue analizar la mortalidad y/o la ERT a los 12 m. Los objetivos secundarios fueron el nº de pacientes con FGe >30 ml/min 1,73 m², los cambios absolutos en FGe y el nº de pacientes con FGe >15 al mes 12. Evalúan el efecto de PLEX sobre los parámetros previos (Average Treatment Effect). E

intentan averiguar si PLEX puede beneficiar a algún subgrupo concreto de pacientes.

RESULTADOS: Se incluyó a 425 pacientes. 188 recibieron PLEX y 237 no (controles). La media de sesiones de PLEX en el grupo que las recibió fue de 6,962. La clasificación histológica se obtuvo en 420 pacientes. La clase histológica en el grupo PLEX frente al control fue: crescentérica 39% vs 19%; mixta 21 vs 27%; esclerótica 21 vs 33%. La mediana del score Brix fue superior en el grupo PLEX (7 vs 5). Antes de ajustar, al realizar un análisis bruto, la tasa de pacientes libres de TSR y vivos fue inferior en el grupo PLEX que en el control (72 vs 82%). El % de pacientes con FGe >30 a 12 m fue también menor en el grupo PLEX (46 vs 55%). Por tanto, PLEX no se asoció con una disminución de la necesidad de TSR o muerte a los 12 m (RR, 1.50; 95% CI, 1.05 to 2.14). Sin embargo, la ganancia de FG fue mayor en el grupo PLEX (diferencia ajustada de la media, 1.35; 95% CI, 1.09 to 1.67), así como el % de pacientes con FGe >15 a los 12 m (53 vs 39%). Tras ajustar, PLEX tendió a reducir mortalidad o ERT a M12, pero no alcanzó significación estadística. En el análisis doble robusto, la mortalidad o ERT a los 12 m fue del 20% en el grupo PLEX vs 26.2% en el grupo control (RR, 0.77; 95% CI, 0.47 to 1.25). En el estudio se desarrolla un modelo predictivo que predice el efecto medio del tratamiento (ATE) para un individuo dependiendo de las covariables. Usando este modelo, 223 pacientes tuvieron predicción de mejor resultado con PLEX, y 177 de ellos (42% de la población completa) tuvo 0.5% de incremento de la probabilidad de permanecer vivos y libres de TSR al mes 12 con PLEX comparado con no PLEX. La diferencia de riesgo de muerte o ERT al mes 12 fue significativamente inferior con PLEX en el grupo al que se le recomienda (215.9%; 95% CI, 229.4 to 22.5) frente al grupo en el que no se recomienda (24.8%; 95% CI, 214.9 to 5.3). La PAM y positividad ANCA, mayor creatinina, tra-

tamiento con CyC, la necesidad de TSR y de soporte ventilatorio fueron más frecuentes en el grupo en el que se recomendó PLEX. Lo mismo ocurre con las clases histológicas: más crescentéricas y escleróticas de Berden, y mayor puntuación en el score Brix en el grupo de PLEX recomendado (9 vs 4 en el grupo de PLEX no recomendado). En base a esto, los autores establecen un sencillo score para identificar que pacientes se podrían beneficiar de PLEX. Se indican los efectos de tratamiento a distintos umbrales de score. Usando el score SIN datos de bx renal, la recomendación de PLEX para los que puntúan más de dos tiene S 71,2% y E 90,7%. Usándolo CON la biopsia renal, la S y E alcanzan 83 y 96% respectivamente. El efecto medio del tratamiento (ATE) de PLEX para aquellos en los que se recomienda refleja una reducción del riesgo absoluto de muerte o dependencia de TSR al M12 en 24,6%.

DISCUSIÓN: La base para emplear PLEX en VAA se fundamenta en que eliminamos los ANCA que han mostrado ser patogénicos en modelos animales, por lo que eliminarlos junto a otras moléculas proinflamatorias mejoraría el pronóstico del paciente mientras que hace efecto el tratamiento inmunosupresor. Durante décadas, el RP se ha empleado dependiendo de la gravedad del daño renal. Recientemente, el estudio PEXIVAS no ha encontrado que PLEX consiga una reducción de muerte o fallo renal en pacientes con VAA (28,4% en grupo PLEX vs 31% en control; HR con PLEX 0.86; 95% CI, 0.65 to 1.13). Al censurar los datos a 1 año, PLEX tendía a menor incidencia de muerte o fallo renal, pero no estadísticamente significativa (HR con PLEX, 0.77; 95% CI, 0.56 to 1.06). Más aún, no hubo beneficio de PLEX sobre el end point primario en ninguno de los subgrupos analizados. En este estudio no fue necesaria la biopsia renal, lo que limita la interpretación de resultados ya que no conocemos el daño crónico previo, que puede ser fun-

damental para establecer el pronóstico y la posibilidad de mejora de función renal durante el tto de inducción.

En el estudio de Nezam se presenta una estrategia de tratamiento basada en la histología para identificar mejor a los pacientes que se beneficiarán de PLEX, independientemente de la Crs. En él los grupos de estudio no eran homogéneos porque los que tenían mayor afectación renal recibían con más probabilidad RP. Esto hizo que se empleara un propensity score para soslayar este hecho. Sus resultados muestran que PLEX no se asoció a mejor resultado cuando miramos a la población global, pero hay determinados pacientes que pueden beneficiarse. Los autores han construido un modelo que permitió identificar 177 pacientes (42% de la serie) que se beneficiarían de recibir PLEX (definido como una ganancia de probabilidad >5% de estar vivos o libres de TSR a los 12) respecto a si no lo recibiesen. Establecen también un score para identificar a los pacientes que se beneficiarían de PLEX, con S y E que mejoran al incluir datos histológicos. PLEX no se asocia a mejor resultado en formas escleróticas (discutido). En pacientes en los que se recomienda PLEX, el efecto medio del tratamiento (ATE) de PLEX supuso una reducción absoluta del riesgo de muerte/ERT del 24,6%. Es importante recalcar que solo 62% de los pacientes en los que se recomendaba PLEX lo recibieron, y un 32% de los pacientes en los que no se recomendaba lo recibieron. Esto habla de la necesidad de aclarar el papel exacto de PLEX.

La utilización del score no se ha validado en la práctica clínica, por lo que no se puede emplear pero sería interesante ver su validez en otras cohortes para seleccionar a candidatos a recibir PLEX.

Entre las limitaciones del estudio está su carácter retrospectivo, pero los pocos datos que se pierden en el estudio lo hacen más robusto. No se ha analizado el empleo de

corticoides en estos pacientes, aunque se trataron de forma bastante homogénea siguiendo las guías francesas. No se ha realizado una evaluación centralizada de bx renales, y algunos hallazgos en las bx no se han valorado.

Pese a estas limitaciones, el estudio apoya el empleo de un score que integre características basales de los enfermos junto a hallazgos histopatológicos para identificar mejor a los que pueden beneficiarse de plasmaféresis.

Comentarios

Este estudio muestra cómo, pese a los resultados demoledores del Pexivas, que parecía relegar definitivamente las plasmaféresis en el tratamiento de las VAA, no existe acuerdo unánime en la comunidad médica. Se han seguido publicando estudios que intentan encontrar cuáles son los pacientes que se van a beneficiar del PLEX. Una vez más se pone de manifiesto que no sirve el “Café para todos” y debemos continuar haciendo esfuerzos para individualizar y encontrar el tratamiento que mejor se adapte a cada paciente y en cada momento.

IMLIFIDASA: UN TRATAMIENTO NUEVO Y PROMETEDOR PARA LA ENFERMEDAD POR AC ANTI MEMBRANA BASAL GLOMERULAR

Fredrik Uhlin, Wladimir Szpirt, Andreas Kronbichler, et al. *JASN* 33: 829–838, 2022. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2021111460>

Los pacientes con enfermedad por anticuerpos anti membrana basal glomerular (Ac anti MBG) y fracaso renal grave, tienen una supervivencia renal muy pobre. La mayoría no recuperan la función renal y quedan en diálisis a pesar de un tratamiento agresivo con plasmaféresis diaria, bolos de corticoides y ciclofosfamida. Los Ac anti MBG

están dirigidos contra el colágeno tipo IV y tiene poder patógeno en sí mismos. La piedra angular del tratamiento es la eliminación rápida de los autoanticuerpos patógenos. Imlifidasa, es una enzima degradante de IgG del *Streptococcus pyogenes*, provoca una rápida escisión de todas las IgG circulantes. Está autorizada en Europa para el tratamiento de desensibilización de pacientes hiperinmunizados que se han sometido a un trasplante de riñón. La escisión in vivo de IgG por una endopeptidasa es una estrategia nueva para el tratamiento de la enfermedad por Ac anti-MBG.

Se realizó un estudio en Fase 2a (EudraCT 2016–004082–39) en 17 hospitales en cinco países europeos, de 2017 a 2020. Se administró una dosis única de 0,25 mg/kg de imlifidasa a 15 adultos con anticuerpos anti-GBM circulantes y un FGe <15 ml/min por 1,73 m². Todos recibieron tratamiento estándar con ciclofosfamida y corticosteroides, plasmaféresis solo si tras 36 h de la infusión de imlifidasa habían aumentado los títulos de anti-MBG. Los objetivos primarios fueron la seguridad y la independencia de diálisis a los 6 meses.

En el momento de la inclusión, diez pacientes necesitaban diálisis y los otros cinco tenían un Filtrado Glomerular entre 7 y 14 ml/min por 1,73 m². Seis también tenían ANCA+. Seis horas después de la infusión de imlifidasa, todos los pacientes tenían niveles de anticuerpos anti-GBM por debajo del rango de referencia. Tras la infusión de imlifidasa se reinició la Plasmaféresis en 11 pacientes, en 10 de ellos por rebote de los títulos de Ac. Quizá una dosis inicial mayor o, la dosificación repetida, podría haber conseguido un resultado aún mejor.

A los 6 meses el 67% de los pacientes (10 de 15) no necesitaban diálisis. Esto es significativamente mejor comparado con una cohorte histórica donde sólo el 18% de pacientes (9 de 50) no necesitaban diálisis. El tratamiento con imlifidasa condujo a una rápida disminu-

ción de anticuerpos anti-MBG en todos los pacientes. La Plasmaféresis es menos efectiva en la eliminación de IgG, pero sin un grupo de control, no se puede asegurar que el resultado favorable sea un efecto directo de la imlifidasa. Al administrar imlifidasa, no hubo reacciones a la infusión, ni efectos adversos graves relacionados con el fármaco.

Comentarios

Este novedoso enfoque también puede resultar beneficioso en otras enfermedades en las que Autoanticuerpos IgG causen daños potencialmente mortales.

¿NOS SIRVE LA RE-BIOPSIA RENAL EN LAS VASCULITIS ANCA PARA MODIFICAR EL TRATAMIENTO?

Chapman GB, Farrar TE, Chapman FA et al. *Rheumatology* 2022;61:1966–1974

La rebiopsia renal está tomando cada vez más importancia en enfermedades renales crónicas, tanto para valorar el pronóstico como la actitud terapéutica. En vasculitis ANCA hay escasas publicaciones al respecto y es un tema controvertido en foros de expertos.

En este trabajo analizaron retrospectivamente a 57 pacientes a los que realizaron 59 rebiopsias renales para valorar la respuesta histológica tras el tratamiento de inducción, en 130 días (110-170) tras la primera biopsia. No seguían un protocolo común sino a criterio del clínico, pero todos los pacientes procedían de un mismo centro de nefrología en Edimburgo. La remisión clínica se definió como BVAS =0 durante al menos 2 meses con prednisona < 7.5mg/día, y la actividad histológica por la presencia de necrosis fibrinoide y/o semilunas celulares.

La edad media fue de 60 años (51% varones), 46% anti-MPO, 43% anti-PR3. La creatinina basal era de 2.53 mg/dl (FGe 26 ml/min/1.73).

El tratamiento de inducción consistió en 3 meses de Ciclofosfamida (81%), Rituximab (34%), corticoides (100%) y plasmaféresis (47%).

En 24/57 pacientes (41%), el clínico sospechaba enfermedad activa, confirmándose sólo en 10/24 (42%); en 12/24 (50%) no había ninguna lesión activa y en 2/24 (8%) se objetivaron otras lesiones (GN membranosa y toxicidad por fármacos). En 35/59 casos, el clínico sospechaba enfermedad inactiva por presentar remisión clínica, confirmándose también histológica en el 97% de los casos (34/35). La rebiopsia resultó en cambio de tratamiento en el 75% de la muestra total.

Al comparar datos clínicos con histológicos, la creatinina, FGe, proteinuria y hemoglobina fueron significativamente diferentes en los pacientes que presentaron enfermedad activa a inactiva en la rebiopsia, no así con la VSG, PCR, título ANCA. La hematuria tampoco se relacionó con actividad en la rebiopsia, (60% de los pacientes con enfermedad activa no presentaba hematuria mientras que sí presen-

taba algún grado el 59% de los que no tenían enfermedad activa).

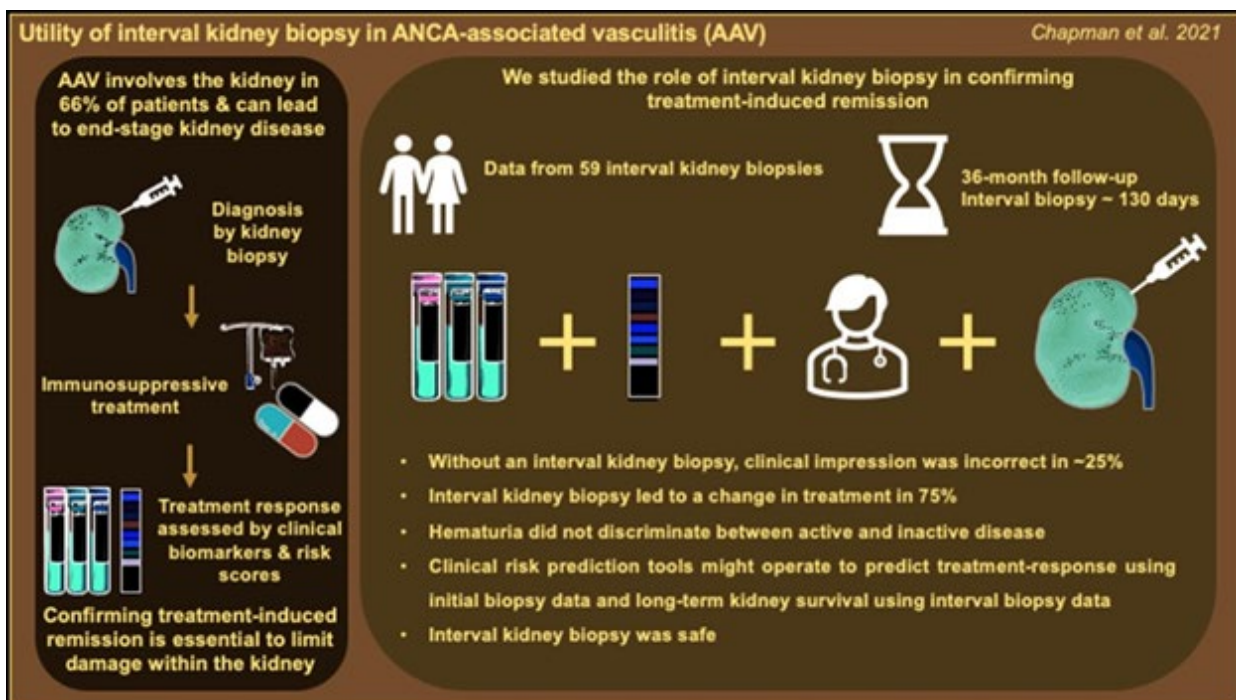
La evolución a los 36 meses fue a ERCA en 7 pacientes y a exitus en 6. Calcularon la escala de riesgo de Berden y Brix en las rebiopsias comparados con la primera biopsia para la variable FGe. Sin datos muy robustos y por confirmar, no hubo diferencias significativas salvo en el grupo de alto riesgo de Brix.

En términos de seguridad, no hubo ningún efecto considerado mayor/grave.

La biopsia renal es una técnica invasiva para la que nos debemos plantear el beneficio/riesgo según la casuística de complicaciones que experimente cada centro. Pero hasta no disponer de biomarcadores no invasivos para valorar respuestas a tratamientos, cada vez son más los Clínicos que se sirven de datos histológicos de repetición para guiar la terapia inmunosupresora no exenta de riesgos, tampoco. Llama la atención como la Hematuria está perdiendo valor en la monitorización de la actividad tanto en pacientes con vasculitis ANCA como en lúpicos.

Comentarios

Este trabajo, y otros similares, animan a rebiopsiar a nuestros pacientes al final de la inducción, sobretodo, a aquellos en los que sospechemos la no remisión. En pacientes en remisión según criterio usado en este trabajo (BVAS), parece puede animar a descender inmunosupresión sin necesidad de re-biopsia, pero, por favor, tengamos en cuenta que no hay estudios con grupo control sobre la variable principal renal que es la supervivencia, a medio ni largo plazo. Es difícil tomar decisiones al respecto dada la escasez de trabajos. Es más, si alguien al leer esto cree que es contrario a lo que se nos anima recientemente que es a prolongar la inmunosupresión de mantenimiento a 36 o más meses cuando administramos rituximab, ¡jojo!, este trabajo habla de modificar el tratamiento al final de la inducción y no de prolongar el de mantenimiento (en ese caso, se hablaría de rebiopsia a los 24-36 meses). No no son trabajos comparables ni tampoco excluyentes.



ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS



Juan González Moreno
Inés Losada López

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

AMILOIDOSIS SECUNDARIA EN SÍNDROMES PERIÓDICOS ASOCIADOS A CRIOPIRINA

Rodrigues et al. *Rheumatology* 2022,
Mar 9.

Dentro de los síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS), la amiloidosis AA es una complicación definitoria del síndrome de Muckle-Wells (MWS), pero puede ocurrir en cualquier subtipo de CAPS (síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío, o FCAS, y síndrome crónico infantil neurológico cutáneo articular, o CINCA), y puede conllevar al fracaso renal y la muerte. En la cohorte más importante de CAPS, la publicada por el registro Eurofever en 2014, un 4% de los pacientes presentaron amiloidosis AA.

En este trabajo, un grupo francés analiza los casos de amiloidosis AA asociada a CAPS en el registro francés de enfermedades autoinflamatorias, para describir los casos hallados y compararlos con los descritos en la literatura desde 1947 hasta junio 2021.

Este grupo aporta 23 pacientes con amiloidosis AA comprobada por biopsia: 19 MWS, 3 síndrome frontera CINCA/MWS y 1 FCAS. Por otro lado recogen 63 pacientes de la literatura, compuestos por 43 MWS, 12 síndrome frontera CINCA/MWS y 8 FCAS. De éstos, 50 (79%) son confirmados por biopsia y el resto son casos probables.

De los 86 pacientes descritos, destacar que la edad mediana al diagnóstico de la amiloidosis AA fue de 39 años (rango 17-73), con una mediana de edad al inicio de los síntomas de CAPS de 8,5 años. Se incluyeron, además, 3 pacientes sin ningún síntoma de CAPS previo al diagnóstico de la amiloidosis. La mayor parte de las biopsias (96%) que confirmaron la amiloidosis fueron renales. Destacan, en los datos de mortalidad, que ésta fue de 73% en los pacientes diagnosticados antes de 2006, sin encontrar fallecimientos en los diagnosticados posteriormente. Desde 2006 el 33% de la cohorte ha sido tratada con inhibidores de la IL-1, con buena respuesta tanto a nivel de la inflamación sistémica (reducciones de PCR en torno a 91% y del SAA del 85%), como a nivel renal (reducción de la proteinuria del 63%). Finalmente, destacar que se secuenció el gen NLRP3 en 60 pacientes (73%), incluyendo tres mutaciones somáticas, encontrando principalmente las mutaciones R260W (36 o 60%), T348M (7) y A439V (5).

Comentarios

En este trabajo la prevalencia estimada de amiloidosis AA en algo mayor que la publicada previamente (10% vs. 4%). No hay descrito ningún caso de CINCA complicado con amiloidosis, probablemente por la alta mortalidad precoz previa al inicio de uso de inhibidores de la IL-1. Remarcar que incluso en el

FCAS, habitualmente de curso más indolente, se pueden dar casos de amiloidosis AA por lo que es importante controlar la posible inflamación subclínica en analogía a otras enfermedades autoinflamatorias. Por otro lado, destacar que el 57% de los pacientes con amiloidosis AA tienen antecedentes familiares, suponiendo un factor de riesgo. La mutación R260W, claramente sobrerrepresentada en el grupo con amiloidosis (60% vs. 25% de los pacientes incluidos en el registro Eurofever), parece ser una de las variantes que se puedan asociar a mayor riesgo de esta complicación. Finalmente comentar que no hay ningún deceso entre los pacientes tratados con anti IL-1, por lo que esta terapia parece útil para prevenir la amiloidosis AA.

ESPECTRO DEL DÉFICIT DE ADENOSINDEAMINASA 2: ESTUDIO OBSERVACIONAL DE 60 PACIENTES

Karyl S Barron, Ivona Aksentijevich,
Natalie T Deutch. *Front Immunol*
2022 Jan 10;12:811473. doi: 10.3389/
fimmu.2021.811473.

El déficit de adenosindeaminasa 2 (DADA2) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva. Su diagnóstico es cada vez más frecuente y se estima en la actualidad una prevalencia de 1 por cada 222.000 in-

dividuos. Se debe de considerar en pacientes con fiebre de inicio precoz, erupción cutánea, ictus, citopenias no explicadas o alteraciones inmunológicas, incluso en ausencia de historia familiar. El conocimiento de la enfermedad es crucial para poder diagnosticarla, por lo que es importante hacer difusión de los posibles síntomas entre los especialistas que potencialmente estén a cargo de pacientes de este tipo. Para el diagnóstico es recomendable la realización del estudio genético y de los niveles de DADA2.

En este artículo se realiza un estudio longitudinal en el que se incluyen 60 pacientes. El objetivo es describir las características del DADA2.

Las manifestaciones clínicas se distribuyen en 3 grandes grupos (vasculitis, alteraciones hematológicas y alteraciones inmunológicas), así como manifestaciones generales. Entre estas últimas más de la mitad de los pacientes desarrollaron fiebre en el seguimiento (57%), 50% hepatomegalia y 53% esplenomegalia. Con respecto a las manifestaciones vasculíticas, el 90% presentó

afectación cutánea, siendo las más frecuentes la lúvido racemosa y los nódulos de poliarteritis nudosa. La afectación vascular a nivel del sistema nervioso central se observó en forma de ictus isquémico en un 43% de los casos y en 41% en forma de ictus hemorrágico, en varias ocasiones siendo estos episodios de repetición. En relación con las alteraciones hematológicas/inmunológicas un 66% de los pacientes presentó deficiencias en las inmunoglobulinas, un 80% alteraciones en el fenotipo de los linfocitos y un 48 citopenias. En los análisis se observó frecuentemente elevación de reactantes de fase aguda.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les ofreció tratamiento con anti-TNF, siendo reclinada por 3. A destacar principalmente su eficacia en relación con la disminución de la incidencia de ictus, así como en la reducción de los reactantes de fase aguda. La mejoría en la inflamación a nivel cutáneo no fue tan notable y no mejoró prácticamente nada la afectación vascular periférica. La respuesta a las alteraciones hematológicas e inmu-

nológicas fue variable. A 6 pacientes además se les realizó trasplante de progenitores hematopoyéticos no exentos de complicaciones (rechazo, infecciones).

Es importante recalcar que aunque los pacientes con DADA2 tengan la enfermedad inflamatoria bajo control el seguimiento estrecho es crucial, dado que la presentación fenotípica va cambiando con el tiempo y la aparición de nuevos síntomas puede no estar controlada con el tratamiento.

Comentarios

Se trata de un estudio descriptivo con las limitaciones que conllevan, sin embargo se trata de una información de gran valor, dado que se incluyen datos sobre una muestra amplia de pacientes.

Es de gran importancia dar a conocer la enfermedad y seguir investigando sobre el mecanismo molecular del DADA2 de cara a poder entender mejor los factores que influyen en la variabilidad clínica y así poder predecir la evolución de la enfermedad e individualizar los tratamientos.

DERMATOLOGÍA



David Moyano Bueno
Francisco De la Torre Gomar
Ricardo Ruiz Villaverde

Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

RECOMENDACIONES ACTUALES EN EL TRATAMIENTO DE LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO DURANTE EL EMBARAZO

Kirchner A, Riegert M, Lake E. *Cutis*. 2022 Feb;109 (2):90-E1. doi: 10.12788/cutis.0450. PMID: 35659805.

El lupus eritematoso cutáneo (LEC) es una enfermedad autoinmune heterogénea que incluye al LEC agudo, LEC subagudo, LEC crónico, LEC intermitente, lupus tumidus y lupus profundus. El tratamiento del LEC es similar al de otras enfermedades autoinmu-

nes, basándose la mayoría de las opciones en tratamientos inmunodepresores. Muchos de estos tratamientos son teratogénicos.

En este artículo los autores analizan los tratamientos más utilizados en LEC de acuerdo a la evidencia disponible en embarazo y

su clasificación según la FDA. En él, recomiendan considerar el uso de medicación tópica (corticoides e inhibidores de calcineurina) previamente al inicio de tratamiento sistémicos, cuando sea posible. Esto es debido a su escasa absorción sistémica, no habiéndose encontrado correlación entre el uso de corticoide tópico y el crecimiento fetal. En caso de requerir tratamiento con fármacos sistémicos, los autores nos proponen valorar como primera línea el tratamiento con hidroxicloroquina como mantenimiento [(Categoría C FDA), no se ha demostrado asociación entre la medicación y efectos adversos fetales] y corticoides sistémicos (Categoría B FDA) en brotes (recomendando por su mayor perfil de seguridad en gestación prednisona, cortisona e hidrocortisona). De segunda línea, proponen emplear dapsona [(Categoría C FDA), recomendando administración de ácido fólico 5 mg al día una vez se inicie el tratamiento] e inmunoglobulinas intravenosas. De tercera línea, plantean rituximab [(Categoría C FDA), sugiriendo algunos estudios evitarlo a ser posible en el tercer trimestre del embarazo].

Están contraindicados durante el embarazo fármacos de frecuente uso en esta entidad como los retinoides orales, el micofenolato de mofetilo, la talidomida o el metotrexato

Comentarios

Debido a que el LEC afecta predominantemente a mujeres en edad fértil, es importante conocer los tratamientos disponibles para mujeres en estado gestacional o que se encuentren planificando embarazo. Este artículo revisa toda la evidencia disponible acerca del tratamiento de LEC en gestación y nos los estratifica en líneas de tratamiento en base su seguridad y eficacia en esta entidad.

EFGARTIGIMOD, PROMETEDOR TRATAMIENTO EN PÉNFIGO VULGAR Y PÉNFIGO FOLIÁCEO

Goebeler M, Bata-Csörgő Z, De Simone C, et al. *British Journal of Dermatology*. 2022;186(3):429–39.

El pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo son enfermedades autoinmunes potencialmente mortales desencadenadas por autoanticuerpos IgG contra las desmogleínas presentes en mucosas y epidermis. En ellos no disponemos de muchas alternativas terapéuticas que nos permitan una remisión temprana, sostenida y con una menor dependencia de tratamiento corticoideo.

El efgartigimod es un fragmento Fc modificado derivado de la IgG1 humana y modificado genéticamente para aumentar su afinidad por el receptor Fc neonatal (FcN). El FcN mantiene niveles constantes de IgG y albúmina en el suero reciclando estos ligandos tras su captación por las células endoteliales. El efgartigimod se une al sitio de unión de la IgG del FcRn, produciendo así una depleción progresiva de los niveles de IgG circulantes sin afectar a los niveles de albúmina u otras inmunoglobulinas.

Previamente, efgartigimod ha demostrado un descenso temprano de todas las subclases de IgG en voluntarios sanos, miastenia gravis y trombocitopenia autoinmune. En vista de estos hallazgos, los autores realizaron un estudio de fase II en el participaron 34 pacientes con pénfigo vulgar o foliáceo leve-moderado. Éstos, recibieron efgartigimod en dosis variable de 10-25 mg/Kg en monoterapia o en combinación con prednisona a dosis bajas.

Los efectos adversos publicados fueron leves, siendo los más frecuentes nasofaringitis, diarrea y dolor de cabeza. Se observó una importante disminución de los autoanticuerpos IgG totales y

antidesmogleína en suero, que se correlacionó con la mejora de las puntuaciones del Índice de Área de Enfermedad del Pénfigo. El efgartigimod, en monoterapia o combinado con prednisona, demostró un control temprano de la enfermedad en 28 de 31 (90%) pacientes después de una mediana de 17 días. El tratamiento optimizado y prolongado con efgartigimod en combinación con una dosis mediana de prednisona de 0-26 mg/Kg condujo a la remisión clínica completa en 14 de 22 (64%) pacientes en un plazo de 2-41 semanas.

Comentarios

Este estudio nos muestra una próxima alternativa terapéutica muy a tener en cuenta en el tratamiento del pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo, dos entidades que en muchas ocasiones constituyen un reto terapéutico. Según estos datos, se trataría de un fármaco eficaz en el que podríamos destacar su rapidez y su buen perfil de seguridad. No obstante, serán necesarios futuros estudios para conocer los verdaderos datos de eficacia y perfil de seguridad de este prometedor fármaco.

TRATAMIENTO DE VASCULOPATÍA LIVEDOIDE CON BARICITINIB

Song X, Tu P. *JAMA Dermatology*. 2022 May 1;158(5):587–9.

La vasculopatía livedoide (VL) es una enfermedad vascular poco frecuente que se caracteriza por eritema, púrpura y úlceras dolorosas con un patrón reticular en las extremidades inferiores, especialmente en el tobillo. La atrofia blanca se produce después de la curación de las úlceras. Se manifiesta en forma de cicatrices blancas pequeñas, estrelladas y reticuladas. Aunque la causa exacta de la LV sigue siendo des-

conocida, es probable que estado de hipercoagulabilidad y el daño de las células endoteliales estén implicados en su patogenia.

Se trata de una patología de tratamiento complejo, en la que fármacos que estimulan la actividad fibrinolítica endógena, la anticoagulación, la actividad antiplaquetaria y la inmunosupresión han mostrado resultados favorables en algunos casos.

Los autores de este artículo presentan 3 casos de VL resistentes a tratamiento convencional (prednisona, anticoagulantes, antiagregantes y antiinflamatorios) que mostraron una marcada mejoría tras tratamiento con baricitinib a dosis de 2 mg al día. El tiempo en conseguirla fue variable, siendo

de 1 mes, 2 meses y 6 meses respectivamente. No se registraron efectos adversos en ninguno de los pacientes del artículo.

La vía de la Janus quinasa (JAK)/transductor de señales y activador de la transcripción desempeña un papel fundamental en la regulación del sistema inmunitario. Los inhibidores de JAK son eficaces en el tratamiento de enfermedades de base autoinmunitaria como la alopecia areata, la dermatitis atópica, el penfigoide de mucosas o el lupus eritematoso. El aumento en la señalización de JAK afecta de manera considerable a la inflamación, la coagulación y la trombosis. Esto explicaría el papel de los inhibidores de JAK, y concretamente del

Baricitinib (al tratarse de un inhibidor selectivo JAK1 y JAK2) en el tratamiento de la VL.

Comentarios

Este estudio nos propone una nueva vía de abordaje terapéutico en una patología compleja y, en muchas ocasiones, refractaria a tratamiento con la vasculopatía livedoide. Así, un fármaco en el que se tiene experiencia de uso en patologías autoinmunes como el baricitinib presenta como una alternativa terapéutica eficaz y con buen perfil de seguridad en estos pacientes. Serán necesarios, no obstante, estudios que nos aporten datos del verdadero potencial de este fármaco en el tratamiento de la vasculopatía livedoide.

INMUNOLOGÍA



Laura Cabo Zabala
Esther Carrasco Pardo
Francisco Javier Muñoz Vico

Servicio de Inmunología.
Hospital Torrecárdenas. Almería

ANOMALÍAS DE LAS CÉLULAS T EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: NUEVAS PERSPECTIVAS EN PATOGENIA Y ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Li H et al. J Autoimm 2022; 102870

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por pérdida de la tolerancia inmune y una producción mantenida de autoanticuerpos. Las células T contribuyen decisivamente a la respuesta inflamatoria en LES mediante la producción de mediadores.

En pacientes con LES se detectan múltiples anomalías, tanto numéricas como funcionales, en diferentes subpoblaciones T. Los linfocitos T cooperadores (Th-CD4+) son los impulsores de la producción de anticuerpos. En conjunto producen un exceso de IL-17 e insuficiente IL-2 y TGFβ, por lo que las células T reguladoras (Tregs) no funcionan apropiadamente para limitar la inflamación. Los Th17 están incrementados gracias al aumento en los niveles tisulares de IL-6 e IL-23, y contribuyen especialmente a la nefritis lúpica; de hecho, el desequilibrio entre Th17 y Tregs es

un parámetro clave de actividad del LES. Por otra parte, el número de T cooperadoras foliculares (Tfh), esenciales en la producción de una respuesta madura de anticuerpos, correlaciona con actividad de la enfermedad. Además se ha descrito un nuevo tipo de linfocito Th, el Th10, que colabora con los linfocitos B mediante IL-10 y succinato sin producir IL-21.

Por su lado, los linfocitos CD8+ muestran una actividad citolítica reducida, lo que explica las elevadas tasas de infección en LES. Son las células predominantes en nefritis lúpica avanzada y su acúmulo

correlaciona con la actividad de la enfermedad. Además muchas de ellas pierden la expresión de CD8 y adquieren el fenotipo doble negativo (DN) CD3+ CD4- CD8- IL-17+. Este tipo celular, que en sujetos sanos representan una porción muy pequeña de células T, están muy expandidas en pacientes LES, parcialmente debido a un incremento en IL-23 y reducción de TGF β en el medio. Los mecanismos de activación de las células T también están afectados: se incrementa la degradación de CD3 ζ , lo que provoca una reestructuración de las vías de señalización intracelular que da lugar a un incremento en la expresión CD40L, molécula responsable de una activación T sostenida.

Las células T en LES muestran perfiles metabólicos alterados y fenotipos activados crónicamente: una señalización por calcio regulada al alza, actividad del ciclo de ácido tricarboxílico aumentada y una mayor dependencia de la Fosforilación oxidativa, asociados a defectos mitocondriales, estrés oxidativo y alteraciones en la señalización por TCR. Todas estas alteraciones responden a adaptaciones al microambiente tisular. Por su parte, el incremento de expresión de CD38 en las células CD8+, se asocia a menor actividad glucolítica y por tanto a menor función. Además la expansión de las células T DN parece depender en gran medida de mTOR, cuya actividad está incrementada en LES.

Comentarios

Como se describe en este artículo, en la patogenia del LES, conocido clínicamente por la respuesta inmune humoral que le acompaña, participa de forma decisiva la serie T. Las alteraciones descritas en esta serie hacen surgir nuevas dianas terapéuticas que pueden ser explotadas. Así, IL-2 a bajas dosis puede regular al alza los Tregs. Anticuerpos dirigidos contra el eje IL-23/IL-17 y varios inhibidores JAK/STAT pueden inhibir Tfh y DN. Anticuerpos anti receptor de interferón, inhibidores de calcineurina o

inhibidores de proteín-kinasas son el objetivo de otros tantos ensayos clínicos. La inhibición simultánea de dos dianas no solapantes podría mejorar la eficacia de estos fármacos.

Otros estrategias se han encaminado a interferir con rutas metabólicas que en LES fomentan un estado inflamatorio, tales como glucólisis (mediante glucocorticoides o 2-deoxi-glucosa), metabolismo mitocondrial (metformina), glutaminólisis y metabolismo lipídico.

Hay que tener en cuenta la variabilidad clínica en LES, paralela a la heterogeneidad molecular y metabólica que muestran estos enfermos. Por tanto será necesario, en los ensayos clínicos con nuevas terapias, estratificar cuidadosamente los pacientes, aplicando los principios de la medicina personalizada.

INTENSA RESPUESTA INMUNE T TRAS VACUNACIÓN FRENTE AL COVID19 EN PERSONAS TRATADAS CON BELIMUMAB Y RITUXIMAB

Fabris M, et al. *J Autoimm* 2022; 129:102827

Los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas son más vulnerables a infecciones y les hacen más propensos a desarrollar un COVID-19 más grave, por lo que estuvieron entre los primeros candidatos a recibir la vacuna frente al SARS-CoV-2. Sin embargo, las terapias inmunosupresoras pueden afectar a la respuesta vacunal, por lo que las guías clínicas recomiendan tiempos precisos para la suspensión de las mismas antes de la vacunación. Estudios previos muestran que los pacientes que reciben terapias anti-CD20 (como el rituximab-RTX) no desarrollan una respuesta vacunal humoral adecuada, sobre todo si la depleción B es total; no ocurre así con el Belimumab (BEL) que sí induce una

respuesta suficiente. Sin embargo, hay muy poca información sobre la eficacia de la vacunación en la respuesta T en pacientes tratados con BEL y en los tratados con RTX durante los 5 meses anteriores a la vacunación.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la respuesta B y T a la vacunación mRNA frente a SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas en tratamiento previo o continuo con rituximab (RTX) y belimumab (BEL). Para ello, se vacunaron con dos dosis de vacuna mRNA, de acuerdo con las guías clínicas vigentes, a 17 pacientes consecutivos en tratamiento con BEL, 11 con RTX, y 13 controles emparejados por edad y sexo, todos ellos sin anticuerpos anti-SARS-CoV-2. En todos los pacientes RTX se inició la vacunación antes de los 5 meses tras la última infusión. A las 3-4 semanas tras finalizar la vacunación se determinó el número de linfocitos B (CD19+), los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 RBD, el test de liberación de gamma-interferón (IFN γ -IGRA) (para analizar respuesta T), nivel de ciertas interleucinas (IL-2, IFN γ y otras citoquinas), y capacidad neutralizante de los anticuerpos.

El 100% de los controles mostró respuesta humoral y celular. En los pacientes tratados con RTX, la respuesta humoral fue prácticamente nula, salvo en un caso, que presentaba un inicio de recuperación de la población B (todos los demás tenían completa depleción de células B); en cambio, la respuesta T fue detectable en 8 de los 11 pacientes, con una intensidad similar a la de los controles. En los tratados con BEL, casi todos respondieron con anticuerpos anti-RBD pero con títulos inferiores a los controles, y con mucha menor capacidad neutralizante, mientras que apareció respuesta celular en casi todos (16/17) con intensidad similar a la de los controles. Los cuatro pacientes tratados con BEL o RTX que no respondieron en IGRA estaban siendo tratados

concomitantemente con fármacos que afectan a la respuesta T (inhibidores de calcineurina o micofenolato mofetil), lo que explicaría la falta de respuesta inmune celular en ellos.

Comentarios

Se trata del primer informe sobre el efecto de la vacuna SARS-CoV-2 en la respuesta inmune de pacientes tratados muy recientemente con RTX y en tratados con BEL. Los resultados indican que la exposición temprana a RTX (antes de los 5 meses) impide la respuesta hu-

moral y reduce la celular, pero no la anula, mientras que BEL provoca sólo una reducción en la respuesta de anticuerpos sin afectar a la inmunidad celular. Por ello estos tratamientos no deben suponer un obstáculo para la vacunación frente al SARS-CoV-2, teniendo en cuenta que una respuesta T protege frente a COVID-19 grave. Por otra parte, los resultados de este estudio sugieren que debe evitarse un tratamiento concomitante de terapias depletoras de linfocitos B e inhibidores de células T, ya que esta combinación entraña un ries-

go muy alto de infecciones en general y de COVID-19 en particular.

Queda por determinar el impacto de una dosis *booster*, y el impacto de nuevas variantes en estos pacientes. Sería interesante también evaluar el efecto de la vacuna en la inmunidad celular frente al SARS-CoV-2 en aquellas personas no tratadas con terapias anti-células B que no son capaces de generar una respuesta humoral frente al virus, ya que una respuesta T, cuyo efecto parece ser duradero, podría ser suficientemente protectora sin acudir a inmunizaciones repetidas.

GENÉTICA



Martin Kerick

Javier Martín Ibáñez

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

LOS GENES DEL COMPLEMENTO CONTRIBUYEN A EXPLICAR LA PREVALENCIA DE MUJERES EN LA ESCLERODERMIA

Martin Kerick et al. NPJ Genomic Medicine 2022; Oct 5;7(1):57
Nolan Kamitaki et al. Nature. 2020; 582(7813): 577–581.

Recientemente Kamitaki et al. han relacionado los genes del complemento 4 (C4A y C4B) con la diferencia en incidencia entre sexos de enfermedades tan distintas como la esquizofrenia o enfermedades autoinmunes, en concreto lupus eritematoso sistémico (SLE) y síndrome de Sjogren's (SjS).

Los genes C4A y C4B se localizan en el cromosoma 6 dentro del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), junto a los genes HLA. Es

bien conocido la fuerte asociación de los genes y alelos HLA a un buen número de enfermedades y en especial a las enfermedades autoinmunes. De forma interesante se conoce que estos genes C4A y C4B presentan variaciones en el número de copias (CNV), una forma de variaciones genéticas menos conocida que las de un solo nucleótido (SNP), que son las variaciones genéticas más utilizadas en los estudios de genética humana. Indicar que el número de copias del gen C4 afecta a los niveles de la proteína C4 en el organismo de tal manera cuanto más copias del gen, mas proteína se produce.

Es de gran interés el hallazgo de Kamitaki et al. publicado en la prestigiosa revista Nature, donde observaron que un número alto de copias del C4 da lugar a mayores niveles de la proteína C4 y que tiene un efecto protector en SLE y SjS, en

las que la mayoría de los enfermos son mujeres mientras son de riesgo en esquizofrenia, con predominio de varones.

Para entender este sesgo por sexo en la incidencia de estas enfermedades hay que tener en cuenta que, independientemente del número de copias del C4, los hombres tienen niveles más altos del C4 en comparación con las mujeres. Esta diferencia entre los sexos es notable especialmente en los años reproductivos de la vida, que es cuando se presentan la mayor parte de estas enfermedades. Estos dos hallazgos, la genética de copias del gen C4 y los niveles elevados de la proteína C4 en hombres, explican en parte lo que se observa en la clínica: que hombres tendrían una mayor vulnerabilidad por esquizofrenia y las mujeres por enfermedades autoinmunes como lupus.

En una publicación reciente el grupo investigador de Javier Martín estudió la genética del C4 en esclerodermia sistémica (SSc) con datos de más que 9,000 casos de SSc y 16,000 controles. Encontramos resultados parecidos a las enfermedades SLE y SjS en que individuos con menor número de copias de genes C4 tienen un riesgo más alto de desarrollar la enfermedad. El estudio confirma también el papel del C4A cuya proteína se asocia a la eliminación de los restos de células muertas y dañadas, impidiendo así que el sistema inmunológico adaptativo reconozca y responda frente a proteínas intracelulares. Además, se ha observado que un desequilibrio entre números de copias de C4A y C4B conlleva un riesgo elevado a padecer esclerodermia.

El estudio avanza en el descubrimiento que, además del número de copias del C4, ciertos SNPs que afectan la expresión del gen C4, denominados locus de rasgo cuantitativo (inglés: QTL), también juegan un papel en el desarrollo de la esclerodermia. Se demostró que tanto los SNPs como el número de copias de C4 comparten una señal genética asociada a la enfermedad y que ambos afectan la cantidad de la proteína C4 en el organismo. Además, se encontró que pacientes con esclerodermia tenían menos C4 que individuos sanos a nivel de expresión génica por medio de técnicas de RNAseq y de proteína C4 en suero sanguíneo. El estudio confirmó del mismo modo la diferencia de niveles de la proteína C4 entre hombres y mujeres a lo largo de los años reproductivos independientemente del número de copias de C4 en un set de datos independiente de más que 800 individuos.

Por otro lado, encontramos que la genética de los genes C4 está asociada a la SSc independientemente de los genes HLA-DRB1 y HLA-DBP1. En concreto, la genética del C4 junto con la de los HLA-DRB1 y HLA-DPB1 puede explicar una gran parte de la asociación de la esclerodermia con el MHC.

Comentarios

El sistema del complemento y su elemento C4 juega sin duda un papel en muchas enfermedades de campos tan distintos como la psiquiatría (esquizofrenia), enfermedades infecciosas (COVID 19) e inmunidad (lupus, esclerodermia, Sjogren's,...). Actualmente todavía hay muchas incógnitas como actúa C4 en cada enfermedad y como se puede interferir con fármacos. No obstante, la hipótesis acerca de la contribución del gen C4 al sesgo por sexo en muchas enfermedades parece muy probable. La gran cuestión ahora es, conocer el porqué la proteína C4 muestra niveles más altos en hombres independientemente del número de copias del gen. Los

estudios presentados surgieron que sería interesante examinar los efectos postraduccionales en ambos sexos y relacionarlos con la expresión génica. El impacto genético del gen C4 actúa de forma independiente de los genes HLA propone otras vías de investigación, como por ejemplo la comparación del papel del gen C4 entre pacientes de SSc con distintos perfiles de auto-anticuerpos. En suma, la identificación de los factores genéticos y epigenéticos que influyen en el dimorfismo sexual resulta fundamental para aumentar nuestro conocimiento sobre las vías biológicas implicadas en estas enfermedades y mejorará nuestra capacidad para predecir el riesgo y el pronóstico de las mismas.

ENFERMEDAD DE BEHÇET



Gracia Cruz Caparrós

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

EFICACIA DEL BLOQUEO IL-6 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE BEHÇET SEGÚN VENGAN O NO DE TERAPIA PREVIA CON ANTITNF. ¿CAFÉ PARA TODOS?

Arida, A., Saadoun, D., Sfikakis, P. Clinical and Experimental Rheumatology. 2022, 40(8), 1575-1583.

Durante los últimos 20 años, los fármacos anti-TNF han demostrado eficacia en el tratamiento de prácticamente todas las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Behçet (EB), en especial, en el

compromiso ocular o neurológico grave, cuando los inmunosupresores convencionales han fracasado. Mas reciente, el bloqueo IL-6, se está posicionando como una alternativa prometedora para pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF o que lo tienen contraindicado por malignidad o insuficiencia cardiaca. La elevación de los niveles séricos de IL-6 en pacientes con EB activa o el aumento de IL-6 en el LCR de los pacientes con neuro-Behçet y en el líquido ocular de los afectados de uveítis, son algunos de los argumentos que animan a usar esta diana terapéutica.

Los autores de este trabajo hacen una revisión crítica de lo publicado hasta diciembre de 2021 sobre la eficacia de tocilizumab (TCZ) en las distintas manifestaciones de la EB, tanto en pacientes que vienen de antiTNF como en aquellos que solo han recibido inmunosupresores convencionales.

Después de hacer los filtros oportunos, incluyen un total de 76 pacientes procedentes de 25 publicaciones. Todos, excepto uno, habían sido tratados con corticoides e inmunosupresores convencionales. En un primer grupo, reúnen a 31 pacientes que recibieron TCZ no precedido de anti-TNF, siendo la afectación vascular (16 pacientes) el motivo más frecuente para tratar, seguido de la neurológica (7 pacientes), ocular (5), amiloidosis AA (2) y síndrome MAGIC (1). TCZ fue eficaz en todos los pacientes excepto en cuatro (eficacia del 87 %). En concreto, hubo remisión en todos los pacientes con manifestaciones oculares y neurológicas. También, en el único estudio prospectivo, de 10 pacientes con afectación arterial refractaria, 6 alcanzaron remisión completa y, 8, mejoría significativa de las aftas orales y remisión completa de las lesiones cutáneas.

El segundo subgrupo se constituyó con 45 pacientes que habían recibido anti-TNF previo. Aquí, la afectación ocular (28 pacientes) fue el motivo más frecuente para tratar, seguido de la neurológica (8), mucocutánea (6), articular (1), intestinal (1) y vascular (1). TCZ indujo remisión en el 80% de los pacientes, consiguiendo, además, una resolución rápida de la inflamación ocular en todas las uveítis salvo en cuatro. Mejoraron todos los neuroBehçet excepto uno y hubo remisión completa en el único caso arterial y, parcial, en el único intestinal. En contrapartida, solo mejoraron 3 de los 6 casos con afectación mucocutánea, apareciendo, además, pioderma gangrenoso y pénfigo foliáceo en dos de los pacientes.

Concluyen que la inhibición de la IL-6 es una alternativa eficaz y segura en pacientes con EB, espe-

cialmente en aquellos con afectación vascular, ocular y neurológica refractaria o cuando se requiera un control rápido de la inflamación. El beneficio en la afectación mucocutánea y articular es, por su parte, discutible, por la variabilidad observada entre estudios.

Comentarios

La efectividad de TCZ en las manifestaciones más graves pero no en el fenotipo mucocutáneo y articular de la EB es un dato conocido, descrito en una revisión precedente de Akiyama en 2020, y que ya comentamos en números anteriores de estos cuadernos. En la revisión que nos ocupa, con un mayor número de pacientes, se concreta que ese beneficio es claro, no solo en pacientes “naive”, sino también en aquellos que vienen del fracaso de los anti-TNF, con una tasa de respuesta alta en ambos casos, del 80 y 87% respectivamente. Era de esperar la rápida resolución de la inflamación ocular en las uveítis refractarias a anti-TNF, algo también descrito en series previas de uveítis, y que anima, en la EB, a escalar sin demora el tratamiento, no solo en las formas oculares, sino también en las neurológicas y vasculares no respondedoras, por sus implicaciones vitales.

AUMENTO DEL GROSOR DE LA PARED ARTERIAL PULMONAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE BEHÇET CON AFECTACIÓN DE ÓRGANOS IMPORTANTES: ¿ES UN SIGNO DE GRAVEDAD?

Ağaçkiran SK, Sünbül M, Doğan Z, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Aug 9;keac452.

La afectación vascular de grandes vasos se produce aproximadamente en un tercio de los pacientes con enfermedad de Behçet (EB). En estos pacientes, la inflamación perivascular y endovascular ocupa un

lugar destacado en la patogenia y puede derivar hacia estenosis y formación de aneurismas y trombos tanto en arterias como en venas. En los últimos años, varios grupos de investigadores, entre ellos, los que suscriben este artículo, han mostrado un interés creciente en documentar de forma precoz esta inflamación mediante métodos de imagen no invasivos. En este sentido, se ha podido demostrar mediante ecoDoppler que el grosor de la pared venosa está aumentado en los pacientes con EB. Sabemos, además, que la arteria pulmonar (AP) tiene una similitud estructural (en anchura y espesor), y hemodinámica (baja resistencia y presión) con las venas. Basándose en estos conocimientos, los autores de este trabajo lanzan la hipótesis de que quizás el grosor de la AP en la EB esté igualmente aumentado en respuesta a la inflamación sistémica. Utilizan el ecocardiografía transtorácico (ETT) para medir el grosor de la porción media de la AP (~1–2 cm distal a la válvula pulmonar) en 77 pacientes con EB así como en 45 controles sanos (CS) y en 33 pacientes con embolia pulmonar no inflamatoria (EPNI), con quienes establecen las comparaciones oportunas.

Observan que, en el grupo de pacientes con EB, 53 (68,8%) tenían afectación de órgano importante, 36 (46,8%) tenían manifestaciones vasculares, 24 (31,8%) oculares y 14 (18,2%) neurológicas. 24 pacientes (31,2%) tenían afectación mucocutánea. 50 pacientes (64,9%) estaban recibiendo algún inmunosupresor, 11 de ellos, terapia biológica (principalmente anti-TNF). Al realizar las medidas, encuentran que el grosor de la pared de AP fue significativamente mayor en los pacientes con EB (4,4mm; DE0,3) y con EPNI (4,4mm; DE0,5) frente a los CS (3,6mm; DE0,3). Más interesante aún, cuando analizan separadamente a los pacientes con afectación de órgano mayor por EB, encuentran que, en ellos, el espesor de la AP fue significativamente mayor frente a los

pacientes con EB y afectación mucocutánea limitada (4,7mm frente a 3,7mm) y también lo era cuando se comparaban con el grupo control y con el grupo EPNI.

Concluyen que, efectivamente, el espesor medio de la pared de la AP está aumentado en los pacientes con EB en comparación con controles sanos y con pacientes con enfermedad pulmonar trombótica.

También, que este hecho se observa principalmente en los pacientes con afectación de órgano importante, sugiriendo la posibilidad de utilizar éste parámetro en la valoración pronóstica global de la EB.

Comentarios

Se trata de un estudio de investigación muy bonito, dentro de una línea realmente interesante y con

perspectivas de utilidad en nuestra práctica clínica diaria por sus implicaciones pronósticas y terapéuticas. Ofrecería la oportunidad de tratar con inmunosupresores de forma temprana e intensiva para detener la inflamación de la pared del vaso cuando se encontrara. Y además, se realizaría con un método no invasivo, un ecocardiografía TT, eso sí, en manos muy experimentadas.

PEDIATRÍA



Marisol Camacho Lovillo

María José Lirola Cruz

Servicio de Pediatría.

Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla.

“PUNTOS A TENER EN CUENTA” PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE INTERFERONOPATÍAS TIPO I (CANDLE/ PRAAS, SAVI Y AGS) ELABORADOS POR EULAR/ACR EN 2021

Cetin Gedik K, Lamot L, Romano M, et al. *Ann Rheum Dis* 2022;81:601–613.

Se creó un grupo de trabajo compuesto por reumatólogos, neurólogos, inmunólogos, genetistas, pacientes y profesionales de la salud para realizar en primer lugar, una revisión de la literatura basada en preguntas, y posteriormente, mediante cuestionario Delphi y metodología de consenso, desarrollar una serie de puntos a considerar en relación al diagnóstico, tratamiento y monitorización de pacientes con interferonopatías tipo I: CANDLE/PRAAS, SAVI y Síndrome de Aicardi-Goutieres.

El objetivo fue estandarizar y mejorar el manejo de estos pacientes con enfermedades ultrararas pero

muy graves que se suelen iniciar precozmente, la mayoría en los primeros meses de vida.

Se establecieron 4 principios generales:

1. Si estos pacientes no son tratados, la inflamación produce daño con importante morbilidad y aumento de mortalidad.
2. Para el diagnóstico se requiere la confirmación genética.
3. El objetivo del tratamiento debe ser disminuir la inflamación para prevenir o limitar el daño.
4. Se requiere una motorización de actividad/daño y tratamiento de las complicaciones que debe ser llevado a cabo por un equipo multidisciplinar.

Entre los puntos a considerar en el diagnóstico, se enumeran los genes que se recomiendan incluir en el estudio genético para el diagnóstico de cada una de las enfermedades, así como las enfermedades con las que se debe hacer diagnóstico diferencial. También se explican las ca-

racterísticas clínicas relevantes que pueden aparecer en cada órgano/sistema (piel, manifestaciones neurológicas, pulmonares, digestivas, musculoesqueléticas, hematológicas, metabólicas...). Se recomienda realizar a todos los pacientes un estudio inmunológico básico (al menos recoger si existe historia de infecciones y realizar subpoblaciones linfocitarias y niveles de inmunoglobulinas). En cuanto al tratamiento, los corticoides y los inhibidores de las jak kinasa pueden mejorar los síntomas. Se debe monitorizar la actividad, tanto de la inflamación sistémica como de la de afectación de cada uno de los órganos, y monitorizar también la aparición de autoinmunidad, citopenias, inmunodeficiencias y/o complicaciones derivadas del tratamiento con los inhibidores de jak kinasa. Se proponen que pruebas serían necesarias para esta monitorización y con qué frecuencia se recomienda hacerlas. Finalmente se

dan recomendaciones en relación a la COVID19 y la vacunación en estos pacientes

Comentarios

Este artículo ofrece una serie de recomendaciones y tablas muy útiles tanto para poder realizar el diagnóstico genético adecuado lo antes posible, como para el control de esos pacientes de enfermedades tan raras y nuevas que es muy difícil acumular experiencia en un solo centro para su manejo. Tampoco disponemos de evidencias científicas en la literatura. Son pacientes complejos con elevada morbimortalidad que precisan de un equipo multidisciplinar. Por tanto, estos documentos ayudan a homogeneizar las actuaciones de los profesionales que atienden a estos pacientes para posteriormente poder evaluarlas y avanzar en el conocimiento.

También desde EULAR/ACR con la misma metodología, se ha elaborado unos “puntos a tener en cuenta” en el diagnóstico, manejo y monitorización de enfermedades mediadas por IL-1 (CAPS, TRAPS, MKD Y DIRA).

RECOMENDACIONES EULAR/PRES PARA LA VACUNACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS INFLAMATORIAS AUTOINMUNES: ACTUALIZACIÓN 2021

Jansen MHA, Rondaan C, Legger GE, et al. *Ann Rheum Dis.* 2022 Jun 20:annrheumdis-2022-222574. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222574.

Los pacientes pediátricos con enfermedades reumáticas autoinmunes/inflamatorias (pedAIIRD), tienen un mayor riesgo de infecciones debido a la propia enfermedad y/o a los tratamientos inmunomoduladores o inmunosupresores que

reciben. Las vacunas juegan un papel importante en la prevención de las mismas y estos pacientes requieren de un programa de vacunación personalizado, en el que se tenga en cuenta la actividad de su enfermedad, el tratamiento, el riesgo de infección, la seguridad y la eficacia de las vacunas.

Los estudios de la última década han aportado nuevos datos sobre las vacunas en esta población: han aumentado la información sobre la seguridad de las vacunas vivas atenuadas, la seguridad e inmunogenicidad de las vacunas en pacientes tratados con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEb) y la experiencia con la vacunación contra el VPH, lo que ha llevado al ajuste y actualización de las recomendaciones publicadas por EULAR en 2011.

Principios generales:

1. Anualmente el médico tratante del paciente pedAIIRD debe ser el responsable de evaluar el estado vacunal, la indicación o suspensión de ciertas vacunas de los calendarios nacionales de vacunación (CNV).
2. Las vacunas deben administrarse preferiblemente durante la enfermedad inactiva.
3. Si es posible, las vacunas deben administrarse de 2 a 4 semanas antes del comienzo de la inmunosupresión (especialmente las terapias de depleción de células B), sin posponerse nunca un tratamiento necesario.
4. El paciente pedAIIRD se deben adherir a los CNV y a las vacunas en viajeros, excepto las vacunas vivas atenuadas en pacientes inmunosuprimidos.
5. Las vacunas no vivas se pueden administrar a pacientes pedAIIRD en tratamiento con glucocorticosteroides o FAME.
6. Las vacunas vivas atenuadas deben evitarse en pacientes pedAIIRD inmunosuprimidos, excepto el refuerzo de la triple vírica (TV) y la vacunación contra la varicela en condiciones específicas.

Recomendaciones para vacunas no vivas:

1. En los pacientes pedAIIRD con terapias inmunosupresoras se debe considerar seriamente la vacunación contra virus de gripe estacional no viva
2. Se recomienda la vacunación antineumocócica con PCV10 o PCV13 a todos los pacientes pedAIIRD no vacunados.
3. La vacunación contra el tétanos debe administrarse de acuerdo con las recomendaciones para la población general. En caso existir indicación para la vacunación antitetánica, se recomienda la inmunización pasiva para pacientes que recibieron terapia de depleción de células B en los 6 meses previos.
4. Se debe considerar seriamente la vacunación contra el VPH en pacientes con LESj no vacunados.

Recomendaciones para vacunas vivas:

5. La vacunación de refuerzo TV se puede administrar a pacientes que reciben MTX y a pacientes tratados con dosis bajas de glucocorticosteroides, anti-TNF, terapia anti-IL1 y anti-IL6.
6. Se debe considerar seriamente la vacunación contra el VVZ en pacientes sin vacunación/infección previa en tratamiento con MTX y que reciben tratamiento con glucocorticosteroides a dosis bajas, anti-TNF, anti-IL1 y anti-IL6.
7. La vacunación contra la fiebre amarilla debe evitarse en todos los pacientes inmunodeprimidos.

Comentarios

Estas recomendaciones están destinadas a pediatras, reumatólogos pediátricos, médicos generales, pacientes y sociedades nacionales de reumatología para lograr una vacunación segura y eficaz y una prevención óptima de infecciones en pacientes pedAIIRD.

ENFERMEDAD RELACIONADA CON IgG4



Cristina Borrachero Garro
Ignacio Martín Suárez

Unidad de Enfermedades Autoinmunes.
Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva

¿SON ESPECÍFICOS LOS NIVELES ELEVADOS DE IgG4 SÉRICOS EN LA ENFERMEDAD POR IGG4?

Schils, M., et al. *European Journal of Internal Medicine* 87 (2021): 115-118.

El diagnóstico de la enfermedad por IgG4 se basa en hallazgos histopatológicos junto con la clínica y los hallazgos de laboratorio. Aunque puede haber pacientes con enfermedad por IgG4 con niveles no elevados de IgG4 sérica (IgG4s) lo habitual es detectar elevación de los mismos pero, ¿todos los pacientes con elevación de IgG4s tienen una enfermedad relacionada con IgG4? y ¿cómo de específica es la elevación de la IgG4 en la Enfermedad por IgG4?

La elevación de IgG4s no resulta un hecho exclusivo de la enfermedad por IgG4, sino que puede verse en otras patologías en su mayoría de naturaleza crónica inflamatoria, así como aproximadamente en el 5% de la población normal.

Mostramos un artículo donde se describe un estudio retrospectivo realizado en el Hospital Universitario de Leuven (Bélgica), cuyo objetivo es determinar las distintas entidades que pueden asociarse con IgG4 elevada y la especificidad relativa de los niveles de IgG4 y de la ratio IgG4s/IgG en la enfermedad por IgG4. Además, en pacientes con diagnóstico de enfermedad por IgG4 se investiga la asociación entre los niveles de IgG4s y el tipo y

número de órganos que se encuentran afectos.

Para ello, se identifican pacientes en los que se había determinado el nivel de IgG4s en un periodo de 5 años (desde 2009 a 2014) de los servicios de Medicina Interna, Digestivo, Reumatología, Nefrología, Neumología y Hematología, considerando elevado aquellos que superaban un punto de corte de 1,35 g/L. De ellos se excluyen pacientes menores de 18 años, aquellos solicitados para estudios de inmunodeficiencias y pacientes de otros centros en los que existía limitación para recogida de datos. Se identificaron 6829 pacientes y quedando incluidos 353 pacientes con una clínica de sospecha de enfermedad por IgG4 tras aplicar los criterios de exclusión.

Se revisaron el diagnóstico final, los datos demográficos, resultados de biopsias y hallazgos de imagen y se usaron los criterios consensuados del grupo japonés para el diagnóstico y clasificación de enfermedad por IgG4.

La media de edad fue de 52,8 (+/-18,1) años sin una diferencia significativa entre los grupos de enfermedad por IgG4 y los de no enfermedad. Se encontró un predominio masculino en la población en general algo más pronunciado en aquellos con enfermedad IgG4 ($p=0,001$).

De los 353 pacientes, 73 cumplieron criterios de enfermedad por IgG4 (definitivo 19 y posible

enfermedad por IgG4 54). El segundo diagnóstico más prevalente comprende las patologías hepáticas ($n=70$) incluyendo aquellas en relación con el alcohol ($n=22$). Se siguen de enfermedades pancreáticas ($n=50$) y biliares ($n=32$) incluyendo la colangitis esclerosante ($n=25$), el colangiocarcinoma ($n=2$), cáncer pancreático (adenocarcinoma $n=14$, neoplasia papilar mucinoso intraductal ($n=1$) y la pancreatitis crónica calcificante ($n=5$). Diez pacientes tenían vasculitis, incluida vasculitis asociadas a ANCA (poliangeitis granulomatosa ($n=3$), poliangeitis granulomatosa con eosinofilia ($n=2$) y poliangeitis microscópica ($n=2$), vasculitis IgA ($n=1$) y arteritis de Takayasu ($n=2$). Veintiséis pacientes tenían malignidad (7,4%). Veintidós pacientes no tuvieron un diagnóstico final.

La enfermedad por IgG4, por tanto, solo constituyó 1/5 de los diagnósticos finales en pacientes con una elevación de IgG4 (20%). Además, la afectación hepatobiliar y pancreática fue común. Estos pacientes tenían una ratio IgG4s/IgG baja.

En los pacientes con diagnóstico de enfermedad por IgG4 la media de IgG4s no fue significativamente más alta en el grupo de enfermedad por IgG4 definitiva comparada con el de posible IgG4 ($p=0,12$). La afectación de múltiples órganos fue más común en pacientes con enfermedad por IgG4 definitiva comparada con el grupo de posible

IgG4 ($p=0,02$) Se observaron niveles significativamente elevados de IgG4 sérico y de la ratio IgG4/IgG en pacientes con múltiples órganos afectados (6,34 g/L vs. 3,94 g/L, $p<0,02$ y 0,395 vs. 0,248; $p<0,03$).

El porcentaje de pacientes con enfermedad por IgG4 aumentó conforme lo hizo la elevación del valor de punto de corte de la IgG4s, disminuyendo a su vez la sensibilidad. Resultados similares se obtuvieron con el incremento de la ratio de Ig G4/IgG de 0,08 a valores más altos.

Comentarios

Los niveles elevados de Ig G4 están asociados con un amplio espectro de entidades diagnósticas. Los datos sugieren que la ratio IgG4s/IgG es ligeramente más específica que los niveles séricos de IgG4 para la enfermedad relacionada con IgG4. Sin embargo, a pesar de estos hallazgos, se concluye que ambos

podrían ser interpretados en el contexto de otras patologías y no pueden ser utilizados como una prueba diagnóstica de confianza para la enfermedad por IgG4. Incluso cuando se incrementa el punto de corte de IgG4s y de la ratio IgG4s/IgG a pesar de un moderado incremento en la especificidad para la enfermedad por IgG4, se mantuvo una superposición importante con otros trastornos además de una pérdida inaceptable de la sensibilidad. Esta observación enfatiza el actual consenso de que la elevación de IgG4 sérica de forma aislada es un criterio diagnóstico débil para la enfermedad por IgG4.

Sin embargo, elevaciones sustanciales de IgG4 plasmático deberían hacernos conscientes de la posibilidad de estar ante una enfermedad por IgG4, en particular con afectación de múltiples órganos afectados.

Las limitaciones de este estudio son varias. La primera se debe a la naturaleza retrospectiva del mismo

siendo limitado el análisis de los datos recogidos a los grabados en la historia electrónica. La segunda es que al incluir solo pacientes con un nivel elevado de IgG4 en plasma se excluyen pacientes con enfermedad por IgG4 con IgG4s normal. La tercera es el efecto prozona de la medida nefelométrica de IgG4 que puede dar lugar a falsos negativos cuando se exponen a una excesiva cantidad de antígeno de forma que podrían haberse perdido algunos pacientes con niveles elevados de IgG4. Finalmente, la variabilidad en razón para solicitar la medida de niveles de IgG4 varía entre los pacientes.

El estudio sin embargo debe su fuerza al incluir una muestra importante, al uso de los criterios actualmente consensuados para la clasificación de enfermedad por IgG4 y a la selección hospitalaria que limita la posibilidad de un sesgo de selección relacionado con el departamento.

SARCOIDOSIS



Carlos Romero

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

EFICACIA DE LOS CORTICOIDES SOBRE LA FUNCIÓN VENTRICULAR EN SARCOIDOSIS CARDIACA

Am J Cardiol. 2022 Aug 15;177:108-115.
doi: 10.1016/j.amjcard.2022.04.051.

La sarcoidosis cardiaca se puede manifestar en formas de trastornos de la conducción auriculoventriculares, arritmias ventriculares y/o cardiomiopatía. Su origen estaría en una inflamación granulomatosa

que afecta al miocardio y aparato de excito-conducción, la subsiguiente fibrosis y remodelado. Su aparición conlleva un mal pronóstico. Hay gran disparidad de resultados recogidos en la literatura de los efectos de los glucocorticoides (GC) sobre la función del ventrículo izquierdo.

Este es un estudio retrospectivo llevado a cabo en Baltimore (universidad Johns Hopkins) entre 2003 y 2018. Se evalúa el efecto de los GC sobre la función sistólica ven-

tricular izquierda en pacientes con sarcoidosis cardiaca. Se obtuvieron resultados de un total de 100 pacientes, tras haber excluidos aquellos que no recibieron tratamiento o no tenían pruebas para evaluar cambios en la función ventricular, basalmente y tras recibir tratamiento. En la mayoría de los casos (87%) presentaron manifestaciones extracardiacas. De los 100 pacientes, 45% tenían fracción de eyección (FE) preservada y 55% FE reduci-

da, de los cuales en 21 su FE era menor del 30%. Había una amplia variedad racial entre los pacientes, siendo 41 de ellos de raza negra.

Respecto al tratamiento, la dosis media de prednisona fue de 40 mg (30-60) durante un tiempo de duración medio de 39 días. En 83 pacientes se usó inmunosupresores ahorradores de esteroides: micofenolato en 52 (63%), metotrexato 20 (24%), azatioprina 4 (5%). En 30 pacientes modificaron a un segundo inmunosupresor, y en 5 a un tercer agente. Ocho pacientes recibieron tratamiento con anti-TNF. También se recogen el tratamiento recomendado guías para la insuficiencia cardiaca como betabloqueantes (76%), antagonistas del sistema renina-angiotensina-neprilisina (73%) o antialdosterónicos (24%) que son similares a las usadas en series de pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.

En el seguimiento, un 82% presentaron una estabilización o mejoría en la FE del ventrículo izquierdo, siendo más significativo en pacientes con FE más reducida. Sin embargo no se encontró una diferencia en la mejoría sobre la FE relacionado con la exposición a GC ni en la adherencia a las guías sobre insuficiencia cardiaca independientemente de la FE basal. Aquellos pacientes que tenían una FE más reducida tuvieron más probabilidad de presentar bloqueo de tercer grado durante su evolución, que apareció en 9 pacientes que precisaron de marcapasos.

En 63 de los pacientes en los que se usó PET, en 57 (90%) tenían una captación cardiaca, objetivando una mejoría o desaparición de la captación cardiaca en 30 (60%) tras el tratamiento con GC. Aquellos pacientes que persistían con una reducción de la FE tuvieron mayor probabilidad de persistir con captación por PET.

Tras una media de seguimiento de 3.8 años, se emplearon dispositivos de asistencia ventricular izquierda (DAVI) en 3, trasplantes en 4 y fallecieron 12 pacientes, uno con DAVI y otro trasplantado.

Comentarios

Al ser un estudio observacional, es difícil saber el verdadero impacto del tratamiento con GC e inmunosupresores en la sarcoidosis cardiaca. Pero como se recoge en la discusión, parece asociarse la afectación cardiaca sin tratamiento a un mal pronóstico y una caída en la función sistólica en los pocos pacientes que se mantuvieron su evolución natural. Más difícil es interpretar el hecho de que no hay un claro impacto en este y otros estudios en la dosis de GC, pero que permite valorar que una dosis moderada (30-40 mg de prednisona), podría ser de igual eficacia con menos morbilidad.

En manifestaciones poco frecuentes de enfermedades no comunes es difícil disponer de ensayos clínicos y son estudios como estos los que nos pueden orientar. A pesar de las numerosas limitaciones: carácter retrospectivo, escasa uniformidad en los tratamientos y protocolo para la realización de ecocardiograma o tiempo de evolución, este estudio apoya la necesidad de un tratamiento inmunosupresor.

ESTRATEGIAS PARA REDUCIR CORTICOIDES EN SARCOIDOSIS CARDIACA: BENEFICIO DE INFLIXIMAB, A PESAR DE USO CONTROVERTIDO

Marc A Judson, Evan Adelstein, Kenneth M, et al. *Fish Respir Med.* 2022 Oct 4;203:107004. doi: 10.1016/j.rmed.2022.107004.

Estudio retrospectivo que compara diferentes estrategias de desescalado de glucocorticoides en pacientes con sarcoidosis cardiaca. Los criterios de inclusión son: 1) pacientes diagnosticado con sarcoidosis cardiaca, como manifestación aislada o asociada, asociado a cualquier manifestación clínica, incluida trastornos del ritmo, asociado a biopsia o pruebas de imagen compatible, 2) haber recibido tratamiento con prednisona, 3) seguimiento has-

ta conseguir un desescalado de equivalente a prednisona <7,5 mg durante un periodo superior a 6 meses o la aparición de un evento adverso. Se considera evento adverso a aquellos pacientes que precisa aumentar la dosis de prednisona, necesidad de asociar un fármaco contra la sarcoidosis o aumentar la dosis de estos fármacos para su control. Los tres brazos de tratamientos que se comparan son: a) prednisona (como único tratamiento antisarcoideo); b) prednisona asociado a metotrexato (MTX); c) prednisona más infliximab (IFX), ya sea con o sin MTX asociado.

Aunque la dosis y esquema de prednisona fue individualizado, el esquema general fue de dosis inicial de 30 a 40 mg, con pauta de desescalado de 5 mg cada 6 a 8 semanas hasta reducir por debajo de los 20 mg y posteriormente en dosis de 2,5 a 5 mg por el mismo periodo. Aunque la tomografía por emisión de positrones (PET) no se hizo de forma sistemática, en muchos se usó mayoritariamente si se consiguió una dosis igual o inferior a 10 mg de prednisona. La dosis inicial de MTX fue 10 a 15 mg semanal y no se redujo la dosis de prednisona hasta llevar 2 meses de tratamiento asociado. El esquema usado para IFX fue de 5 mg/Kg de peso en la semana 0, 2 y 6, y posteriormente cada 4-6 semanas.

El objetivo primario del estudio se definió como la capacidad de alcanzar sin ningún evento adverso una dosis de prednisona inferior a 7,5 mg de prednisona durante al menos 6 meses. El objetivo secundario es lograr la menor dosis posible de prednisona. Aunque el motivo de considerar un fracaso en el tratamiento fue a criterio del investigador, el más común fue una reducción en la fracción de eyección de ventrículo izquierdo superior al 5% por ecocardiograma (en el 50%), seguido de taquiarritmia, o captación patológica por PET.

Ellos pudieron analizar a 61 pacientes, que cumplían los criterios de selección, entre 2012 y 2021 llevados a cabo en 33 pacientes. Los

pacientes eran mayoritariamente blancos, 61% varones, y en su mayoría (28/33) con afectación extracardiaca asociada, principalmente afectación pulmonar en el 85%. El número de regímenes de medicación fue 30 de prednisona (49%), 23 en MTX (38%) y 8 IFX (13%).

Respecto al objetivo primario, se alcanzó en 8 de 30 en régimen de prednisona (26%), 3 de 20 de MTX (13%) y 6 de 8 de IF (75%). La dosis mínima de prednisona de cada régimen fue de 14, 16 y 7,8 en los tres grupos respectivamente, apareciendo la reactivación en cada grupo con dosis de 10,8, 13 y 4,4 mg de prednisona.

Se concluye, por tanto, que el tratamiento con IFX para la sarcoidosis cardiaca es más eficaz que el tratamiento con prednisona o prednisona y MTX. En este estudio la adicción de MTX no supuso ningún beneficio e, incluso, se asoció a peores resultados aunque sin significación estadística.

También puede haber un sesgo de selección, dado que aquellos pacientes que recibieron MTX eran pacientes con afectación más severa. Por el contrario IFX mostró mayor eficacia a pesar de ser usado en pacientes que habían recibido previamente ciclos de prednisona.

Comentarios

A pesar de las limitaciones (estudio retrospectivo, no aleatorizado, reducido grupo de IFX, etc.), otros dos artículos que aparecen referenciados (Harper et al. *Am J Cardiol* 2019 y Baker et al. *Semin Arthritis Rheum*. 2020), corroboran la eficacia de los anti-TNF, principalmente infliximab, en la sarcoidosis cardiaca. Un aspecto controvertido del uso de los anti-TNF α es el potencial de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, hecho que no parece ocurrir en pacientes con sarcoidosis cardiaca, donde incluso el tratamiento puede asociarse a una mejora en la función

sistólica, si bien obliga a tener precaución en aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca.

LOS ENFERMOS CON SARCOIDOSIS SE BENEFICIAN DE UNIDADES MULTIDISCIPLINARES

Brito-Zerón P; Pérez-Álvarez R; Ramos-Casals M. *Med Clin (Barc)*. 2022 Aug 26;159(4):195-204. doi: 10.1016/j.medcli.2022.03.009.

Comentarios

Revisión general muy aconsejable sobre la sarcoidosis en una revista española por autores expertos en la materia bien conocidos por todo. Aparte de ser una revisión clara y actualizada, se destaca un hecho importante: necesidad de unidades multidisciplinarias para ayuda en la toma de decisiones.

INFLAMACIÓN OCULAR



Encarnación Jiménez Rodríguez
Paloma Rivera de Zea
Julia Macías Pérez

Hospital Clínico Universitario
Virgen de la Victoria. Málaga.

SÍNDROME DE MASCARADA: EL GRAN RETO DIAGNÓSTICO

Hsu Y-R, Chen F-T, Wang J-K, et al. *Am J Ophthalmol*. 2022 Jun; 238:75-85. doi: 10.1016/j.ajo.2021.12.018.

El síndrome de mascarada (UMS) es un término que designa a un grupo de entidades cuya clínica simula un proceso inflamatorio intraocular, sin encontrarse en su

etiopatogenia dicho origen inflamatorio. Clásicamente se diferencian dos grandes grupos: neoplásicos y no neoplásicos (NNUMS). Mantener un elevado índice de sospecha y conocer las posibles formas de presentación de este cuadro resultan esenciales para poder alcanzar un diagnóstico definitivo, ya que algunos estudios revelan que hasta un 4% de los cuadros diagnosticados como

uveítis crónica idiopática pueden presentar otra patología subyacente.

En la muestra seleccionada para llevar este estudio de 7 años de duración, se seleccionaron 881 pacientes con clínica sugestiva de uveítis, de entre los cuales se pudo confirmar la presencia de inflamación intraocular en 830 de ellos. En el 3,73% se confirmó que se trataba de casos de uveí-

tis mascarada, siendo el grupo mayoritario el de pacientes sin patología neoplásica (24 NNUMS frente a 7 síndrome de mascarada neoplásico). Entre los orígenes neoplásicos, cabe destacar el linfoma de células B mientras que, en el grupo de NNUMS, los diagnósticos más frecuentes fueron distrofias retinianas, vasculopatías retinianas (concretamente retinopatía diabética) y desprendimiento de retina regmatógeno.

Comentarios

El síndrome de uveítis mascarada es a día de hoy un importante reto diagnóstico. Su forma de presentación más típica es en pacientes de edad media con uveítis anterior, con una proporción hombre:mujer muy similar. Resulta fundamental atender a la sintomatología extraocular para no diagnosticar estas entidades erróneamente como uveítis idiopáticas. Se debe hacer especial hincapié en aquellos

pacientes con formas de uveítis refractarias, con ausencia de respuesta o respuestas inadecuadas a tratamientos habituales y/o con formas de presentación atípicas. La gravedad de las patologías que pueden estar detrás de esta entidad hace necesario su manejo multidisciplinar, permitiendo un diagnóstico y tratamiento más precoz que permita preservar la visión de estos pacientes y, en algunos casos, la vida.

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

INFECCIÓN GONOCÓCICA EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ECULIZUMAB. ¿SON LAS ITS UN NUEVO DESAFÍO A CONSIDERAR EN PACIENTES SOMETIDOS A TERAPIAS BIOLÓGICAS?

Crew PE, Abara WE, McCulley L, et al. Clin Infect Dis. 2019 Aug 1;69(4):596-600. doi: 10.1093/cid/ciy958. PMID: 30418536; PMCID: PMC6744347.

La gonorrea es la segunda infección de transmisión sexual más frecuentemente diagnosticada en los Estados Unidos, y si bien la uretritis suele tener una clínica clara, la infección en cérvix, faringe o recto suele ser asintomática. Ocasionalmente, *Neisseria gonorrhoeae* puede causar infección gonocó-

cica diseminada (IGD), que tiene un espectro clínico que va desde afectación cutánea o articular hasta endocarditis, meningitis o gonococemia.

Eculizumab, es un anticuerpo monoclonal que inhibe la activación del complemento terminal, lo que reduce la capacidad del sistema inmunitario para responder con eficacia a las infecciones por *N. gonorrhoeae*. En este trabajo se describe una serie de casos de infección por *N. gonorrhoeae* entre pacientes que reciben eculizumab, recogidos de las bases de datos de seguridad de la US-FDA. Se consideró al menos 1 dosis de eculizumab en los 3 meses anteriores a la aparición sintomática de infección por *N. gonorrhoeae*. Se identificaron nueve casos de infección por *N. gonorrhoeae*; de

los que 8 fueron clasificados como diseminados (89%), proporción francamente más elevada de la población general. La mayoría de los pacientes eran mujeres y <30 años. De los casos diseminados, 8 pacientes requirieron hospitalización, 7 cursaron con hemocultivos positivos y 2 requirieron soporte vasoactivo. Un paciente requirió ventilación mecánica. La infección diseminada por *N. gonorrhoeae* podría haber influido en un caso con resultado de muerte si bien no pudo ser aclarado. Los pacientes que reciben eculizumab pueden tener un mayor riesgo de IGD que la población general y ello puede causar una infección grave, invasiva y potencialmente mortal. Similar al riesgo de enfermedad meningocócica. En el artículo se reflexiona con la necesidad de articular

medidas educacionales hacia los pacientes que reciben eculizumab sobre su riesgo de infecciones gonocócicas graves y realizar pruebas de detección de infecciones de transmisión sexual (ITS) según las pautas de tratamiento de ITS y medidas de prevención en casos sospechosos de las CDC. Por otra parte, es conveniente considerar que en muchos de los pacientes en tratamiento con eculizumab se realiza un tratamiento profiláctico prolongado con azitromicina para la infección meningocócica que podría facilitar el desarrollo de *N. gonorrhoeae* resistente a los medicamentos y disminuir la eficacia de las pautas de terapia empírica. Si se usa profilaxis antimicrobiana durante la terapia con eculizumab, los médicos prescriptores deben considerar las tendencias en la susceptibilidad antimicrobiana gonocócica debido a los problemas de resistencia emergente.

Comentarios

Es de absoluta actualidad la “pandemia” de casos de ITS en nuestra sociedad. La incidencia de las más frecuentes ITS (sífilis, gonorrea y clamidia) en nuestro medio presenta un aumento desde aproximadamente el año 2000 que se ajusta a una curva casi geométrica. Además de aparición de una incidencia creciente de patógenos no aislados previamente como ocurre con el *Mycoplasma genitalium*. Ello ha provocado una especial atención por las autoridades sanitarias que han articulado una mayor accesibilidad a centros de diagnóstico y tratamiento de estas, junto con un intento de reforzar la comunicación en la educación sexual a los grupos de especial exposición de riesgo sin que consiga doblegarse el aumento de dicha incidencia.

Al mismo tiempo, las enfermedades que se benefician de los tratamientos inmunomoduladores e inmunosupresores son más numerosas y a su vez dichos tratamientos son cada vez más variados, con más dianas terapéuticas y en oca-

siones con efecto sobre el riesgo de infecciones no habituales o de espectro o gravedad diferente a la habitual.

He traído este artículo por la actualidad que supone el planteamiento de una especial atención a las ITS en pacientes sometidos a tratamientos inmunomoduladores e inmunosupresores que como en el caso de la infección gonocócica en tratamiento con eculizumab puede cambiar su comportamiento habitual. Es necesario en los pacientes de estas características por un lado realizar una identificación de los factores de riesgo para ITS y hacer una valoración estrecha diagnóstico-terapéutica, así como un abordaje educacional con información y oferta de medios de prevención para evitar cuadros de mayor gravedad de los habituales.

PREVENCIÓN DE LA REACTIVACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES CON TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Etienne S et al. J Gen Intern Med. 2022 Sep 22.

La reactivación del virus de la hepatitis B (VHBr) es una situación que puede llegar a ser mortal pero a su vez totalmente prevenible en la actualidad. Se produce fundamentalmente cuando la respuesta inmune que controla la infección es suprimida. El riesgo es mayor en los pacientes con infección crónica (HBsAg+) pero también puede ocurrir en el caso de una infección previa resuelta (HBsAg-/Anti-HBcore+) pues el virus persiste en el interior del hepatocito en todos los pacientes infectados.

En los pacientes con infección crónica se define VHBr como el aumento de la carga viral $\geq 2 \log_{10}$ si previamente era detectable o la positivización de la misma ($\geq 1000 \text{ UI/ml}$) si previamente era

indetectable. Y en los pacientes con infección previa resuelta se define como la seroconversión desde HBsAg- a HBsAg+ o la positivización del DNA del VHB en sangre o si previamente era cuantificable el aumento de la misma $\geq 1 \log_{10}$. La reactivación puede ser silente (elevación de los niveles de DNA sin aumento de transaminasas ni síntomas), puede asociarse a hepatitis (ALT $\geq x3$) e incluso de curso fulminante (ALT $\geq x10$ o $\geq x3$ + Bilirrubina $\geq x2$ o INR $\geq 1,5$). Aunque la VHBr puede ocurrir de forma espontánea los fármacos inmunosupresores (IS) representan el mayor detonante de la misma. Otros factores de riesgo son la edad, enfermedades crónicas, presencia de hepatopatía avanzada o cirrosis y otros que dependen del virus como la carga viral basal elevada, presencia de antígeno e y la coinfección con otros virus. Los autores presentan cuatro breves casos de pacientes con infección resuelta que se sometieron a diferentes tratamientos IS, sufriendo sendas VHBr y dos de ellos con pronóstico infausto. Posteriormente, analizan y resumen las recomendaciones y guías clínicas de las principales sociedades sobre el secreeening, prevención y tratamiento de la VHBr. No hay duda en que el cribado debe realizarse en todos los pacientes que van a recibir un tratamiento IS. Incluyendo la detección de HBsAg, anti-HBc y realizando posteriormente la detección de DNA del VHB si cualquiera de las dos anteriores fuera positiva. La detección del anti-HBs nos aporta información extra; su positividad no nos excluye la VHBr pero si tenemos niveles positivos $>100 \text{ UI/ml}$ se ha demostrado un menor riesgo. Su positividad también nos confirma una infección pasada sin embargo su negativización es un predictor de reactivación. Antes del tratamiento IS se recomienda realizar una ecografía y elastografía hepática para ver el grado de fibrosis existente tanto en los pacientes con infección crónica como pasada puesto que una fibrosis avanzada

y una fase cirrótica confieren una mayor morbimortalidad en el caso de que se produzca una VHBr con el consiguiente riesgo de hepatitis fulminante. A continuación estratificaremos el riesgo de VHBr según el estatus serológico y el régimen de IS. Los pacientes con infección crónica presentan un gran riesgo de VHBr comparados con los pacientes con infección resuelta (por ejemplo, un 30% Vs 10% respectivamente después de rituximab).

Las diferentes sociedades de hepatología han intentado clasificar los IS según la incidencia de VHBr de cada uno. Considerando un riesgo bajo cuando la incidencia es <1%, intermedio 1-10% y alto >10% como podemos ver en la tabla 1. De tal manera que se opta por un seguimiento estrecho más un tratamiento a demanda antiviral precoz ante cualquier dato de VHBr en los pacientes con infección crónica con pautas de IS con un riesgo bajo y en los pacientes con infección resuelta que vayan a iniciar IS de riesgo bajo o intermedio. En contraste, se recomienda profilaxis antiviral de inicio en los pacientes con infección crónica

que vayan a recibir IS de riesgo intermedio y alto, y en los pacientes con infección resuelta que van a recibir IS de alto riesgo.

En caso de no precisar tratamiento antiviral profiláctico la monitorización consistirá en la realización de un perfil hepático completo, HBsAg y DNA de VHB cada 1-3 meses con inicio inmediato de antivirales ante cualquier hallazgo de VHBr. La profilaxis antiviral debe iniciarse al menos 1 semana antes del inicio de los IS y posteriormente el seguimiento se realizará cada 3-6 meses con perfil hepático y DNA VHB. La duración del mismo se prolongará 6-12 meses después de haber suspendido el tratamiento IS y en caso de agentes anti célula B durante al menos 12-18 meses después, debido al riesgo tardío de VHBr. Una vez suspendida se recomienda continuar la monitorización durante al menos 1 año más.

Los antivirales recomendados son los análogos de nucleósidos con una alta barrera genética de resistencia como son entecavir, tenofovir alafenamida y tenofovir disoproxilo fumarato.

Comentarios

Todos tenemos incorporados en nuestros protocolos de cribado de infecciones el despistaje del VHB y somos muy precavidos sobre todo cuando vamos a iniciar un tratamiento con anti-CD20 incluso a veces optamos por otras opciones terapéuticas debido al riesgo que ello puede conllevar en este tipo de pacientes. Principalmente, en aquellos con datos de hepatopatía establecida y/o fibrosis hepática por el mayor riesgo de que si se produce una reactivación ésta sea fulminante.

Resaltar por tanto, la importancia de programar una ecografía/elastografía hepática previo al inicio de IS. De igual modo, es interesante estudiar la presencia de anti-HBs en los pacientes con infección resuelta pues su presencia nos identifica a pacientes con menor riesgo de VHBr. También recordar que los pacientes con infección resuelta pueden tener cargas virales bajas y los diferentes paneles de expertos consideran el riesgo de VHBr equiparable al de los pacientes con HBsAg+ (infección crónica).

Tabla 1. Categorías de riesgo de VHBr según los diferentes IS

	Low risk (< 1%)	Moderate risk (1–10%)	High risk (> 10%)	Uncertain
CHB	Methotrexate Azathioprine 6-Mercaptopurine Low-dose CS DAA for HBV/HCV coinfection with HBsAg < 10 IU/ml	Cytotoxic chemotherapy (excluding anthracycline derivatives) TNF-α inhibitors with lower potency* Moderate-dose CS Proteasome inhibitor	B cell-depleting therapy High-dose CS TNF-α inhibitors with higher potency† Anthracycline derivatives HSCT (autologous and allogenic) Immune checkpoint inhibitors: <i>Anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4</i> Tyrosine kinase inhibitors	Abatacept, Tocilizumab, Ibrutinib, Alectuzumab, Natalizumab, Ocrelizumab, Ibritumomab
Resolved HBV infection	Cytotoxic chemotherapy (excluding anthracycline derivatives) High-dose CS TNF-α inhibitors with lower potency* DAA for HCV	Anthracycline derivatives Autologous HSCT TNF-α inhibitors with higher potency†	B cell-depleting therapy Allogenic HSCT	Immune checkpoint inhibitors: <i>anti-PD-1 nivolumab, pembrolizumab, anti-PD-L1: atezolizumab, anti-CTLA-4: ipilimumab</i>

Abbreviations: CHB chronic hepatitis B infection; HBV hepatitis B virus; CS corticosteroids; low-dose CS < 10 mg/day prednisone or equivalent for ≥ 4 weeks; moderate-dose CS 10–20 mg/day prednisone or equivalent for ≥ 4 weeks; high-dose CS ≥ 20 mg/day prednisone or equivalent for ≥ 4 weeks; TNF-α inhibitors tumor necrosis factor alpha inhibitors: etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab; HSCT hematopoietic stem cell transplant
*TNF-α inhibitors with lower potency: etanercept
†TNF-α inhibitors with higher potency: adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab; anthracycline derivatives: doxorubicin, epirubicin

HIPERTENSIÓN PULMONAR



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

Grupo de Investigación CTS-279¹ y
Servicio de Medicina Interna²,
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

DIVERSIDAD DE TIPOS HEMODINÁMICOS EN LA ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO ASOCIADA A HIPERTENSIÓN PULMONAR: MÁS DE UN SUBGRUPO DENTRO DE LA CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Dong X, Shi Y, Xia Y et al. BMC Pulmonary Medicine 2022; 22: 295.

Estudio retrospectivo de cohortes realizado en un único centro sobre población china. Partiendo de la base de que la hipertensión pulmonar (HP) asociada a enfermedades del tejido conectivo (HP-ETC) se clasifica como un subgrupo de HP dentro del grupo 1 de la OMS, también llamada hipertensión arterial pulmonar (HAP), matizan que no todos los casos de HP-ETC se ajustan a la definición hemodinámica de HAP. Su objetivo es investigar la diversidad de tipos hemodinámicos de HP-ETC (en un amplio espectro de conectivopatías, principalmente lupus y esclerosis sistémica) y sus diferencias en cuanto a características clínicas y evolutivas. El estudio se realizó sobre un grupo de 202 pacientes HP-ETC que comprendía 138 pertenecientes al grupo 1 (HP), de la OMS (presión arterial pulmonar media [PAPm] > 20 mmHg, presión de enclavamiento pulmonar [PEP] ≤

15 mmHg, y resistencia vascular pulmonar [RVP] > 3 UW), 24 de ellos con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) leve/moderada asociada y otros 114 sin EPI; 33 pertenecientes al grupo 2 (de disfunción de lado izquierdo del corazón), clasificables, a su vez, en 26 con la variante “combinada pre y poscapilar” (CpcPH; PAPm > 20 mmHg, PEP > 15 mmHg y RVP ≥ 3 UW), y 7 con la variante “poscapilar aislada” (IpcPH; PAPm > 20 mmHg, PEP > 15 mmHg y RVP < 3 UW); otros 31 se clasificaron como con HP “hiperdinámica” (PAPm > 20 mmHg, PEP < 15 mmHg, PVR < 3 UW,) según datos obtenidos por cateterismo cardiaco derecho. Se excluyeron pacientes con enfermedades pulmonares graves (FEV1 < 60% o FVC < 70% o cambios parenquimatosos extensos en TC de alta resolución), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, embolia pulmonar, o cirrosis hepática. Se establecieron comparaciones relativas a características basales, autoanticuerpos, función cardíaca, parámetros ecocardiográficos, hemodinámica y supervivencia. Los principales resultados fueron que la HP hiperdinámica fue la menos grave, con nivel más bajo de NT-proBNP, mejor función (clase de la OMS, PAPm y RVP más bajas), gasto cardíaco más alto y menor remodelación cardíaca. La incidencia de anticuerpos anti-RNP fue significativamente menor en pacientes

con PEP elevada. La supervivencia a corto plazo fue peor en la HP del grupo 2 (sin diferencias estadísticas entre sus dos variantes, aunque el subgrupo CpcPH tendía a mayor niveles de BMP y NT-proBNP, mayor PAPm y mayor diámetro de ventrículo derecho), aunque las tasas de supervivencia a 5 años no diferían entre los grupos. En consonancia con estudios previos, en los pacientes del grupo 1, los parámetros hemodinámicos, y ecocardiográficos no diferían significativamente en relación con la presencia o ausencia de EPI leve/moderada aunque, como señalan los autores, aún está sometido a debate si su presencia implica un mayor riesgo de mortalidad.

Comentarios

Los autores analizan la diversidad existente entre los distintos tipos hemodinámicos, incluyendo un grupo de pacientes con HP hiperdinámica (con RVP < 3 WU y gasto cardíaco elevado), menos grave desde el punto de vista hemodinámico que el resto pero con evolución semejante, que ha sido habitualmente poco estudiado y al que dedican una especial atención, y comprueban que la HP-CTD es más que un subgrupo de HAP. Los distintos tipos de HP-ETC presentan diferentes fenotipos clínicos y evolutivos. Por lo tanto, el fenotipado de PH en pacientes con HP-ETC, más allá de considerarlos como pertenecientes a un

subgrupo uniforme, es de suma importancia para su adecuada valoración y elección del tratamiento más conveniente. Este artículo es accesible libremente en: <https://bmcpulmmed.biomed-central.com/track/pdf/10.1186/s12890-022-02081-0.pdf>

SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE LA FUNCIÓN DEL VENTRÍCULO DERECHO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA SOMETIDOS A CRIBADO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

Xanthouli P, Miazgowski J, Benjamin N et al. Xanthouli et al. *Arthritis Research & Therapy* 2022; 24:173

Se trata de un estudio retrospectivo, monocéntrico realizado en el Hospital Universitario de Heidelberg (Alemania). Su objetivo fue investigar el impacto pronóstico de la función del ventrículo derecho (VD) en 225 pacientes con esclerosis sistémica (EsS) que se valoraron para un cribado rutinario de hipertensión pulmonar (HP) mediante ecocardiografía y (en 86 de ellos) cateterismo cardíaco derecho, tanto en reposo como durante el ejercicio, y establecer comparaciones entre su eficacia y la de otros factores de riesgo ya establecidos (estudios DETECT, PATENT, CHEST...).

La edad media de los pacientes (con forma cutánea limitada de EsS en el 68%) fue de 58,1±13,0 años (81,3% mujeres); la clase funcional (CF-OMS) fue II-III en el 74%, con HP manifiesta en 24 (10,7%). Durante el período de observación de 3,2±2,7 (mediana 2,6) años, fallecieron 35 pacientes. Los resultados fundamentales obtenidos (en examen univa-

riable) como predictores de peor supervivencia fueron: excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE) en reposo <18 mm (p=0,001); reserva de gasto del VD como aumento del índice cardíaco (IC) durante el ejercicio <2 l/min (p<0,0001); reserva vascular pulmonar del VD (Δ presión arterial pulmonar media (PAPm)/ Δ gasto cardíaco) \geq 3 mmHg/l/min (p<0,0001); índice cardíaco (IC) pico <5,5 l/min/m² (p=0,001); distensibilidad arterial pulmonar <2 ml/mmHg (p=0,002); TAPSE/presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) \leq 0,6 ml/mmHg (p<0,0001); y función ecocardiográfica cualitativa del VD en reposo (p<0,0001); todos ellos repetidos, con valor pronóstico significativo de una peor supervivencia. En el análisis multivariable, la relación TAPSE/PAPs y la capacidad de difusión de monóxido de carbono \leq 65 % se identificaron como predictores pronósticos independientes y tuvieron una sensibilidad del 75 % y una especificidad del 69 % para predecir desarrollo futuro de la enfermedad vascular pulmonar (EVP) durante el seguimiento.

Comentarios

Es un hecho sobradamente conocido que el diagnóstico de HP en pacientes con EsS (desarrollada en 12 % de los asintomáticos en nuestra propia experiencia, [García Hernández et al. *Med Clin (Barc)* 2016;146:1-7]coincidente con numerosos estudios) se establece de forma demasiado tardía, en la mayoría de los casos, cuando se consideran únicamente variables sintomáticas. Por ello, es indispensable una vigilancia periódica rutinaria (anual al menos), mediante parámetros ecocardiográficos (y hemodinámicos si procede), de estos pacientes para detectar su aparición precoz, e incluso valorar elementos predictores de su desarrollo con el fin de instaurar tratamiento en fases lo más tempranas posibles, hecho

crucial en cuanto a reducción de morbi/mortalidad. Este estudio, realizado de forma muy rigurosa (y que merece la pena leer detenidamente) demuestra que la evaluación de la función del VD en reposo y, muy importante, durante el ejercicio, puede proporcionar una información valiosísima, para identificar a los pacientes con EsS que tienen un alto riesgo para resultados desfavorables y para el desarrollo de HP y/o EVP. Se puede acceder libremente a él en: <https://arthritis-research.biomed-central.com/track/pdf/10.1186/s13075-022-02863-1.pdf>

NUEVAS Y FUTURAS PERSPECTIVAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Hsu CH, Huang WC, Chang WT. *Acta Cardiol Sin* 2022; 38: 435-442.

Artículo de revisión. Como comentan los autores, desde el descubrimiento de los tres principales mecanismos fisiopatológicos de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), incluidas las vías de la prostaciclina, la endotelina y el óxido nítrico (terapias que no solo han mejorado la capacidad funcional, sino también la supervivencia de los pacientes con HAP) las opciones terapéuticas han aumentado. Peo, a pesar de estos avances, el pronóstico sigue siendo insatisfactorio para muchos pacientes. Con los avances de la investigación clínica y preclínica sobre la HAP, se han identificado varias dianas terapéuticas novedosas para su tratamiento (incluyendo regulación inmunológica y de la inflamación, terapia genética, modificación de la disfunción mitocondrial, inhibidores de tirosina-quinasa, terapia con células madre y denervación

arterial pulmonar) que sugieren el desarrollo potencial de nuevos fármacos. En esta revisión, resumen brevemente (aunque incluyen tablas muy detalladas y útiles) la información actualizada de nuevas vías fisiopatológicas de hipertensión pulmonar (HP), centrada principalmente en la HAP y sobre los nuevos medicamentos y ensayos clínicos (EC) en curso. Comienzan analizando la posible utilidad, para la HP, de fármacos empleados para la hipertensión arterial sistémica e insuficiencia cardiaca izquierda (beta-bloqueantes, inhibidores y receptores de ECA y antagonistas de aldosterona), en general negativa o incluso contraproducente aunque existen estudios en marcha sobre posibles efectos beneficiosos en condiciones específicas. En segundo lugar analizan la posible actuación sobre condicionantes inmuno/inflamatorios. Aunque estudios recientes han revelado que juegan un papel en la patogenia de la HP, idiopática y asociada a enfermedades del tejido conectivo, Ubenimex, un inhibidor de la inflamación mediada por leucotrieno B₄, no se comportó con eficacia en el EC LIBERTY. Tampoco con Rituximab (Zamanian et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204: 209–221) se logró un resultado satisfactorio en pacientes con HP asociada a esclerosis sistémica (aunque se supone que puede tener un papel coadyuvante mediante la depleción de células B). Algo semejante ocurrió con el anti-receptor de IL6, tozilizumab, en un EC en fase 2 para HP del grupo I. Actualmente está en marcha un EC con Elafin, un inhibidor de elastasa producido endógenamente, con el que se han observado efectos favorables en experimentación animal. Se han comprobado modificaciones en la función mitocondrial en patología vascular pulmonar y ventricular derecha; con metil-bardoxolona, un activador de Nrf2 e inhibidor

de la vía NF-κB, se recogieron resultados positivos en la prueba de la marcha de 6 minutos (PM6m) en un estudio de fase 2 (LARIAT); desafortunadamente, dos ECs posteriores, RANGER y CATALYST, cesaron debido a la pandemia de COVID-19. La conocida relación de determinadas alteraciones genéticas con el desarrollo de HP ha promovido la utilización de tacrolimus, un activador de señalización mediada por BMPR2, y de ataluren (restaurador de la traducción del ARNm sobre los codones de terminación prematuros causados por mutaciones sin sentido); se ha demostrado, experimentalmente, que ambos aumentan la expresión de BMP. Sotatercept, una nueva proteína de fusión activina-receptor que aumenta la señal de BMP a través de la inhibición de la actividad de TGF-β, reduce la resistencia vascular pulmonar, además de que provoca disminución de NT-proBNP en pacientes con HAP que reciben tratamiento de base. La utilización de agentes que pueden actuar sobre modificaciones epigenéticas (que se ha comprobado que juegan un papel en la patogenia de la HP), como histona-deacetilasa o como olaparib (supresor del efecto nocivo de PARP-1) se ha propuesto en pacientes con HAP. La utilización de inhibidores de tirosin-kinasa (TKIs) está muy controvertida. Un EC en fase 2 con nilotinib (que resultó eficaz en roedores), se suspendió por efectos adversos (EA) lo mismo que imatinib (EC IMPRES, en fase 3, en el que participamos), a pesar de que con este último se obtuvo un resultado favorable en la PM6m y en variables hemodinámicas. En nuestra propia experiencia, tan solo uno de cuatro pacientes respondió inicialmente de forma favorable, pero falleció por hepatitis tóxica en la que imatinib pudo haber tenido relación (García Hernández et al. *Archivos de bronconeumología*, 2008, 44: 689-691). Se intenta obviar los ES

de TKIs con formulaciones inhaladas. Desatinib se ha comprobado que provoca HP mientras que los efectos de sorafenib han sido, paradójicamente, adversos en unos pacientes y favorables en otros. Hasta la fecha, las terapias con células madre, según los autores, parecen ser un arma de doble filo para el tratamiento de HAP, y la evidencia actual (favorable en animales) no es concluyente en humanos. En cuanto a la denervación de arteria pulmonar, parece ser más efectiva en pacientes con HP combinada pre y poscapilar del grupo II- OMS (ECs TROPHY I y II).

Comentarios

Aunque el título del trabajo parece muy esperanzador, los resultados de su lectura (permítanme que aflore mi, adoptada, vena andaluza) “*no son pa tirá cohetes*”. Si el trabajo seminal de la doctora Robyn Barst, en 1996, que demostró la eficacia de epoprostenol, fue “*un pequeño paso para un investigador pero un gran paso para el tratamiento de la HP*” (parafraseando al astronauta Armstrong), fue seguido de nuevos pasos, discretos pero eficaces, que nos proporcionaron el arsenal actual, la verdad es que parece que las perspectivas que nos presentan los autores de este trabajo no representan zancadas demasiado grandes. Ellos mismos matizan que las diferencias observadas entre trabajos experimentales (con resultados muchas veces espectaculares) y los ECs (mucho menos llamativos) se explican por la simplicidad, casi siempre prefabricada, del modelo animal, comparada con nuestra complejidad. Nos recomiendan, no obstante, que no desfallezcamos y que no perdamos la esperanza. Pues confiemos. Como bien sabe Pandora, es lo último que se pierde. El trabajo es de acceso libre en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9295042/pdf/acs-38-435.pdf>

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

AFECCIÓN OCULAR EN EL SAF CATASTRÓFICO. UNA MANIFESTACIÓN INFRECUENTE PERO CON GRAVES SECUELAS

Morel N, Bonnet C, Mehawej H, et al.
Retina 2021;41:2332-41.

Se analiza de modo retrospectivo una serie de 11 pacientes con SAF catastrófico (SAFC) con manifestaciones oculares del segmento posterior. Los autores optaron por excluir a los pacientes con manifestaciones del segmento anterior (conjuntivitis, escleritis, epiescleritis, uveítis anterior), porque se observan raramente o no existe una clara relación en/con el SAFC. También se excluyeron a los pacientes con discapacidad visual conocida y a aquellos con alteraciones del campo visual debidas a cuadros neurológicos, como accidentes cerebrovasculares en el lóbulo occipital o en las áreas retroquiasmáticas. Además, se analizaron 12 pacientes publicados en series de casos (n = 23). De ellos, 21 (91%) eran mujeres y la mediana de edad fue de 28 años (16–79 años). El SAF fue primario en 7 pacientes (64%) y asociado a LES en 4 (36%). Cinco pacientes (45%) tenían triple positividad de anticuerpos antifosfolípidos (AAF). Se observaron manifestaciones cardíacas en 9 (82%), renales en 9 (82%) y neurológicas en 8 (73%; 5 ictus, 1 trombosis venosa de senos cerebrales, 1 encefalopatía difusa

y 1 síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible). Las manifestaciones oftalmológicas fueron generalmente bilaterales (n = 19, 83%) e incluyeron la retinopatía vascular oclusiva (n = 17, 74%), coroidopatía (n = 11, 48%) y vasculitis retiniana (n = 1, 14%). Las oclusiones vasculares de la retina se asociaron con peor agudeza visual final respecto a la coroidopatía. Después de una mediana de seguimiento de 14 meses, casi la mitad de los pacientes (n = 11, 48%) presentaban una pérdida visual permanente.

Comentarios

La manifestación ocular del polo posterior más frecuente en el SAFC fue la retinopatía vascular oclusiva, que muestra una negativa repercusión sobre la agudeza visual en la mitad de los pacientes. La oclusión arterial implica hipoperfusión e isquemia retiniana, que es irreversible después de 90 minutos y lleva a un daño estructural permanente de la retina neurosensorial y la subsiguiente discapacidad visual permanente y en ocasiones ceguera legal. La isquemia retiniana persistente conduce a neovascularización prerretiniana y a glaucoma neovascular. La ubicación de la oclusión también es crítica, porque la afectación de una arteria que nutre la mácula conducirá a una pérdida de visión profunda y definitiva. Las oclusiones venosas fueron menos frecuentes (tres pacientes afectados, dos con

una oclusión arterial asociada) y en estos casos puede existir una reperfusión retiniana que puede hacer que el daño estructural sea menos severo o permanente. La OCT (tomografía de coherencia óptica) puede detectar edema macular, que es la complicación más frecuente de la trombosis venosa retiniana.

La coroidopatía fue el segundo diagnóstico más frecuente. En el LES, la coroidopatía suele ser un signo de enfermedad activa y puede indicar el inicio de una nefropatía lúpica. La coroidopatía comparte en la angiografía características con la coroidopatía hipertensiva, incluyendo defectos de relleno de la coroides en parches y fugas de grandes vasos coroideos, lo que sugiere que pueden tener la misma fisiopatología. El tratamiento oftalmológico temprano generalmente conduce a la recuperación. Una afectación de la coroides periférica puede dejar cicatriz sin deterioro visual severo. En esta serie, las secuelas de la afectación corioidea fueron principalmente cicatrices atróficas periféricas con defectos del campo visual y buenos resultados visuales en general.

El tratamiento temprano del SAFC puede limitar la extensión y duración de la isquemia y facilitar la recuperación visual, especialmente en la coroidopatía. En esta serie no se pudo analizar el impacto del tratamiento sobre el pronóstico visual por la heterogeneidad de los tratamientos empleados y

el limitado número de pacientes analizados. Como conclusión final, el examen sistemático del fondo de ojo y el estudio angiográfico de los pacientes con SAF, incluso sin síntomas visuales, podría permitir la detección de signos iniciales de oclusión vascular y su tratamiento precoz, que podría, en casos seleccionados, mejorar el pronóstico visual.

RECOMENDACIONES EULAR PARA DISMINUIR EL RIESGO CARDIOVASCULAR EN LES Y SAF

Drosos GC, Vedder D, Houben E, et al. *Ann Rheum Dis* 2022;81:768–79. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221733

Con el objetivo de desarrollar recomendaciones para el manejo del riesgo cardiovascular (RCV) en gota, vasculitis, esclerosis sistémica, miositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Sjögren, lupus sistémico eritematoso (LES) y síndrome antifosfolípido (SAF), EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), a través de un grupo de trabajo multidisciplinar, ha realizado unas recomendaciones para el manejo del RCV basadas en revisiones bibliográficas y opiniones de expertos. Las recomendaciones para el LES y el SAF son las que se indican a continuación (se omite el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación, que se pueden consultar en la publicación).s.

Comentarios

1. En pacientes con LES y/o SAF se requiere una evaluación exhaustiva de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y la comorbilidad para guiar su tratamiento.
- 2A. En pacientes con LES, los niveles más bajos de presión arterial se asocian con menores tasas de eventos cardiovasculares, siendo el objetivo de presión arterial < 130/80 mm Hg.
- 2B. En pacientes con nefritis lúpica se recomiendan los inhibidores de la ECA o los bloqueadores de los receptores de angiotensina en todos los pacientes con un cociente urinario proteínas/creatinina > 500 mg/g o con hipertensión arterial.
- 2C. En pacientes con SAF, el manejo de la presión arterial debe seguir las recomendaciones que rigen para la población general.
3. En pacientes con LES y/o SAF, el tratamiento de la hiperlipidemia debe seguir las recomendaciones aconsejadas en la población general.
- 4A. Los pacientes con LES pueden ser candidatos a estrategias preventivas del mismo modo que en la población general, incluyendo dosis bajas de aspirina, según el perfil de riesgo cardiovascular individual.
- 4B. En portadores asintomáticos de anticuerpos antifosfolípidos (AAF), que no cumplen ningún criterio de clasificación de SAF vascular u obstétrico, con perfil de alto riesgo de AAF, con o sin factores de riesgo vascular tradicionales, se recomienda profilaxis con dosis bajas de aspirina (75 a 100 mg al día). En pacientes con LES y sin antecedentes de trombosis o complicaciones gestacionales se establecen dos situaciones: (1) Con perfil de AAF de alto riesgo: se recomienda AAS a dosis bajas. (2) Perfil de bajo riesgo de AAF: se pueden valorar o considerar dosis bajas de AAS.
5. En pacientes con LES se debe mantener una baja actividad de la enfermedad para reducir también el riesgo cardiovascular.
6. En el LES se recomienda el tratamiento con la dosis de corticoides más baja posible para minimizar el desarrollo de daño cardiovascular.
7. En pacientes con LES no existe (no se puede recomendar) ningún inmunosupresor específico con el propósito de disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares.
8. En el LES se debe considerar el tratamiento con hidroxiclo-roquina (que se recomienda para todos los pacientes a menos que esté contraindicada) específicamente para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares.

FÁRMACOS Y VACUNAS COMO CAUSA DE UN SAF: EN CUÁLES DEBEMOS PENSAR

Christel Gérardin Ch, Bihan K, Salem JE, et al. *Autoimmun Rev*. 2022 May; 21(5):103060. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103060. Epub 2022. PMID: 35114404 DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103060

En este estudio se analizaron de modo retrospectivo todos los casos notificados de síndrome antifosfolípido (SAF) en Vigibase, que es una base de datos de informes de seguridad de casos individuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que contiene los ICSR (Individual Case Safety Reports) presentados por los estados miembros participantes inscritos en el programa internacional de monitorización de medicamentos de la OMS. La fuente de datos incluyó más de 130 países, con ICRS enviados desde centros nacionales de farmacovigilancia de diferentes fuentes, como profesionales de la salud, pacientes y compañías farmacéuticas. En este estudio observacional retrospectivo se incluyeron todas las reacciones adversas a medicamentos notificadas como "síndrome antifosfolípido". Para cada tratamiento se calculó un indicador de desproporcionalidad bayesiano (componente de información, IC), de modo que un fármaco se asoció significativamente con SAF si el extremo inferior del 95% del intervalo de credibilidad del IC era positivo (IC_{0.95} > 0).

Se excluyeron los medicamentos utilizados para tratar el SAF, es decir, con sesgo protopático (rituximab, hidroxiclороquina, ácido micofenólico, otros) y se excluyeron del análisis los pacientes con tratamientos anticoagulantes y antitrombóticos (heparina, enoxaparina, warfarina, rivaroxabán, apixabán, edoxabán, ácido acetilsalicílico).

Desde el 11/01/2000 hasta el 25/07/2021 se analizaron 790 informes de sospecha de SAF inducido por fármacos en VigiBase, y en catorce medicamentos (359 informes) se encontró una relación con SAF. Estos medicamentos fueron hormonas: etinilestradiol-etonogestrel y drospirenona-etinilestradiol; factores de crecimiento plaquetario: eltrombopag, romiplostim; vacunas: frente al virus del papiloma humano, hepatitis A y B y fiebre tifoidea; antibióticos: minociclina; antiinflamatorios no esteroideos: rofecoxib; fármacos biológicos: interferón beta-1-a, etanercept; antihipertensivos: hidralazina; bisfosfonatos: ácido alendrónico; y antipsicóticos: olanzapina.

La edad media al diagnóstico del SAF inducido por fármacos fue de 39 años, siendo un 63,5% mujeres. El intervalo medio desde la exposición al fármaco y el SAF fue de 20 meses. El SAF inducido por fármacos se informó como un efecto secundario grave en el 66% de los casos, que en un 8% supuso un evento que puso en peligro la vida y en un 2,5% existió riesgo de muerte. Un tercio (n = 118) de los casos presentaron tromboembolismo pulmonar y un 4% (15) ictus cerebral. El 15% (n = 53) se asoció a LES, sin que se evidenciara mayor gravedad del SAF en estos pacientes. Se informó de 11 abortos, y de una preeclampsia. Con respecto a las complicaciones arteriales y venosas, el etinilestradiol indujo 128 eventos. Las complicaciones arteriales fueron más frecuentes con rofecoxib y también destacó el trombopag asociado a la presencia de trombosis venosa.

Comentarios

Los autores describen de modo retrospectivo pero con una carga de información muy significativa, la asociación entre la administración de fármacos y el desarrollo de positividad de anticuerpos antifosfolípidos con repercusión clínica, es decir, con presencia de manifestaciones vasculares y, menos frecuentes, obstétricas. El tratamiento hormonal se reveló como el más frecuentemente asociado a complicaciones trombóticas, lo que está de acuerdo con una presentación clásica del SAF en pacientes que desarrollan una trombosis venosa profunda en el contexto de toma de anticonceptivos. El estudio también es congruente con la teoría del “second

hit”, por la cual los AAF inducirían eventos clínicos en presencia de un factor predisponente (p. ej., tratamiento hormonal). Este trabajo tiene el interés de despertar la atención sobre los fármacos como posibles inductores del síndrome, pues lo habitual suele ser tener en consideración únicamente la posibilidad de un proceso infeccioso intercurrente como causa de positividad (generalmente transitoria) de los AAF. Como limitaciones del estudio, los autores señalan, además del carácter retrospectivo, que no se mencionó el tipo de anticuerpo antifosfolípido ni la frecuencia de triple positividad, y que se desconocía si existió algún desencadenante infeccioso, en particular de infección por SARS-CoV2.

DIGESTIVO



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

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

RECOMENDACIONES DEL GRUPO ESPAÑOL DE TRABAJO EN ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ULCEROSA SOBRE LA IMPORTANCIA, EL CRIBADO Y LA VACUNACIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Rocío Ferreiro-Iglesias, Marta Piqueras, Elena Ricart et al. Gastroenterología y Hepatología, <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2022.03.012>

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) muestran una mayor predisposición a presentar infecciones que la población general, algunas de las cuales pueden prevenirse con la administración de vacunas. Las principales causas de inmunosupresión son los fármacos utilizados para el control de la enfermedad y la malnutrición. Así, los tratamientos disponibles se pueden clasificar en inmunosupresores selectivos, bajo grado de inmunosupresión y alto grado de inmunosupresión. Esta clasificación permite establecer el potencial riesgo de

infecciones oportunistas y la posibilidad de administración de vacunas de microorganismos vivos.

Es imprescindible realizar un cribado de infecciones víricas al diagnóstico de la enfermedad que incluya: virus de la hepatitis A, virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus herpes simple, virus de la varicela zóster (VVZ), parotiditis, rubéola y sarampión. Estas recomendaciones nos aportan un anexo de cómo realizar el cribado en el momento del diagnóstico, a lo largo de la enfermedad y según las comorbilidades del paciente.

Posteriormente se realizará un programa de vacunación. El mejor momento para la vacunación es al diagnóstico o antes del inicio de la terapia inmunosupresora si es posible, ya que la vacunación no debe demorar el inicio del tratamiento. En el momento del diagnóstico se recomienda valorar la vacunación de VHB, gripe, neumococo, SARS-CoV2, VVZ, virus papiloma humano (VPH), difteria-tétanos-tos ferina, poliomielitis y triple vírica.

Las recomendaciones establecen el tiempo de interrupción de cada uno de los tratamientos inmunosupresores para la administración de las vacunas atenuadas, sus contraindicaciones, así como la posibilidad de administración en caso de inmunosupresores selectivos o baja inmunosupresión, individualizando y valorando riesgos. También nos aporta la posología de cada vacuna en función del tratamiento inmunosupresor y otras características específicas. Respecto a las situaciones especiales hace hincapié en demorar las vacunas de virus vivos en los hijos de madres que han recibido tratamiento biológico durante el embarazo hasta los 6-12 meses o valorar niveles de fármaco en sangre antes de la vacuna.

Comentarios

El tratamiento de la EII ha avanzado significativamente y muchos de los fármacos disponibles actúan

suprimiendo el sistema inmunológico en mayor o menor grado, por lo que existe un riesgo incrementado de cualquier infección, muchas de las cuales pueden ser graves y pueden ser prevenibles con las vacunas. Sin embargo, algunos estudios han mostrado una baja tasa de inmunización en estos pacientes que podría explicarse por una baja concienciación de los médicos, la falta de protocolización de los circuitos de vacunación y la preocupación sobre posibles efectos adversos y seguridad de las vacunas en pacientes inmunodeprimidos. Además, el calendario vacunal puede variar en cada país y en los diferentes escenarios clínicos, por lo que las recomendaciones deben adaptarse atendiendo a todas estas particularidades. Por todas estas razones, se ha elaborado este documento de consenso, avalado por el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa, que establece unas pautas claras de vacunación aplicadas a nuestro medio.

MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: RESULTADOS DE 30 AÑOS DE SEGUIMIENTO EN UNA COHORTE INICIAL NORUEGA (ESTUDIO IBSEN)

Follin-Arbelet B, Milada SC, Hovde Ø, et al. *J Crohns Colitis*. 2022 Oct 14;jjac156. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac156. PMID: 36239614.

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de larga duración pueden tener un mayor riesgo de muerte en comparación con la población general, especialmente los pacientes de edad avanzada. El estudio Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) detectó previamente un

aumento pequeño pero no estadísticamente significativo en la mortalidad, 20 años después del diagnóstico. El objetivo de este reciente estudio fue evaluar la mortalidad global y por causas específicas a los 30 años de seguimiento.

Para ello la cohorte IBSEN incluyó 519 pacientes con colitis ulcerosa (CU) y 237 pacientes con enfermedad de Crohn (EC) entre 1990 y 1993, cada uno emparejado con cinco controles. Los datos del certificado de defunción se obtuvieron del Registro Noruego de Causas de Defunción. Las causas subyacentes de muerte se clasificaron en cinco grupos: todos los cánceres, cánceres gastrointestinales, enfermedades cardiovasculares, infecciones y todas las demás causas.

En los resultados del estudio no hubo diferencia estadísticamente significativa en las tasas de mortalidad general. Sin embargo, en pacientes con EC, sexo masculino (HR = 1,65 [1,04-2,62]), inicio después de los 40 años (HR = 1,72 [1,19-2,48]), enfermedad colónica (HR = 1,57 [1,05- 2,35]), y el comportamiento penetrante (HR = 3,3 [1,41-7,76]) fueron factores clínicos asociados con una mayor mortalidad. Los pacientes con EII tenían un mayor riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular; FC = 1,51 [1,10-2,08] para UC y 2,04 [1,11-3,77] para CD. Al tener en cuenta tanto la causa subyacente como la inmediata de la muerte, la infección fue más frecuente en pacientes con EII.

Como conclusión del estudio encontramos que las tasas de mortalidad por todas las causas fueron similares entre los pacientes con EII y los controles. Sin embargo, debemos estar atentos a las enfermedades cardiovasculares e infecciones, particularmente en subgrupos específicos de pacientes con EC.

Comentarios

Este estudio de la revista de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa trata un tema interesante como es la mortalidad en los pacientes con

EII. La EII que cursa con afectación grave puede generar complicaciones graves y estudios longitudinales han demostrado que los pacientes con EII tienen una tasa de mortalidad mayor que la población general, sobre todo en la EC. La mayoría de las causas relacionadas con la mortalidad en la EII son la enfermedad cardiovascular (ECV), neoplasias, infecciones, complicaciones postoperatorias, enfermedades gastrointestinales y hepáticas y enfermedad pulmonar.

En este estudio la proporción de pacientes que fallecieron tras 30 años de seguimiento fue similar en el grupo de EII y en el de la población general. Aunque el riesgo relativo de mortalidad en pacientes con EC y varones sí estaba incrementado de forma significativa. Factores como el diagnóstico de EC con más de 40 años, la afec-

tación colónica y penetrante se asociaron a mayor mortalidad en estos pacientes comparados con sus controles.

Otro resultado interesante del estudio fue la asociación entre la EII y la muerte causada por enfermedad cardiovascular (ECV), algo en consonancia con estudios recientes. Durante los brotes de EII el riesgo de muerte por ECV podría ser mayor y la incidencia de estos eventos es mayor en pacientes de más edad. Todo esto se puede justificar por la inflamación crónica a largo plazo acontecida en estos pacientes.

Aunque los pacientes con EII tienen mayor riesgo de sufrir infecciones, entre otros motivos por el uso de medicación inmunosupresora, en el estudio las infecciones no fueron significativamente más frecuentes en los pacientes de

EII pero sí fue causa de muerte frecuente por lo que los autores resaltan que sigue siendo una preocupación para los pacientes y médicos.

Por último, tampoco encuentran elevación en la mortalidad debido a cáncer en general o cáncer gastrointestinal en particular. Algo que difiere de revisiones sistemáticas basadas en estudios poblacionales que demuestran un leve incremento. Se piensa que ese exceso en la mortalidad por neoplasias ya no es tan marcado como antes.

En resumen, este estudio de cohorte a largo plazo reveló un buen pronóstico para los pacientes con EII con respecto a la mortalidad, lo que demuestra los avances en la atención médica de la EII y la ampliación de las opciones terapéuticas disponibles.

COVID-19 Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



María del Mar Ayala Gutiérrez

Enrique de Ramón Garrido

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Regional Universitario de Málaga

INMUNOGENICIDAD DE LAS VACUNAS FRENTE AL COVID-19 EN PACIENTES CON DIFERENTES PROBLEMAS DE SALUD: REVISIÓN SISTEMÁTICA NARRATIVA

Cho K, Park S, Kim E-Y, et al. J Med Virol 2022; 94:4144-4155.

Los autores desarrollan una revisión sistemática narrativa (nivel 2a en OCBEM) sobre la eficacia de la vacunación frente a la Covid-19 en pacientes con tumores sólidos y hematológicos, enfermedades autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal y pacientes trasplantados o en tratamiento de diálisis. La búsqueda de la literatu-

ra se llevó a cabo por duplicado en Medline/PubMed. Se incluyeron en la revisión 21 publicaciones, con el registro de los seropositivos en cada una de las enfermedades, trasplantados y dializados. En el caso de que diferentes publicaciones estudiaran el mismo tipo de paciente, se eligió aquella con el mayor número de participan-

tes. La mayoría de los pacientes con tumores sólidos presentaban tasas de seropositividad mayores del 80% después de la segunda dosis, aunque en algunos tumores, como el cáncer de mama, se observó baja seropositividad. En pacientes con algunos tipos de neoplasias hematológicas (especialmente en LLC y si recibían anti-CD20 o inhibidores de JAK1/JAK2) y enfermedades autoinmunes (en especial artritis reumatoide, vasculitis ANCA, miopatía idiopática inflamatoria y en esclerosis múltiple tratados con anti-CD20), también se registraron bajas cifras de seropositividad, lo que parece haber estado relacionado con el tratamiento inmunosupresor que estaban recibiendo estos pacientes. Los pacientes en hemodiálisis (más eficaz la vacuna mRNA, pero con más efectos adversos) o trasplantados que estaban recibiendo inmunosupresión (pulmón, corazón, riñón) presentaron bajas tasas de seropositividad, inferiores a las de la población general, mientras que todos los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (menor en quienes estaban recibiendo anti-TNF α), consiguieron la seropositividad. Los pacientes que eran seropositivos al inicio del estudio o se infectaron durante su desarrollo, presentaron tasas de seropositividad cercana al 100% tras la segunda dosis de vacuna. Los autores concluyen, tras describir la situación, en la necesidad de elaborar meta-análisis que validen esta revisión narrativa, así como estudios sobre los métodos de protección frente a la Covid-19 de pacientes con situaciones de inmunodeficiencia.

Comentarios

Los pacientes con enfermedades previas o aquellos que reciben diálisis o trasplantados, son considerados de mayor riesgo al infectarse con el SARS-CoV-2 y presentar la Covid-19. Entre los fallecidos por la Covid-19 sólo el 0,9% no tenía alguna enfermedad. Esta revisión resume la situación de un amplio

grupo de sujetos con patologías previas que se vacunan frente a la Covid-19, pero el número de pacientes no parece suficiente para concluir con seguridad cuál es su respuesta. Por otra parte, la definición de respuesta a la vacunación no es uniforme en todos los estudios y no hay información sobre la respuesta de los linfocitos T como protectores de la infección.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON COVID-19 EN ESPAÑA. REGISTRO NACIONAL DEL AÑO 2.020

Systemic Autoimmune Diseases in Patients Hospitalized with COVID-19 in Spain: A Nation-Wide Registry Study

Moreno-Torres V, de Mendoza C, Mellor-Pita S, et al.
Viruses 2022;14:1631

El objetivo de esta publicación fue estudiar la evolución clínica de los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), hospitalizados con Covid-19 en España, antes de la introducción de las vacunas frente al SARS-CoV-2 (nivel 4 en OCBEM). Los datos se obtuvieron del Registro Nacional Español de Altas Hospitalarias, con base en el CIE-10, que recoge datos con los diagnósticos de alta de pacientes de hospitales de base poblacional y el conjunto mínimo básico de datos (CMBD) de éstos. Se trata de un registro público perteneciente al Ministerio de Salud Español. Se dispone, entonces, de información de todos los pacientes dados de alta de las clínicas/hospitales del País desde los años noventa. Otras publicaciones anteriores, sobre enfermedades infecciosas y autoinmunes, han demostrado su capacidad de obtención de estimadores de la carga puntual y tendencias temporales de diferentes condicio-

nes clínicas en el ámbito de toda la nación. Entre los 117.694 pacientes ingresados en el año 2.020, solo 892 (0.8%) habían presentado algún tipo de EAS antes del ingreso relacionado con la Covid-19, donde se incluían, Síndrome de Sjögren 25%, Vasculitis Sistémica 21%, Lupus Eritematoso Sistémico 19%, Sarcoidosis 17%, Esclerosis Sistémica 11%, Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo 4%, Enfermedad de Behçet 4% y Miopatía inflamatorias 2%. La tasa de mortalidad intrahospitalaria fue mayor en los pacientes con EAS (20% vs. 16%, $p < 0.001$) que en el resto de ingresados. Tras el ajuste por las condiciones basales, las EAS no se asociaron con una mayor tasa de mortalidad (OR = 0.93, IC95% 0.78–1.11). En el análisis individual ajustado de las EAS, tampoco se encontró mayor tasa de mortalidad para ninguna de ellas. La mortalidad en los pacientes con EAS vino determinada por la edad (OR = 1.05, IC95% CI 1.04–1.07), presencia de insuficiencia cardiaca (OR = 1.67, IC95% 1.10–2.49), enfermedad renal crónica (OR = 1.29, IC95% 1.05–1.59) y enfermedad hepática (OR = 1.97, 95% CI 1.13–3.44). Los autores concluyen que la mayor tasa de mortalidad por la Covid-19 en pacientes con EAS hospitalizados en España, durante el año 2020, no se relaciona con su proceso autoinmune, sino con una mayor carga de comorbilidades, que pueden ser secundarias a lesión orgánica y secuelas de su condición previa.

Comentarios

Se trata de un amplio estudio, llevado a cabo con la información disponible para quienes deseen profundizar en el conocimiento del pronóstico de los pacientes hospitalizados en nuestro País por la Covid-19 durante el año 2020. En este caso, en los pacientes con EAS, se confirma que las características de morbilidad previas al ingreso (edad, problemas cardiacos, renales y hepáticos) son las determinantes del pronóstico en

relación con la mortalidad. El estudio no comenta el tratamiento de los datos faltantes que hicieron los autores. Al no disponer de información sobre el tratamiento previo u hospitalario de los pacientes, ni la situación de actividad o daño de su EAS, ésta no se ha analizado. Por supuesto, la situación actual, dos años más tarde, debe ser muy diferente al haber mejorado el conocimiento de la Covid-19, disponerse de vacunación, la posibilidad de haber estado infectado por el SARS-CoV-2 con anterioridad y la aparición de las diferentes variantes posteriores.

FACTORES PRONÓSTICOS DE RESULTADOS ADVERSOS EN PACIENTES CON COVID-19: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS GLOBAL DEL AÑO 2.020

Bellou V, Tzoulaki I, van Smeden M, et al. *Eur Respir J* 2022;59:2002964

Los autores llevaron a cabo una revisión sistemática con meta-análisis (nivel 1a en OCBEM) sobre la situación de los factores pronósticos de los resultados adversos en pacientes con la Covid-19. Utilizaron la base de datos PubMed, entre Enero y Julio de 2020. Para la síntesis de los datos, el meta-análisis utilizó un modelo de efectos aleatorios, asumiendo que los verdaderos efectos no eran iguales en todos los estudios. También evaluaron la heterogeneidad de los estudios mediante el estadístico I² (indica el porcentaje de variabilidad en las estimaciones del efecto, las OR, debido a la heterogeneidad más que al error del muestreo). Utilizan el test de Egger para evaluar el efecto de los estudios de pequeño tamaño muestral. Identificaron, para la revisión sistemática 428 estudios y

seleccionaron 263 para el meta-análisis. Examinaron 91 factores pronósticos y su asociación con 11 resultados. Los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina, la apnea obstructiva del sueño, la odinofagia, historia de tromboembolismo venoso, el sexo, la enfermedad arterial coronaria, el cáncer, la enfermedad hepática crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la demencia, cualquier medicación inmunosupresora, la enfermedad arterial periférica, enfermedades reumatológicas y el tabaquismo, se asociaron con al menos uno de los resultados analizados, con más de 1000 eventos, $p < 0.005$, $I^2 < 50\%$ (valores entre 50-100% pueden indicar considerable heterogeneidad), con intervalos al 95% de los predictores que excluían el valor nulo, y ausencia de efecto de los estudios de pequeño tamaño. El riesgo de sesgos, evaluado mediante la herramienta Quality in Prognosis Studies, indicaba un alto riesgo de sesgo en 302 de los 428 artículos, 389 artículos en el ajuste de variables pronósticas y 396 artículos para el análisis estadístico y la presentación del informe. Los autores concluyen que sus hallazgos pueden usarse para la elaboración de modelos pronósticos y como guía en la selección de pacientes para el desarrollo de ensayos clínicos.

Comentarios

Los factores pronósticos individuales de la Covid-19 no están claros todavía. Aunque, en el momento en que se planteó esta revisión sistemática, no se habían iniciado las campañas de vacunación poblacional frente al SARS-CoV-2, sus resultados no dejan de ser importantes. Este es un estudio muy exhaustivo que trata el tema de forma sistematizada y resume la evidencia epidemiológica disponible sobre la totalidad de los factores pronósticos que predisponen los diferentes resultados adversos de la enfermedad Covid-19.

IMPACTO DE LAS VARIANTES Y LA VACUNACIÓN EN LA MORTALIDAD Y UTILIZACIÓN DE RECURSOS HOSPITALARIOS EN PACIENTES CON COVID-19

Stepanova M, Lam B, Younossi E, et al. *BMC Infect Dis* 2022;22:702

Los autores estudiaron los resultados evolutivos en adultos hospitalizados con Covid-19 entre marzo de 2.020 y febrero de 2.022 (nivel 4 en OCBEM). Los datos se obtuvieron del registro médico sanitario electrónico de pacientes adultos, hospitalizados por Covid-19, en un grupo de cinco hospitales de un amplio sistema sanitario. El tiempo de seguimiento del estudio se dividió entre marzo 2.020-junio 2.021 (periodo pre-Delta), julio-noviembre 2.021 (periodo Delta) y diciembre 2.021-febrero 2.022 (periodo Ómicron). Se incluyeron un total de 9.582, 75% ingresados durante el periodo pre-Delta, 9% durante el periodo Delta, 16% durante el periodo Ómicron. Los pacientes ingresados con Covid-positivo tenían más edad durante el periodo Ómicron, pero tenían tasas menores de neumonía Covid y utilización de recursos ($p < 0.0001$); 46% se había vacunado durante el periodo Delta y 61% durante el periodo Ómicron ($p < 0.0001$). Tras el ajuste por los factores demográficos y comorbilidades, la vacunación se asoció con menor mortalidad intrahospitalaria (OR=0.47 (0.34-0.65), $p < 0.0001$). El periodo Ómicron se asoció de forma independiente con menor riesgo de mortalidad intrahospitalaria (OR=0.61 (0.45-0.82), $p = 0.0010$). La vacunación y el ingreso en el periodo Ómicron se asociaron también de forma independiente con menor utilización de recursos sanitarios ($p < 0.05$). Estas cifras de asociación variaban en los distintos grupos de edad, con efectos protectores más marcados en los pacientes más jóvenes.

Comentarios

Como se esperaba, aunque es algo que requiere su verificación, los resultados de la Covid-19 en pacientes hospitalizados, que son los que tienen peores consecuencias, están cambiando conforme van apareciendo las

nuevas variantes y se dispone de mejor conocimiento de la entidad, mejores tratamientos y la población general tiene acceso a las vacunas frente al SARS-CoV-2. La edad y tener múltiples comorbilidades sigue siendo un factor de riesgo de mortalidad, con in-

dependencia de la variante del virus. La tasa de vacunación de los pacientes hospitalizados del estudio fue alta. Por último, dicha vacunación supuso una enfermedad menos grave y se asoció con una menor tasa de mortalidad intrahospitalaria.

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.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO Y SEGURIDAD DE LA REEXPOSICIÓN EN EL TERRENO DE LA MIOSITIS RELACIONADA CON LOS INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO: UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO NACIONAL.

Weill A, Delyon J, Descamps V et al. *Rheumatology* 2021;60: 5753–5764 doi:10.1093/rheumatology/keab249).

En un número anterior de Cuadernos, comentábamos que las células neoplásicas poseen la capacidad de unirse a determinados receptores de los linfocitos T, que tienen una función inhibitoria de la respuesta citotóxica. Los inhibidores de puntos de control inmunitario [*“immune check point inhibitors”* (ICPIs)] son anticuerpos monoclonales que se unen a los receptores linfocitarios o a sus ligandos desbloqueando así la respuesta inmu-

nitaria antitumoral. Estos agentes pueden inducir efectos adversos (EA) inmuno-relacionados que incluyen artritis, miositis, polimialgia y síndrome seco, con una prevalencia que oscila entre el 3,3 y el 6,6 %. En el caso de miositis inmuno-relacionada (MIR) la frecuencia se reduce a un 1% (base de datos de EA a medicamentos de la OMS), aunque parece que va aumentando; no existen hasta el momento guías terapéuticas específicas para esta complicación. El trabajo que comentamos va dirigido al análisis de las estrategias terapéuticas actuales de MIR desarrollada en pacientes tratados con ICPI, y a evaluar los resultados del tratamiento y las posibilidades de reexposición a dichos agentes. Se trata de un estudio retrospectivo, multicéntrico a nivel nacional, en distintos hospitales de Francia (de 2018 a 2020) que incluyó 20 pacientes, 16 hombres y 4 mujeres [todos tratados con ICPIs a causa de diferentes neoplasias: melanoma (15), cáncer de pulmón no de pequeñas

células (4) y carcinoma de células de Merkel (1)]; 16 con MIR típica (MIRt) y 4 con MIR atípica (MIRa): lesiones de dermatomiositis en 2; escleromiositis y datos histológicos de miopatía necrosante en cada uno de los restantes. Se utilizó monoterapia, en la mayoría (18), con prednisona oral (0,5-1 mg/kg/d) o con metilprednisolona i.v. (dependiendo de la gravedad). Se asoció metotrexato, rituximab o tacrolimus en 1 caso respectivamente (en pacientes con MIRa) e inmunoglobulina iv en cuatro (uno de ellos con MIRt). Se obtuvo una respuesta completa [en unas 3 semanas, con normalización de la creatin quinasa (CK)] en los casos con MIRt y menos favorable en MIRa (incluida una muerte relacionada con la MIR en el paciente con escleromiositis, que, además, requirió una intensa inmunosupresión). Los ICPIs se retiraron en todos los casos (excepto en dos con MIR leve) y se reintrodujeron de manera segura en nueve pacientes con formas de MIR moderada (6) o grave (3) sin que se observara re-

caída de la MIR. No se reintrodujeron en 9 (3 por remisión del cáncer y 6 por gravedad de la miopatía o falta de datos de seguridad).

Comentarios

Dada la rareza de esta complicación es muy poca la información existente acerca de su tratamiento y del riesgo de reintroducción de la terapia antineoplásica. Los resultados de este estudio indican que la monoterapia con esteroides (oral o intravenosa) es un tratamiento eficaz para la MIRt (con posibilidad de una rápida retirada de ellos) y sin riesgo de recidiva de la afección muscular, pero que es necesario valorar inicialmente la presencia de rasgos atípicos de miopatía ya que, en estos pacientes, es necesaria una inmunosupresión más intensa. Los resultados de los pacientes reexpuestos (con el mismo u otro agente, debido a progresión del cáncer), están a favor de una reintroducción segura de los ICPIs después de la resolución de los síntomas y la normalización de la CK tanto en formas moderadas como graves de MIR. El principal inconveniente es que el bajo número de pacientes incluido en este estudio, (aunque relativamente elevado considerando la rareza de esta entidad), dificulta generalizar conclusiones y recomendaciones a partir de los resultados que se obtienen. Por ello tenemos que acabar con la consabida frase de "...serán necesarios unos estudios más amplios, etc, etc...").

¿QUÉ HACEMOS CON UNOS ANTICUERPOS (ESPECÍFICOS O ASOCIADOS) DE MIOSITIS POSITIVOS?

Al Nokhatha SA, Alfares E, Corcoran L et al. *Rheumatol In.* 2021;41:2133-2146).

La positividad de anticuerpos específicos de miositis (AEM) y de anticuerpos asociados a miositis (AAM) es una característica

de las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), pero también se observa en otras enfermedades reumáticas y en individuos sin síntomas clínicos. El objetivo del estudio, realizado por los Departamentos de Reumatología e Inmunología del Hospital St. James, de Dublín (Irlanda) fue evaluar la utilidad clínica de la positividad de los AEM y los AAM y, en particular, la relevancia clínica de los resultados positivos débiles, en todos los pacientes de su institución que tenían al menos un resultado positivo en el panel de miositis de Immunoblot EUROLINE, durante un período de 6 años (2015-2020). Se evaluaron las asociaciones de dichos resultados con las características clínicas y el diagnóstico final. Ochenta y siete de 225 (39%) pruebas de panel de miositis cumplieron con los criterios de inclusión. Hubo 52 resultados positivos fuertes y 35 positivos débiles para uno o más MSA/MAA (según los niveles establecidos por el fabricante del test). En el grupo positivo fuerte, 15% (8/52) fueron diagnosticados de MII, 34,6% (18/52) de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), 7,7% (4/52) de síndrome anti-sintetasa, 25% (13/52) con otra enfermedad del tejido conectivo (ETC), y otros, contabilizados en 25% (13/52) sin patología alguna autoinmune. En los casos positivos débiles, solo el 14% (5/35) tenía ETC y ninguno MII. El 60% (21/35) de los casos positivos débiles no se asociaron con una enfermedad reumática específica. Concluyen los autores que un número significativo de resultados positivos del panel de miositis, particularmente los positivos débiles, no están asociados significativamente con MII o ETC.

Comentarios

Los primitivos criterios de clasificación de las MII (mal llamados diagnósticos, aunque lo cierto es que son de gran ayuda para este fin), de Bohan y Peter, de 1975, no incluían la determinación de

ningún tipo de anticuerpos; en cuanto a los más recientes (y, con perdón, más engorrosos) de EULAR, de 2017, no se contempla en ellos más que la positividad de los anticuerpos anti-Jo1. Sin embargo, en la actualidad contamos con una amplia variedad de AEM y de AAM que resultan de una gran ayuda en el diagnóstico de las MII. En el trabajo que comentamos establecen una distinción entre alta positividad y baja positividad de los mismos y observan una elevada correlación tanto con las MII como con otras ETC, pero sólo en los casos de alta positividad. Por otra parte, se establecen interesantes asociaciones con distintas variantes clínicas que escapan a los límites de este comentario (por lo que recomendamos una detenida lectura del original). En el diagrama que incluyen, y reproducimos ya que lo consideramos muy útil como guía de actuación, podemos observar, además, que esta positividad de anticuerpos (tanto débil como fuerte) es relevante sólo cuando se asocia a la presencia de manifestaciones clínicas. Marginalmente queremos comentar que, aunque es cierto que la positividad de autoanticuerpos puede preceder en años al desarrollo clínico de la MII, en la clínica diaria de las consultas de referencia, recibimos muy frecuentemente solicitudes para valoración de personas absolutamente asintomáticas con positividad de alguno de estos autoanticuerpos (solicitada sin una clara justificación), positividad que, habitualmente, supone una gran carga de inquietud para el paciente y para su médico de referencia. Con la mayor frecuencia la valoración ulterior de estos pacientes suele ser negativa. Recordemos que, según el teorema de Bayes, sólo se debe solicitar una nueva prueba de confirmación (en estos casos los autoanticuerpos) cuando la probabilidad pre-prueba (aportada por la clínica y demás datos complementarios sugerentes) es, al menos, intermedia. Por

otra parte, es sabido que en procesos de baja prevalencia (como es el caso de las MII) el riesgo de obtener resultados falsamente positivos (cuando la solicitud se hace un tanto “al tun tun”) es aún mayor. Una vez más, resaltamos la importancia de evitar solicitar peticiones de autoanticuerpos (o de cualquier otra prueba) sin estar apoyados en datos clínicos suficientemente sospechosos: es la manera de evitar falsos positivos y del mal uso de recursos. El trabajo es de libre acceso en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8550373/pdf/296_2021_Article_5012.pdf

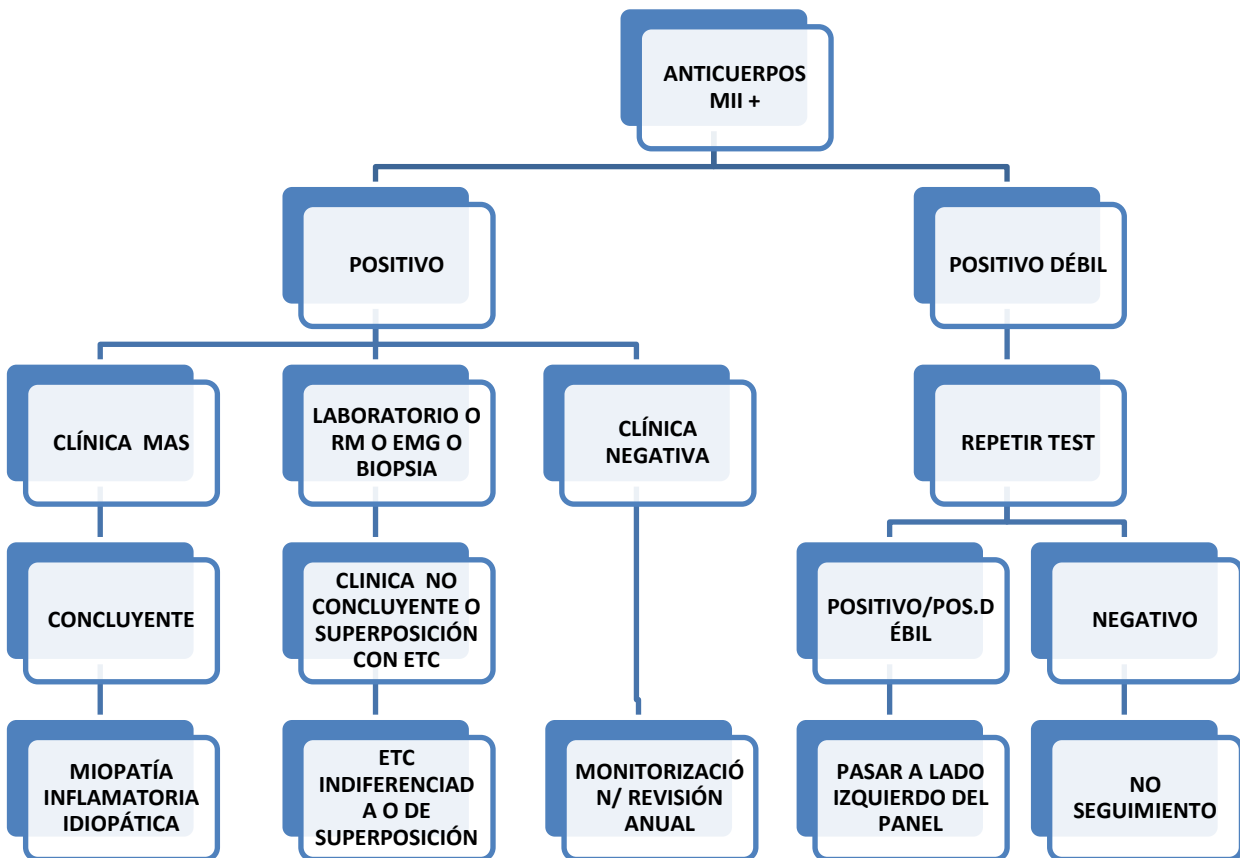
SIGNIFICADO DE POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS ANTI-MITOCONDRIALES EN PACIENTES CON MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

Sabbagh SE, Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M et al. Clin Rheumatol. 2021; 40:4095-4100.

Este trabajo, realizado conjuntamente por varias instituciones estadounidenses, analiza la prevalencia de autoanticuerpos anti-mitocondriales (AMA) en pacientes con miositis inflamatoria

idiopática (MII) de inicio, tanto en adultos como juvenil, en un estudio de cohortes, examinando los sueros de 619 pacientes adultos más 371 pacientes juveniles, con dermatomiositis (DM), polimiositis (PM), miositis por cuerpos de inclusión (IBM) o DM amiopática. Se incluyeron 164 adultos y 92 niños como controles sanos. Se investigaron las diferencias fenotípicas entre los positivos y negativos para AMA.

Los AMA estaban presentes en el 5% de pacientes con miositis adulta (16 de 216 DM, 10 de 222 PM, 4 de 140 IBM, 1 de 19 DM amiopática), 1% de pacientes con



miositis juvenil (3 de 302 JDMJ, 1 de 25 PMJ), y 1% de controles sanos adultos y juveniles. En los controles sanos, los AMA fueron positivos en 1 (0,6 %) de adultos ($p=0,004$) y en 1 (1%, exactamente igual que en los pacientes) de los niños. En pacientes con miositis del adulto, los AMA se asociaron con debilidad muscular persistente, fenómeno de Raynaud, disfagia y miocardiopatía así como una enfermedad más grave o refractaria al tratamiento, ya que recibieron con mayor frecuencia glucocorticoides e inmunoglobulina intravenosa. Por el contrario, la positividad de AMA es rara en la miositis juvenil y, aunque los niños que la presentaban tenían episodios de caídas y disfagia, su positividad no está asociada con un fenotipo clínico específico ni con características especiales de la medicación. Los autores sugieren que la presencia de AMA en pacientes adultos con miositis debería impulsar la detección de compromiso cardíaco y de deglución.

Comentarios

No es la primera vez que se menciona esta asociación, pero se trata de un trabajo notable por la amplitud de la serie, la inclusión de dos grupos diferenciados de pacientes (adultos y niños) y la comparación con controles sanos. En segundo lugar, los autores emplean una técnica analítica muy depurada. Los AMA constituyen un grupo de anticuerpos dirigidos contra proteínas de la membrana interna y externa de las mitocondrias. Se han identificado 9 tipos, de M1 a M9 (Berg PA, Klein R. Dig Dis. 1992;10:85-101). Los anti-M1 y anti-M7 están asociados con enfermedades infecciosas como la sífilis o la miocarditis y los anti-M3 y anti-M6 con alergia a venocuran e iproniazida; los anti-M5 aparecen ocasionalmente en algunas formas de conectivopatías (no miositis) ANA-positivos y ANA-negativos. Los otros tipos de AMA (anti-M2, anti-M4, anti-M8 y anti-M9) son específicos para cirrosis biliar primaria (CBP) pero la máxima sensibilidad es para anti-M2 (95%) con una positividad en inferior al 1% en población sana. Los autores de este

trabajo emplean una técnica de laboratorio altamente específica, QUANTA Lite® M2EP (MIT3), que utiliza un antígeno triple recombinante que incorpora 3 epítopos inmunodominantes de CBP en una sola molécula y que proporciona una mayor sensibilidad y especificidad en comparación con M2 convencional. Por lo tanto, la asociación de estos casos de MII no se debe a una reacción inespecífica (como la que se observa en otros procesos, asociados a variantes diferentes de M2). La frecuencia, no muy alta pero muy significativa, de asociación de AMA en pacientes adultos (que no en niños) y la presencia en ellos de un fenotipo llamativo (que se repite en varios trabajos previos), sugiere que los AMA pueden ser considerados como un biomarcador útil de sospecha de evolución desfavorable (especialmente de desarrollo de cardiopatía) y necesidad de terapia más intensa en los pacientes adultos con MII de comienzo.

Este artículo es de libre acceso en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8463345/pdf/10067_2021_Article_5730.pdf

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 AAEA

Granada: 8, 9 y 10 de junio de 2022

UNA VASCULITIS POCO SISTÉMICA

Laurine Prinnet,
Daniel Arnés García,
Clara Palacios Morenilla,
Nuria Navarrete Navarrete.

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-mesogastrica, 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 antiproteinasa-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.

Discusión

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

panarteritis 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

Jiménez Benítez, M.
Castillo, M.
Rodríguez Suárez, S.
García Hernández, F.

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 tratamientos 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.



picture by: @matthew_henry

EL RINCÓN DE LA COLABORACIÓN

Espacio abierto a todos los interesados en presentar algún protocolo de colaboración o colaborar con alguno de los protocolos presentados, independientemente de su pertenencia o no a la AADEA.



Adoración Martín

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

Terapia anti-Bliss en pacientes con Nefritis Lúpica. Un estudio en Vida Real

La Triple Terapia para la Nefritis Lúpica (NL) se viene utilizando desde el año 2008 (Bao H et al), a raíz de estudios publicados, sobre todo, en el continente asiático.

A raíz del estudio AURORA, se ha extendido su uso en inducción al resto de continentes, limitándose a pacientes con FG >45 ml/min.

Por otro lado, la terapia anti-Bliss lleva usándose en las manifestaciones extrarrenales del LES desde hace una década. A raíz de ello, se percibió mejoría en parámetros renales de pacientes con afectación renal leve por lo que se desarrolló el ECA BLISS-LN del que se arrojaron resultados positivos en NL tipo III-V no nefróticas y sin deterioro grave del filtrado glomerular (FG). Durante este tiempo se ha utilizado el Belimumab, sólo o en combinación con Rituximab también para NL refractarias a terapia convencional, pero con resultados no publicados.

Con este trabajo, se pretende conocer la información sobre las características clínico-histológicas y la evolución de las NL que se han tratado en los últimos años con Triple Terapia y/o Terapia anti-Bliss en Vida Real, independientemente de la especialidad médica del médico responsable del paciente en la Comunidad Autónoma de Andalucía.

Los interesados pueden ponerse en contacto con info@aadea.es



Próximos eventos:

XIV Curso de actualización en patologías autoinmunes de la AADEA

Málaga, 16 y 17 de diciembre de 2022



Más información e inscripciones en aadea.es

Máster en Enfermedades Autoinmunes

90 créditos ECTS. 6ª edición del máster. Cursos 2022/2024

Información y preinscripciones:

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

100% Online

Contacto:

csaludmaster@gmail.com

959219699 ó 677155921



Universidad de Huelva

