

AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes

REVISIONES:

Riesgo Vascular y estilo de vida en Lupus y otras Enfermedades Autoinmunes

Autoinmunidad y Autoinflamación en las Inmunodeficiencias Primarias



Literatura Comentada

Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide. Síndrome de Sjögren, Esclerodermia, Vasculitis, Enfermedad de Behçet, Enfermedad relacionada con IgG4, Dermatología, COVID-19 y Autoinmunidad, Miopatías Inflamatorias, Nefrología, Inteligencia Artificial y Enfermedades Autoinmunes, Síndrome Antifosfolípido, Hipertensión pulmonar, Infecciones y Autoinmunidad, Inflamación Ocular, Genética, Inmunología, Enfermedades Autoinflamatorias, Farmacia Hospitalaria y Sarcoidosis.



- 3 Presentación**
Norberto Ortego Centeno
- REVISIONES**
- 4 Riesgo Vascular y estilo de vida en Lupus y otras Enfermedades Autoinmunes**
Adoración Martín Gómez
Irene Medina Martínez
Gracia Cruz Caparros
Javier Muñoz Vico
Esmeralda Manzano López
José Antonio Vargas Hitos
- 16 Autoinmunidad y Autoinflamación en las Inmunodeficiencias Primarias**
Ángel Robles Marhuenda
- LITERATURA COMENTADA**
- 29 Lupus Eritematoso Sistémico**
María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido
- 31 Artritis Reumatoide**
Manuel Tenorio Martín
- 34 Síndrome de Sjögren**
Mónica Zamora Pasadas
Nuria Navarrete Navarrete
José Mario Sabio Sánchez
- 36 Esclerodermia**
Raquel Ríos Fernández
Marta García Morales
Norberto Ortego Centeno
- 38 Enfermedad de Behçet**
Gracia Cruz Caparrós
- 40 Nefrología**
Adoración Martín Gómez
Ana Ávila Bernabeu
M^a del Mar Castilla Castellano
- 45 Enfermedades Autoinflamatorias**
Inés Losada López
Juan González Moreno
- 47 Dermatología**
Ricardo Ruiz Villaverde
Francisco De la Torre Gomar
David Moyano Bueno
- 48 Genética**
Javier Martín Ibáñez
- 49 Enfermedad relacionada con IgG4**
Cristina Borrachero Garro
Ignacio Martín Suárez
- 52 COVID-19 y Enfermedades Autoinmunes**
María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido
- 54 Inteligencia Artificial y Enfermedades Autoinmunes**
Enrique de Ramón Garrido
- 58 Farmacia Hospitalaria**
Joaquín Borrás Blasco
Silvia Cornejo Uixeda
- 61 Hipertensión Pulmonar**
Francisco José García Hernández
Julio Sánchez Román
Rocío González León
- 63 Miopatías Inflamatorias**
Francisco José García Hernández
Julio Sánchez Román
Rocío González León
- 66 Inflamación Ocular**
Encarnación Jiménez Rodríguez
Paloma Rivera de Zea
Carmen Alba Linero
- 67 Inmunología**
Francisco Javier Muñoz Vico
- 68 Infecciones y Autoinmunidad**
Javier de la Hera Fernández
Leopoldo Muñoz Medina
- 70 Vasculitis**
José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera
- 73 Síndrome Antifosfolípídico**
José Luis Rodríguez García
- 75 Sarcoidosis**
Carlos Romero

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

Coordinador: Norberto Ortego Centeno

Colaboradores: Carmen Alba Linero, Ana Ávila Bernabeu, María del Mar Ayala Gutiérrez, Cristina Borrachero Garro, Joaquín Borrás Blanco, José Luis Callejas Rubio, M^a del Mar Castilla Castellano, Gracia Cruz Caparrós, Milagros Cruz Martínez, Javier de la Hera Fernández, Francisco De la Torre Gomar, Enrique de Ramón Garrido, Francisco José García Hernández, Rocío González León, Juan González Moreno, Encarnación Jiménez Rodríguez, María José Lirola Cruz, Inés Losada López, Esmeralda Manzano López, Adoración Martín Gómez, Ignacio Martín Suárez, Irene Medina Martínez, Manuela Moreno Higuera, David Moyano Bueno, Francisco Javier Muñoz Vico, Leopoldo Muñoz Medina, Nuria Navarrete Navarrete, Norberto Ortego Centeno, Raquel Ríos Fernández, Paloma Rivera de Zea, Ángel Robles Marhuenda, 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 16, Volumen 3. Diciembre de 2023



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

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

CUADRAGÉSIMO NÚMERO

Queridos amigos,

Os hacemos llegar un nuevo número de Cuadernos. Aunque sale a la luz a primeros de año, el número sería el tercero de 2023. En esta ocasión contamos con dos excelentes artículos de fondo. El primero, dedicado a un tema de actualidad como es el riesgo vascular y el estilo de vida en las enfermedades autoinmunes. Está escrito por varios autores de distintos hospitales y servicios hospitalarios (Adoración Martín Gómez, Irene Medina Martínez, Gracia Cruz Caparros, Javier Muñoz Vico, Esmeralda Manzano López (5) y José Antonio Vargas-Hitos), lo que le confiere un valor añadido y repasa, lo que su título dice, aspectos de la vida diaria que pueden incidir, de forma positiva, en nuestros enfermos con patologías autoinmunes en general y con lupus en particular. El segundo, dedicado a autoinmunidad y autoinflamación en las inmunodeficiencia primarias, escrito por Ángel Robles-Marhuenda, del Servicio de Medicina Interna del hospital universitario La Paz, de Madrid, nos adentra en un mundo tan apasionante como novedoso en el que los clínicos tendremos que ir profundizando en los años venideros. Contamos, además, con las excelentes revisiones habituales de nuestra revista y un apartado nuevo, dedicado a la inteligencia artificial, a cargo de nuestro colaborador habitual, Enrique de Ramón.

Como siempre hay que agradecer a los colaboradores el esfuerzo que realizan para poder continuar, año tras año, con la publicación de Cuadernos. Por desgracia, el trabajo en la clínica es cada vez más exigente, con servicios y unidades más que mermados de personal y sobrecargados de pacientes. Además, en este caso por fortuna, cada vez hay más colaboraciones y grupos de trabajo con decenas de trabajos interesantes. El resultado es que llega un momento en que las horas del día no dan para más. Por eso agradecer ese esfuerzo extra que supone revisar la literatura internacional de cada especialidad es obligado, aunque sea reiterativo.

Por último, me gustaría destacar que en 2024 la AADEA cumple, al menos como idea, 20 años de edad, lo cual es motivo de una gran alegría. El ejercicio de la multidisciplinariedad, en el mundo de la medicina, cada vez es más necesario y evidente su beneficio; y es especialmente importante en el campo de las enfermedades autoinmunes. Y recordar que multidisciplinariedad implica inclusión y no exclusión. Los Cuadernos son un ejemplo de lo que aporta el trabajo en equipo. A lo largo de los años hemos contado con la colaboración de más y más especialidades médicas y también de otros profesionales relacionados con las enfermedades autoinmunes. Seguro que en los años próximos incluiremos algunas más.

Así pues, solo resta desearos que el contenido de este número de Cuadernos sea de vuestro agrado, daros la ENHORABUENA a todos los implicados en que la AADEA perdure como una asociación cada vez más fuerte y productiva y, por supuesto, deciros que os esperamos en el XII Congreso que tendrá lugar en Huelva los próximos días 21, 22 y 23 de febrero de 2024.



Norberto Ortego Centeno
Coordinador de "Cuadernos de Autoinmunidad"

REVISIÓN

Adoración
Martín
Gómez ¹Irene
Medina
Martínez ²Gracia
Cruz
Caparrós ³Javier
Muñoz
Vico ⁴Esmeralda
Manzano
López ³José
Antonio
Vargas-Hitos ⁵

¹ Unidad de Nefrología, Hospital de Poniente, El Ejido.

² Servicio de Urgencias. Hospital de Alta Resolución de Guadix.

³ Servicio de Medicina Interna, Hospital de Poniente, El Ejido.

⁴ Servicio de Inmunología, Hospital Torrecárdenas, Almería.

⁵ Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de las Nieves, Granada.

RIESGO VASCULAR Y ESTILO DE VIDA EN LUPUS Y OTRAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

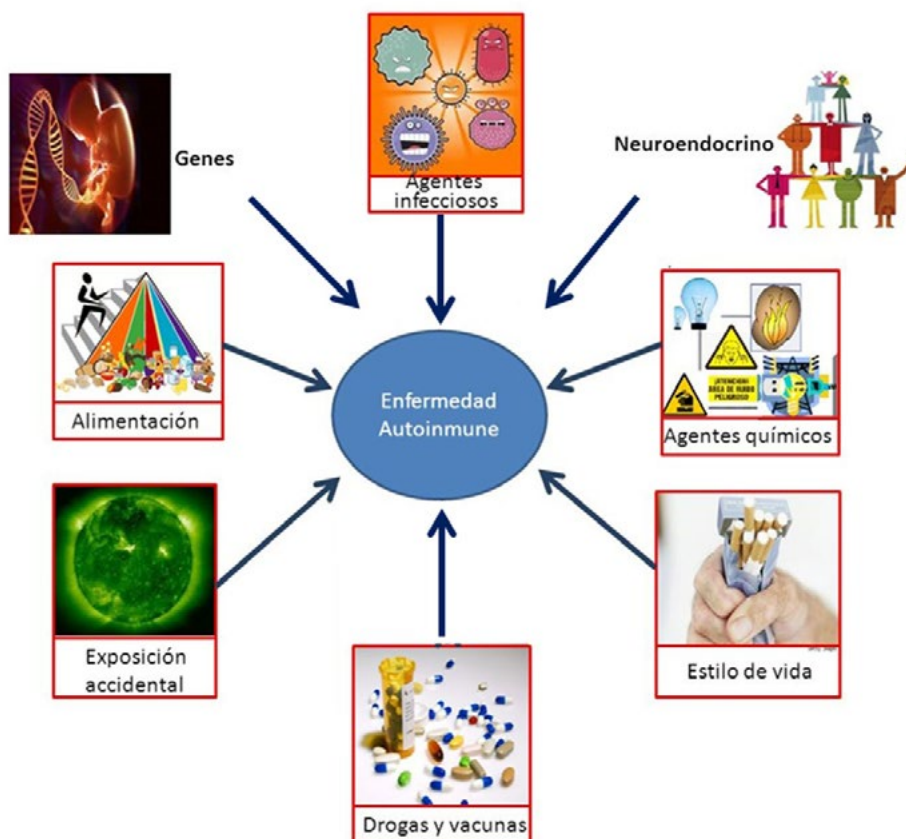
Las enfermedades autoinmunes (EAls) son un grupo heterogéneo de patologías de gran complejidad caracterizadas por una desregulación del sistema inmunológico, que causa un daño o pérdida de función fisiológica en uno o en varios órganos según el tipo y ubicación del blanco antigénico involucrado ¹. Aunque su etiología no es del todo conocida, es bien sabido que la autoinmunidad es el resultado de la interacción de factores genéticos (polimorfismos de genes HLA y no HLA y mecanismos epigenéticos) ³, inmunológicos ², hormonales ⁴ y ambientales. Entre los factores ambientales, merecen ser destacados todos aquellos que forman parte del estilo de vida de las personas, como la alimentación, la actividad física, el consumo de tabaco o alcohol y la exposición a la luz solar, además de otros de índole psicosocial como el estrés ⁵.

El período de latencia de las enfermedades autoinmunes, también conocido como “estado de autoinmunidad”, comienza con la formación de autoanticuerpos, células T y B específicas u otras alteraciones inmunológicas y finaliza con la aparición de las manifestaciones clínicas y, por tanto, la enfermedad. Durante este período, la influencia de los factores ambientales es pri-

mordial para favorecer el desarrollo de la enfermedad autoinmune o, por el contrario, prevenir su aparición ⁶.

Por otro lado, la mayoría de las EAls cursan en brotes y pueden provocar un daño crónico acumulado y conducir a insuficiencia orgánica y mortalidad. En las últimas décadas, el avance terapéutico dirigido ha conseguido mejorar el pronóstico de estas enfermedades, y reducir la actividad inherente a las mismas. Desafortunadamente, la enfermedad cardiovascular (ECV) ha tomado el relevo como una de las principales causas de morbimortalidad en esta población ^{7,8}. Los mismos factores higiénico-dietéticos recomendados a lo largo de los años para la prevención y tratamiento de la ECV, han sido igualmente estudiados en profundidad en las EAls y, debido a su carácter modificable y potencialmente manejable, dan la oportunidad de prevenir la aparición y/o progresión de estas enfermedades en sinergia con los tratamientos farmacológicos específicos. Dedicamos este espacio a describir cómo la alimentación puede interferir en la autoinmunidad y cómo la intervención a través de los hábitos de vida puede ayudar a mejorar la evolución y comorbilidades en este tipo de patología ^{1,2}.

Mosaico de la autoinmunidad



ALGUNOS MECANISMOS DEL SISTEMA INMUNE RELACIONADOS CON LA ALIMENTACIÓN Y FACTORES AMBIENTALES

La pérdida de tolerancia inmunológica en la que contribuyen fundamentalmente los linfocitos T reguladores y mensajeros como la interleuquina 10 es la base autoinmune de estas enfermedades⁹. Dentro del mosaico de la autoinmunidad, la nutrición ha adquirido especial relevancia, en especial por la relación con este sistema inmune¹⁰.

Neu5Gc. Las membranas de todas las células de nuestro organismo contienen cadenas de oligosacáridos, que sirven, entre otras cosas, para que el sistema inmune las reconozca como propias y no provoque una reacción dañina frente a ellas. Uno de los componentes de estas cadenas es el Neu5Ac, que puede ser sintetizada por los humanos.

Un derivado de ésta, el Neu5Gc, es un monosacárido que está en las membranas de todas las células de la mayoría de los mamíferos, pero ni los primates ni los humanos lo podemos sintetizar, considerándose ajena y con el potencial de desencadenar una reacción inmune.

Como el Neu5Gc es estructuralmente similar al Neu5Ac, se puede integrar directamente en los tejidos humanos en lugar de éste. Esto ocurre cuando ingerimos carne de mamífero o productos lácteos: el Neu5Gc presente en ellos es captado por nuestras células, que lo presentan en su superficie, en lugar del Neu5Ac, a la vista de las células inmunes. Pero al no estar presente normalmente en nuestras células, el sistema inmune desencadena la producción de anticuerpos anti-Neu5Gc al ponerse en contacto con él. Estos anticuerpos pueden dar lugar a reacciones inflamatorias que a la larga pueden constituir un factor de riesgo para la aparición de enfermedades autoinmunes, entre otras consecuencias.

Sin embargo, esto no implica que no podamos ingerir carne de mamífero o tomar leche de vaca, ya que el Neu5Gc es también incorporado por la microbiota fisiológica en las primeras etapas de la vida a partir de la alimentación. Estas bacterias presentan el Neu5Gc al sistema inmune desde etapas muy tempranas en la vida, generando así tolerancia al mismo para la ingesta futura de carne roja y lácteos, evitando alergia y reacciones indeseables a éstos en edades posteriores. Pero en personas predispuestas genéticamente, y con el concurso de otros factores de riesgo, la presencia de Neu5Gc procedente de la

microbiota puede contribuir a la generación de respuestas inflamatorias y la producción de anticuerpos frente a esta molécula.

El mecanismo de este cambio molecular y la consiguiente reacción inflamatoria se ha demostrado en la esclerosis múltiple y en la tiroiditis de Hashimoto, pero puede estar también detrás de otros muchos fenómenos autoinmunes.¹¹

Microbiota. La microbiota es el conjunto de microorganismos, en especial bacterias, que pueblan las superficies de nuestro organismo. Se encuentran en piel y todas las mucosas: respiratoria, digestiva, urinaria, genital, pero incluso se han encontrado en placenta y en órganos internos. La más importante y conocida es la microbiota intestinal. Estos microorganismos tienen funciones muy importantes: entre otras cosas, instruyen al sistema inmune, colaboran con él a defendernos de patógenos, sintetizan moléculas esenciales como vitaminas, neurotransmisores, y nutrientes como los ácidos grasos de cadena corta (ácido acético, propiónico y butírico), que influyen en el funcionamiento del sistema inmune y en el sistema nervioso central. Éste guarda una estrecha relación con la microbiota, en lo que ha venido en denominarse “eje intestino-cerebro”. De hecho, la inflamación de bajo grado (una activación asintomática del sistema inmune leve pero mantenida en el tiempo que va alterando poco a poco la función de los órganos y los va dañando progresivamente) y cierto grado de neuroinflamación están presente en todas las enfermedades autoinmunes, no sólo las que tienen como diana el sistema nervioso central como la esclerosis múltiple. Un factor muy importante en su génesis se encuentra en alteraciones en la microbiota.

Se postula considerar a la microbiota como un órgano más. Una microbiota desequilibrada como ocurre con ciertos cambios en la distribución de especies microbianas, relacionados con la dieta, estrés, otras enfermedades, etc., constituye un factor de riesgo en la génesis y desarrollo de enfermedades crónicas, y entre ellas, las autoinmunes¹². Por ejemplo, ciertos microorganismos de nuestra microbiota inducen la producción de moléculas mensajeras, como la *interleuquina 10*, producida por los linfocitos T reguladores, evitando su activación excesiva. Por tanto, un cambio en la composición de la microbiota que dé lugar a la pérdida de estos microbios (por dietas desequilibradas, por ejemplo) sesga la respuesta inmune hacia un estado proinflamatorio, manteniendo crónicamente activo al sistema inmune.

Citrulinación. Una vez sintetizadas las proteínas, algunos de los aminoácidos que las integran pueden sufrir cambios químicos. Una de las modificaciones es la citrulinación, que consiste en convertir el ami-

noácido arginina en otro aminoácido, la citrulina, gracias a la acción de un grupo de enzimas llamadas peptidil-arginina-deiminadas (PADs)¹³.

Las proteínas modificadas por citrulinación cambian su estructura adoptando en ocasiones configuraciones similares a las proteínas víricas, convirtiéndose así en **neoantígenos**, que, al ser expuestos al sistema inmune, van a ser reconocidos como extraños, y frente a los cuales se genera una respuesta inmune y la producción de anticuerpos. A este fenómeno se denomina mimetismo molecular. Esta reacción inmune es mantenida bajo control por los linfocitos T reguladores, por lo que habitualmente somos tolerantes ante los autoantígenos.

Sin embargo, ciertos factores pueden hacer perder la tolerancia frente a los neoantígenos. Por una parte, esta similitud entre los neoantígenos y los antígenos virales permitirá que los anticuerpos producidos por el sistema inmune durante una infección por ciertos virus van a reaccionar de forma cruzada con las proteínas citrulinadas, pudiendo así desencadenar o agravar una respuesta autoinmune. Esto explica la reiterada observación de que una infección viral precede la aparición de un brote de enfermedad autoinmune, y que los virus sean considerados como un importante factor de riesgo de autoinmunidad.

Por otra parte, puede perderse el equilibrio entre linfocitos T efectoros y reguladores, por ejemplo, al no haberse eliminado correctamente los linfocitos T autorreactivos en el timo, lo que también puede contribuir a la pérdida de tolerancia de los neoantígenos.

Macronutrientes e inflamación. La mayoría de estudios que han examinado el papel de la dieta sobre la funcionalidad del sistema inmune, se han centrado en componentes macronutricionales individuales más que en la dieta en su conjunto. Los fenómenos oxidativos producen una modificación de las moléculas propias del organismo originando neoantígenos y activando el sistema inmunológico. De manera específica, los nutrientes y componentes de la dieta han sido descritos como “antiinflamatorios” o “proinflamatorios”. El sodio, por ejemplo, se considera proinflamatorio, ya que una ingesta elevada de éste favorece el aumento de los macrófagos proinflamatorios e IL-7 y la inhibición de la función reguladora de los linfocitos T¹⁴. La ingesta elevada de sodio y baja en potasio se ha visto relacionada con la actividad de la enfermedad¹⁵.

En el caso de los carbohidratos, es su calidad más que su cantidad absoluta, lo que influye en la inflamación. Los azúcares libres son considerados proinflamatorios en pacientes con LES, ya que, además del obvio aumento del riesgo cardiovascular, se ha observado un refuerzo de diversos marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, homocisteína, anticuerpos anti-ADN de doble cadena y fracciones

del complemento C3 y C4 ¹⁶. Además, un alto contenido en fibra se ha relacionado negativamente con la presencia de biomarcadores inflamatorios.

Respecto a la grasa, más allá de la cantidad total que ingerimos a diario, es la proporción de los distintos ácidos grasos con su diferente grado de insaturación y longitud de cadena, lo que determina realmente su efecto sobre el sistema inmune: la grasa saturada provoca una mayor respuesta inmune que los ácidos grasos poliinsaturados; los ácidos grasos poliinsaturados (omega-3) pueden reducir la inflamación interfiriendo con citoquinas proinflamatorias, migración de los leucocitos y expresión de genes proinflamatorios ¹⁷⁻¹⁸. El ácido araquidónico (ácido graso omega-6), también poliinsaturado, derivado de fuentes de alimentación animal, se considera, por el contrario, precursor de moléculas proinflamatorias aunque su papel en la inflamación es controvertido. De hecho, más que los niveles de omega 3 y de omega 6 ingeridos, lo que parece ser importante es su proporción, de manera que un cociente omega 6/omega 3 bajo se ha correlacionado en muchos estudios con un efecto antiinflamatorio ¹⁹. Todo esto da una idea de la complejidad del tema y de la importancia de centrarse, no ya en alimentos individuales, sino en la dieta su conjunto, cuando queremos evaluar su impacto en la salud en general y en el sistema inmune en particular.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES

En las últimas décadas, la enfermedad cardiovascular (ECV) se ha situado como una de las principales causas de morbimortalidad, también en el campo de las enfermedades autoinmunes (EAls). Las más estudiadas en este escenario son la artritis reumatoide (AR) y el LES ²⁰⁻²¹, pero en los últimos años también han surgido trabajos sobre vasculitis ANCA y otras ²³⁻²⁶.

Se barajan diferentes causas que conducen a un riesgo cardiovascular (CV) elevado en las EAls. Aunque puede pensarse que todas ellas conducen a una arteriosclerosis acelerada, que constituye la base de la ECV ²⁷⁻²⁹, hay trabajos que así lo afirman en AR, LES o espondiloartropatías, pero en otras como la esclerosis sistémica o enfermedad mixta del tejido conectivo, parece toma mayor relevancia la vasculopatía ocluyente ³⁰. Detallamos algunos de estos fundamentos:

- El sustrato fisiopatológico de la propia enfermedad provoca inflamación inherente a nivel vascular. La inflamación vascular es en sí uno de los mecanismos patogénicos centrales en la inducción y progresión de la arteriosclerosis. En varios estudios se ha descrito que pacientes

con mayor actividad de la enfermedad son más susceptibles de presentar ECV, aunque sean diferentes los mediadores que puedan participar en cada patología.

- El daño orgánico acumulado está relacionado con la gravedad y actividad de la enfermedad, ya sea por persistencia o repetición de sus brotes. En este sentido, uno de los órganos afectados que más condiciona el pronóstico cardiovascular en las enfermedades autoinmunes es el riñón, ya sea por la frecuencia de su afectación en este tipo de patologías como por su implicación en el sistema cardiovascular. En pacientes con enfermedad renal crónica, a medida que desciende el filtrado glomerular aumenta el riesgo cardiovascular, aún más si la pérdida de filtrado se acompaña de proteinuria. En estudios realizados en población general, con sólo 10 mg/g de albuminuria (por debajo del dintel de la normalidad) aumenta la mortalidad global y cardiovascular ^{23,31} y, aunque no se puedan extrapolar de manera estricta estos datos de población general con una edad y género diferentes a personas con LES, la proteinuria residual puede hacer al sujeto ser de riesgo. De ahí la indicación de tratar a estas pacientes con fármacos nefro y cardio protectores como los inhibidores del sistema renina-angiotensina y los del SGLT-2.
- Fármacos con pobre perfil metabólico y cardiovascular (antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides, anticalcineurínicos...). Afortunadamente, las dosis de estos fármacos se han ido ajustando y así minimizando estos efectos no deseables.
- De manera colateral y no menos importante, los factores de riesgo vascular clásicos son cada vez más frecuentes en estas pacientes: hablamos de la hipertensión, la diabetes, la obesidad, la dislipemia, el tabaquismo y el sedentarismo ^{26, 32-33}. En definitiva, el síndrome metabólico, pandemia del siglo XXI, es más frecuente en las EAls que en la población general, como lleva estudiando años el grupo de Granada ³⁴. Esta materia constituye un auténtico desafío en la investigación y el manejo clínico de las pacientes con LES ³⁵, una de las razones es que las fórmulas validadas para calcular el riesgo CV pueden infraestimar su riesgo real en estas pacientes mayoritariamente jóvenes ³⁶.

En el caso de la hipertensión arterial, además de ser más frecuente, es más severa en algunas EAls, como el lupus y la vasculitis ANCA ^{26, 37}. De ahí que se insista en la dieta pobre en sal, ya que no sólo es facilitadora de hipertensión, sino que la convierte en

resistente y grave, contribuyendo a la aparición de lesiones de órgano diana ³⁸. Según la OMS, los españoles ingerimos entre dos y tres veces más sal de la recomendada (3-5 gr de sal al día), siendo el segundo país de Europa en este ranking.

El impacto y fisiopatogenia de la diabetes y obesidad en el LES y otras enfermedades autoinmunes es motivo de estudio en los trabajos de investigación actuales, en los cuales se expone una gran heterogeneidad en términos tanto de prevalencia como de mecanismos influyentes en su aparición y desarrollo ^{35,39}.

Por su parte, durante décadas, el **sedentarismo** ha acompañado a las enfermedades reumáticas articulares por el dolor, el miedo al deterioro funcional de la articulación, la fatiga crónica y la patología cognitivo-psicológica que afecta a esta población ⁴⁰⁻⁴¹. En este sentido, la literatura médica ha demostrado desde hace años que la inmovilización articular perjudica más a la función motora, además de contribuir significativamente a la obesidad y aparición de patología cardiovascular ^{33,42-43}. Por el contrario, la práctica de ejercicio físico supervisado, además de ser segura, tiene beneficios sobre el nivel de fatiga percibida, el síndrome ansiosodepresivo y la condición física, contribuyendo a mejorar la calidad de vida de estas pacientes ⁴⁴⁻⁴⁵.

Por uno u otro motivo, la carga de factores de riesgo cardiovasculares en personas con EAls hace necesario un esfuerzo para su prevención, diagnóstico y tratamiento en múltiples campos. Las intervenciones en el marco habitodietético se detallan a continuación.

INTERVENCIÓN. DIETA

Hoy día, nadie duda de que la dieta y el ejercicio físico son dos de los pilares que sustentan el estilo de vida que llamamos “saludable”. La Organización Mundial de la Salud establece que todos los adultos deben aspirar a una dieta equilibrada que contenga frutas, verduras, frutos secos y cereales integrales, y una cantidad limitada de azúcar, grasas y sal libres ⁴⁶. Enfatiza, además, la importancia de la actividad física regular y de evitar la obesidad para promover un estado de buena salud.

Aunque una dieta saludable es siempre un buen punto de partida, no disponemos, sin embargo, de evidencia científica de peso que respalde la indicación de pautas concretas de nutrición en el caso particular de los pacientes con enfermedades autoinmunes. En este sentido, sería interesante y deseable poder identificar aquellas pautas concretas que sean capaces de prevenir el daño orgánico en los pacientes, más allá de su impacto sobre el riesgo vascular, por su efecto sobre la inflamación que subyace en el fondo de estos trastornos.

Según lo comentado más arriba, con respecto a los nutrientes, deberíamos elegir un balance adecuado de ácidos grasos omega 3/6, y disminuir la ingesta de sal y azúcares libres. Por otro lado, la literatura científica relaciona el consumo de fibra con la disminución de biomarcadores inflamatorios entre otros beneficios ⁴⁷. Se han observado resultados como la mejora de la permeabilidad intestinal y producción de ácidos grasos de cadena corta por parte de las bacterias intestinales, jugando un papel importante en la eubiosis u homeostasis del microbioma intestinal. Además, favorece la inducción de linfocitos T reguladores y supresión de linfocitos Th1 y Th17 ⁴⁸.

En general para todas las enfermedades autoinmunes y neurodegenerativas, una dieta pobre en carbohidratos, y en algunos casos, llegar a una dieta cetogénica han resultado ser efectivos. Los hidratos de carbono de la dieta deberían estar compuestos, al menos en su mayoría, de glúcidos celulares con vistas a la formación de ácidos grasos de cadena corta.

También es importante que los alimentos sean muy variados, sobre todo los vegetales. Se recomienda comer a diario cebollas, ajo y setas. Los elementos activos de estos nutrientes pueden ayudar a reducir la producción de anticuerpos y tienen un efecto reductor de la carga vírica (especialmente, el virus de Epstein-Barr, que sabemos que es un factor de riesgo de autoinmunidad) ⁴⁹.

Además, es importante mantener una ingesta adecuada de proteínas (cuidado con los enfermos renales), ácidos grasos omega 3 (antiinflamatorios) y minerales para el sistema nervioso. Los productos procedentes de mamíferos no son apropiados debido al hecho de que contienen Neu5Gc como ya hemos visto anteriormente, y por tanto es conveniente restringir su ingesta, siempre teniendo en cuenta las particularidades de cada paciente.

Alimentos antiinflamatorios. Teniendo en cuenta la carga inflamatoria en estas enfermedades, es necesario incluir diariamente en la dieta elementos antiinflamatorios, como frutos rojos y frutas del bosque (uva negra, frambuesa, arándano, fresa...), verdura en general, especias y hierbas aromáticas como la cúrcuma y el jengibre, y fuentes de ácidos grasos omega 3 (los más conocidos son el EPA y el DHA), que modulan la reacción inflamatoria. Estos ácidos grasos pueden encontrarse en el pescado y marisco, y es recomendable incluirlos en el menú al menos tres veces por semana. En caso de que la dieta no aporte las cantidades necesarias, será conveniente complementar mediante suplementos nutricionales, de los que se puede encontrar una amplia variedad en farmacias y parafarmacias.

Teniendo en cuenta que los fenómenos oxidativos juegan un papel en la génesis de neoantígenos, y en la activación del sistema inmune, contrarrestarlos con sustancias como la N-acetil-cisteína (NAC) y

la vitamina C puede contribuir a que los tratamientos habituales para estas enfermedades tengan un mayor efecto ⁵⁰.

Vitamina D. La vitamina D reduce la producción de señales proinflamatorias por el organismo. Su deficiencia es un factor de riesgo de génesis y desarrollo de enfermedades autoinmunes ⁵¹. Por ello mantener unos niveles suficientes de vitamina D3 es una intervención básica en cualquier abordaje en este tipo de enfermedades.

Otros suplementos. En muchos pacientes con enfermedades autoinmunes se observa una reducción en la disponibilidad del zinc, metal muy influyente en la función de los sistemas nervioso e inmune, por lo que podría considerarse su suplementación.

Muchas enfermedades autoinmunes se acompañan de procesos neuroinflamatorios, que pueden dar lugar a fatiga crónica o a dolores de origen central, como la fibromialgia, y en cuyo origen juegan un papel determinados factores genéticos y ambientales. Los pacientes con fibromialgia tienen una disfunción del sistema nervioso central consistente en la amplificación de la transmisión e interpretación del dolor. La palmitoiletanolamida (PEA) es un nutraceutico (alimento que tiene un beneficio médico o para la salud), con efectos analgésicos y antiinflamatorios y puede ser utilizada como un coadyuvante de los antiinflamatorios y analgésicos habitualmente utilizados.

Otra intervención posible consiste en inhibir las peptidil-arginina-deiminasas (PADs), que ya vimos al hablar de citrulinación, para evitar una reacción inmune contra los péptidos citrulinados y aumentar la tolerancia frente a ellos. Para evitar la citrulinación se puede utilizar una estrategia similar a la que se ha empleado en las reacciones alérgicas (por ejemplo frente al cacahuete): administrar de forma dosificada L-citrulina en combinación con un probiótico que estimule la producción y acción de la citoquina antiinflamatoria IL-10. Por ejemplo, la citrulina se encuentra en grandes cantidades en la sandía, y se puede estimular la producción de IL-10 mediante la toma de ciertos probióticos como *Lactobacillus reuteri*. En todo caso, esta intervención aún no ha sido demostrada y siempre ha de ser supervisada por un médico.

Con respeto a la microbiota, en ocasiones es necesario complementar con probióticos exógenos de calidad y con metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (butírico concretamente).

Aunque se han detallado estudios sobre micro y macronutrientes, es necesario recordar que no consumimos alimentos individuales sino dietas completas, de ahí que buscar la prevención de la enfermedad autoinmune en la población y el control de la inflamación en los pacientes es, en última instancia, una cuestión de patrones dietéticos. En este sentido, el único patrón que ha demostrado beneficio

claro en las enfermedades autoinmunes, es la **dieta mediterránea (DM)**. Hablamos de un patrón dietético tradicional, basado en alimentos integrales o mínimamente procesados y una proporción relativamente alta de verduras, frutas, legumbres y cereales, con pescado y carnes blancas como fuente principal de proteínas, y aceite de oliva como fuente principal de grasas ⁵². Estudios epidemiológicos, como el *Seven Countries Study* en los años 60 ⁵³, ya demostraron interés por la dieta mediterránea como patrón de alimentación saludable. Encontraron que la adherencia a una dieta mediterránea tradicional se asocia consistentemente con una menor morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares, diabetes y muchos tipos de cáncer, y una menor mortalidad por todas las causas ⁵³⁻⁵⁴. Hay datos favorables también en enfermedades autoinmunes. En la artritis reumatoide, por ejemplo, se ha descrito el efecto modulador de la dieta mediterránea sobre la actividad inflamatoria, la reducción del dolor y la mejora en la calidad de vida ⁵⁵. En la esclerosis múltiple, se ha relacionado esta dieta con un menor riesgo de sufrir la enfermedad ⁵⁶. Y, más recientemente, en el lupus eritematoso sistémico, hay trabajos que informan de una reducción de la actividad de la enfermedad y de mejora en la calidad de vida en pacientes que siguen esta dieta. En este sentido, un estudio transversal liderado por la Universidad de Granada en colaboración con varios centros hospitalarios de Andalucía, ha revelado que una mayor adherencia a la DM en un grupo de 280 pacientes con lupus parece tener un efecto beneficioso, no solo sobre su perfil de riesgo cardiovascular sino, también, sobre la actividad de la enfermedad y el daño orgánico acumulado ⁵⁷.

Pero, ¿cuáles son los mecanismos por los que la dieta mediterránea aporta todos estos beneficios para la salud? Por una parte, es bien conocido su impacto sobre la composición y el equilibrio de la microbiota intestinal, un conjunto de bacterias que viven en el intestino actuando de barrera protectora frente a microorganismos patógenos e impulsando y modulando el sistema inmune innato y adquirido ⁵⁸. La fibra, los alimentos de origen vegetal y, sobre todo, la abundancia de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados omega 3, con un bajo contenido en saturados que caracteriza a esta dieta son, en gran medida, responsables de este equilibrio saludable. Pero, si hay un componente que destaca por su valor, es el aceite de oliva, símbolo tradicional de la dieta mediterránea, y la característica común de todas sus variaciones entre países. Sus bondades están específicamente relacionadas con el aceite de oliva virgen extra, un alimento considerado bioactivo por su alta calidad nutricional y su particular composición en ácidos grasos, especialmente monoinsaturados como el ácido oleico, de muy bajo potencial oxidativo. Pero además, el aceite de oliva contiene

otros componentes con propiedades biológicas, como los antioxidantes fenólicos, con capacidad antiinflamatoria y antimicrobiana y también responsables de los atributos sensoriales y fragancia única de este tipo de aceite.

Otro modelo de dieta clásicamente considerado como saludable, especialmente en la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares, es la dieta baja en grasas, rica en hidratos de carbono y pobre en grasa total y en grasa animal. Pero, más allá de la prevención primaria, recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico aleatorizado que, comparando ambos modelos de dieta cardiosaludable, ha demostrado que la dieta mediterránea, rica en aceite de oliva virgen extra, reduce a la mitad el riesgo de una recaída en los pacientes con afecciones cardiovasculares, siendo este efecto, además, superior al que se obtiene con la dieta baja en grasa. Hablamos del estudio andaluz CORDIO-PREV, desarrollado por el Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), el Hospital Universitario Reina Sofía, la Universidad de Córdoba y el CIBEROBN, y que pone en relieve por primera vez el efecto beneficioso de la dieta mediterránea en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, en los que es capaz de prevenir la aparición de nuevos eventos como el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular isquémico, la enfermedad arterial periférica y la muerte de causa cardiovascular⁵⁹.

Frente a estos dos modelos de dieta saludable, en el extremo opuesto, se sitúan las dietas occidentales y con alimentos ultraprocesados, caracterizados por un bajo nivel de fibra dietética o micronutrientes, presencia de carbohidratos refinados (azúcar y granos refinados), grasas de baja calidad (ácidos grasos trans y exceso de omega 6/omega 3 debido a los aceites refinados), sal y aditivos poco saludables (principalmente edulcorantes), con un consumo excesivo de carnes rojas y procesadas. Este patrón de dieta se ha relacionado, contrariamente a la dieta mediterránea, con efectos perjudiciales en la barrera intestinal, con intestino permeable, cambios críticos en la microbiota intestinal y metabolitos alterados, que llevarán a una inflamación local, a una endotoxemia sistémica y a una inflamación crónica.

Desafortunadamente, el impacto de la nutrición en las enfermedades inflamatorias crónicas sigue siendo un tema poco abordado en la práctica clínica. Pero gracias a estos y otros conocimientos, se está trabajando para dar algunas pautas de actuación. El grupo de trabajo de la EULAR, en base a la evidencia disponible, y en un esfuerzo por concienciar sobre este tema, ha publicado recientemente unas recomendaciones dirigidas a mejorar el estilo de vida en las personas con enfermedades autoinmunes. Se centran en seis factores del estilo de vida

(dieta, ejercicio, peso, alcohol, tabaquismo y trabajo remunerado), y en siete enfermedades (artritis reumatoide, osteoartritis, espondiloartritis axial, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica y gota). Expresan que, con base en la literatura actual, los profesionales de la salud pueden aconsejar a las personas con enfermedades autoinmunes que es poco probable que el consumo de componentes dietéticos específicos influya en la progresión de su enfermedad, pero que una dieta balanceada en combinación con un estilo de vida saludable está relacionada con una mejora en varios parámetros clínicos, así como en las mediciones de la calidad de vida⁶⁰.

INTERVENCIÓN. ACTIVIDAD FÍSICA

De sobra es conocido que el papel de la actividad física es fundamental para la salud general y cardiovascular en la población general. Cada vez son más los estudios dirigidos en pacientes con EALS. En una tesis doctoral expuesta en la Universidad de Almería (UAL) por profesionales de la Facultad de Ciencias del deporte y la colaboración de las Unidades de Enfermedades Autoinmunes de Granada, se estudió de forma transversal la relación entre el nivel de los diferentes componentes de condición física con varios parámetros de la composición corporal en pacientes con LES. Se examinó la asociación entre la fuerza relativa de prensión manual con varios marcadores de riesgo cardiometabólico y se evaluó el papel de la condición física en la asociación de la masa corporal y la adiposidad con la inflamación⁶¹⁻⁶³.

Ya en 2018 se publicaron recomendaciones internacionales sobre el ejercicio y actividad física en pacientes con AR, eliminando el tabú de la inactividad en este tipo de personas⁶⁴. Literatura reciente muestra que el ejercicio físico supervisado tiene numerosos beneficios en el LES y puede mejorar varios aspectos de la enfermedad, como el riesgo cardiovascular, la condición física (capacidad aeróbica, fuerza muscular, rango de movimiento), la calidad de vida, la fatiga y la depresión⁶⁵⁻⁶⁹. Los ejercicios de fuerza de las extremidades superiores se han asociado con una mejora significativa tanto en los síntomas como en la función de las extremidades superiores⁷⁰, así como en la fuerza de agarre en pacientes con LES⁶¹. Una reciente revisión sistemática de la literatura, describe cómo la actividad física es menor en pacientes con LES, cómo el ejercicio aeróbico mejora el riesgo vascular estimado y los programas de entrenamiento de resistencia tiene beneficios sobre la función y sintomatología articular.

lar. Además, aquellas pacientes que alcanzaban las recomendaciones de la OMS, presentaban una menor actividad de la enfermedad ⁶⁶. Todo ello puede contribuir a mejora en la calidad de vida, la astenia y la salud mental en estas personas ⁷¹.

En pacientes con síndrome de Sjögren, se ha demostrado una mejora significativa de la capacidad aeróbica y la hemoglobina glicosilada ⁷², y también el entrenamiento de fuerza mejora la fatiga, el dolor, la capacidad funcional y la percepción subjetiva de la actividad de la enfermedad ⁷³.

En EAls que producen artritis y esclerosis con rigidez de la piel de las extremidades (como en la esclerosis sistémica), los ejercicios de movilidad y flexibilidad han demostrado un gran beneficio ⁷⁴.

Con respecto a la seguridad, la mayor parte de los estudios en EAls están realizados con pacientes sin actividad de la enfermedad o con una actividad baja, aunque algunos estudios parecen apuntar a que la práctica de ejercicio físico es segura, factible y bien tolerada incluso en pacientes con actividad moderada ⁷⁵. Para la AR, incluso con actividad alta de la enfermedad se observan beneficios con ejercicio físico leve y de bajo impacto ⁷⁶. En general, los estudios recientes han demostrado que la actividad de la enfermedad no se ve afectada por la realización de sesiones de ejercicio físico moderado o intenso en pacientes con baja actividad de la enfermedad ⁷⁷⁻⁷⁸. Para pacientes con ES el ejercicio aeróbico y de fuerza ha demostrado una pequeña mejoría en la función de las extremidades sin que haya ningún efecto en el dolor ⁷⁴. En pacientes con síndrome de Sjögren, el entrenamiento de fuerza ha demostrado ser seguro y eficaz ⁷²⁻⁷³. Por último, en pacientes con miopatías inflamatorias el ejercicio físico es seguro en todas las edades y mejora la fuerza muscular y la capacidad aeróbica ⁷⁹.

Por todo ello, la actividad física ha sido ya recomendada por la EULAR en pacientes con artritis reumatoide (AR), LES y esclerosis sistémica (ES) ⁷⁴. A continuación, se describirán **recomendaciones generales** sobre esta actividad, ya que no hay suficiente evidencia científica para concretar recomendaciones específicas en adultos con EAS como el LES, la AR, ES y síndrome de Sjögren. Por otra parte, nos centraremos en pacientes con EAS con sintomatología osteoarticular. En pacientes con LES (u otras EAS) en los que los síntomas predominantes no sean los articulares (afectación pulmonar, cardíaca, renal...), las precauciones y recomendaciones de ejercicio físico pueden ser totalmente diferentes.

Cada paciente con EAls tiene un nivel de condición física y situación clínica diferente, por lo que el ejercicio físico recomendado debe ser aquel que se adapte a las condiciones y necesidades del paciente, pero que además esté dentro de sus preferencias, buscando una adherencia al ejercicio físico, teniendo en cuenta gustos, horarios y material disponible.

El ejercicio debe ser seguro, y procurar que sea placentero para motivar al paciente y que la práctica se prolongue en el tiempo y, con ello, sus beneficios. Lo más importante es empezar paulatinamente atendiendo a la capacidad física del paciente y a sus limitaciones, lesiones y preferencias. Una exigencia excesiva puede provocar estrés y quitarle la diversión a la incorporación del ejercicio físico en la vida diaria del paciente.

El Colegio Americano de Medicina del Deporte (ACSM) destaca la necesidad de realizar un mínimo de 150 min/semana de actividad aeróbica de intensidad moderada a vigorosa en adultos, además de 2 días a la semana de actividades de fortalecimiento muscular ⁸⁰. Más de la mitad de los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas (EAls), como el lupus eritematoso sistémico (LES) no llegan al mínimo recomendado ⁸¹. Inicialmente, en pacientes muy sedentarios y con poco hábito de realizar ejercicio, el objetivo principal debe ser el de moverse más y ser menos sedentarios en su día a día, independientemente del número de minutos de ejercicio físico. Se debe intentar incorporar la actividad física como un hábito en sus vidas. Muchos pacientes con EAls prefieren caminar en lugar de trotar porque hay menos absorción de impacto en las articulaciones.

En relación al tipo de ejercicio físico a realizar, la evidencia científica existente ha mostrado mayores beneficios en modalidades aeróbicas (caminar o pedalear) y en el entrenamiento de fuerza muscular ^{66,82-83}. Se ha demostrado que los programas de entrenamiento aeróbico y mixto (aeróbico y de fuerza) aumentan la capacidad aeróbica global ⁸³. En conjunto, combinar tanto el entrenamiento aeróbico como el de fuerza es de gran utilidad en el LES, la AR, el síndrome de Sjögren y las miopatías inflamatorias.

La natación es un ejercicio aeróbico, que mejora la fuerza muscular y la estabilidad de las articulaciones junto con el rango de movimiento y puede ayudar a pacientes con sintomatología leve y molestias en las articulaciones, en especial de la rodilla. Se ha demostrado que bailar no solo mejora los niveles de energía sino también la disfunción cognitiva. Además, el ciclismo también puede ser una buena alternativa para mejorar la capacidad aeróbica de estos pacientes.

Recomendaciones de ejercicio aeróbico:

- Tipo de ejercicio: Las modalidades del ejercicio físico más habituales son caminar, nadar, bailar y pedalear.
- Duración: Para empezar, el paciente puede hacer ejercicio físico durante 30 minutos al día y progresar a 60 minutos.
- Frecuencia: Lo mejor sería distribuir el ejercicio de 5 a 7 días a la semana en función de la duración y la intensidad.

- **Intensidad:** Una referencia sencilla para monitorizar la intensidad en el ejercicio aeróbico es utilizar el test del habla, que consiste en poder mantener una conversación mientras el paciente camina o corre (esto equivaldría a una intensidad moderada). Además, a la hora de monitorizar la intensidad para cada tipo de actividad, el paciente puede valorar la dureza del ejercicio aeróbico en una escala de 10, donde de 0-2 sería un esfuerzo suave, 3-4 un esfuerzo moderado, 5-6 un esfuerzo duro y de 7-10 un esfuerzo muy duro. Se debe intentar no superar un esfuerzo mayor a 6, sobre todo en las primeras etapas en las que el paciente empieza a realizar ejercicio físico.

Recomendaciones de ejercicios de fuerza:

- **Tipo de ejercicio:** Esta modalidad de ejercicio físico puede realizarse con autocargas, peso libre y maquinas guiadas, entre otros medios.
- **Duración:** De dos a cuatro series de cada ejercicio de fuerza son suficientes para obtener beneficios. En cuanto a las repeticiones, se recomienda un rango de entre 8 y 12 repeticiones por serie.
- **Frecuencia:** Lo mejor sería entrenar cada grupo muscular de 2 a 3 veces por semana con un descanso mínimo de 24 horas para cada grupo muscular.
- **Intensidad:** A la hora de monitorizar la intensidad para cada tipo de actividad, el paciente puede valorar la dureza del entrenamiento de fuerza en una escala de 10, donde de 0-2 sería un esfuerzo suave, 3-4 un esfuerzo moderado, 5-6 un esfuerzo duro y de 7-10 un esfuerzo muy duro.

CONCLUSIÓN

En líneas generales, y más en personas con enfermedades autoinmunes, los factores higiénico-dietéticos que pueden mejorar la esperanza y calidad de vida son, entre otros, la actividad física preferentemente supervisada y llevar a cabo una alimentación saludable. Hoy día disponemos de algunas recomendaciones generales arriba descritas y esperamos en un futuro cercano vayan apareciendo otras específicas para esta población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. Novena Edición. España: Elsevier, 2018.
2. Saferding, V.; Blüml, S. Innate immunity as the trigger of systemic autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2020; 110.
3. Wu H, Chen Y, Zhu H, Zhao M, Qianjin L. The Pathogenic Role of Dysregulated Epigenetic Modifications in Autoimmune Diseases. *Front. Immunol*, 2019; 10, 2019.
4. Pérez Arellano JL. Mecanismos inmunológicos de la enfermedad (III): Tolerancia y autoinmunidad. Sisinio de Castro. Manual de Patología General, 7ª Ed. Barcelona: Elsevier España, 2013; p.111-116.
5. Mazzucca, C.B.; Raineri, D.; Cappellano, G.; Chiocchetti, A. How to Tackle the Relationship between Autoimmune Diseases and Diet: Well Begun Is Half-Done. *Nutrients* 2021; 13, 3956.
6. Bieber K, Hundt JE, Yu X, Ehlers M, Petersen F, Karsten CM et al. Autoimmune pre-disease. *Autoimmunity Reviews*, 2023; 22:103236
7. Scalzi LV, Hollenbeak CS, Wang L. Racial disparities in age at time of cardiovascular events and cardiovascular-related death in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2767-75.
8. Urowitz MB, Gladman DD, Tom BDM et al. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2008;35:2152-8
9. Nicole JA, González AI. Inmunopatogenia de las enfermedades autoinmunes. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 2012; 23:464-472
10. Enfermedad autoinmune: genes, infección, ambiente e intestino. Campbell T. Center for Nutritional Studies T. Colin Campbell. <https://nutritionstudies.org/es/enfermedad-autoinmune-genes-infeccion-ambiente-e-intestino/>
11. Ding F et al. Immune disguise: the mechanisms of Neu5Gc inducing autoimmune and transplant rejection. *Genes Immun* 2022; 23:175-182
12. Colella M et al. Microbiota revolution: How gut microbes regulate our lives. *World J Gastroenterol*, 2023; 29:4368-4383.
13. Zhu D et al. Citrullination: A modification important in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Clin Immunol* 2022; 245:109134
14. Nikiphorou E, Philippou E. Nutrition and its role in prevention and management of rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*, 2023; 22:103333
15. Correa-Rodríguez M, Del Olmo-Romero S, Poci-Gerardino G, Callejas-Rubio JL, Ríos-Fernández R, Ortego-Centeno N, Rueda-Medina B. Dietary Sodium, Potassium, and Sodium to Potassium Ratio in Patients With Systemic Lupus Erythematosus *Biol Res Nurs*, 2022; (2):235-244.

16. Correa-Rodríguez M, Pocovi-Gerardino G, Callejas-Rubio JL, Ríos Fernández R, Martín-Amada M, Cruz-Caparros MG, et al. Dietary Intake of Free Sugars is Associated with Disease Activity and Dyslipidemia in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Nutrients*, 2020; 15;12(4):1094.
17. Sperling RI, Benincaso AI, Knoell CT, Larkin JK, Austen KF, Robinson DR. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils. *J Clin Invest*, 1993; 91(2):651-60.
18. Calder, P.C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: From molecules to man. *Biochem. Soc Trans*, 2017; 45, 1105–1115.
19. Dinicolantonio, J.J.; O’Keefe, J.H. Importance of maintaining a low omega-6/omega-3 ratio for reducing inflammation. *Open Heart* 2018, 5, 946.
20. Cooksey, Kennedy J, Brophy S et al. Cardiovascular risk factors predicting cardiac events are different in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and psoriasis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 48 (2018) 367–373).
21. Giannelou M, Mavragani CP. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: A comprehensive update. *J Autoimmun.* 2017 Aug; 82:1-12.
22. Aviña-Zubieta JA, To F, Vostretsova K et al. Risk of myocardial infarction and stroke in newly diagnoses systemic lupus erythematosus: a general population-base study. *Arthritis Care & Research* 2017;69:849-856
23. Berti A, Matteson EL, Crowson CS et al. Risk of Cardiovascular Disease and Venous Thromboembolism among patients with incident ANCA-associated vasculitis: a 20 year population-based cohort study. *Mayo Clin Proc.* 2018; 93(5): 597–606
24. Monti S, Robson J, Klersy C, et al. Early development of new cardiovascular risk factors in the systemic vasculitides. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(2):126–34.
25. Hollan I, Meroni PL, Ahearn JM et al. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2013 Aug;12(10):1004-15. doi: 10.1016/j.autrev.2013.03.013. Epub 2013 Mar 27.
26. Martín-Gómez MA, Rodríguez Torres A, Espinosa Hernández M, et al, on behalf of Andalusian Association of Autoimmune Diseases (AADEA) and the Andalusian Society of Arterial Hypertension (SAHTA). Mortality and cardiovascular risk in vasculitis ANCA. Importance of hypertension and renal function. Experience from southern Spain. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2023 Jul 28;S1889-1837(23)00036-3
27. Frostegård J. Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(9):1776–85.
28. Roman M, Shanker BA, Davis A et al. Prevalence and correlates of accelerate atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *New England J Med* 2003;349:2399-406.
29. Potential mechanism of atherothrombosis in SLE. Antiphospholipid antibodies interfere with annexin V binding to exposed anionic phospholipids on endothelium, promoting atherothrombosis. Frostegard J. *Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:1776-1785
30. Soltész P, Kerekes G, Der H et al. *Autoimmun Rev.* 2011 May;10(7):416-25. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment).
31. R. Cooksey, Kennedy J, Brophy S et al. Cardiovascular risk factors predicting cardiac events are different in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and psoriasis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 48 (2018) 367–373.
32. Castro LL, Lanna CCD, Ribeiro ALP, Telles RW. Recognition and control of hypertension, diabetes, and dyslipidemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology* (2018) 37:2693–2698.
33. Correa-Rodríguez M, Pocovi-Gerardino G, Callejas Rubio JL, Ríos Fernández R, Martín Amada M, Cruz Caparrós MG, Ortego-Centeno N, Rueda-Medina B. The impact of obesity on disease activity, damage accrual, inflammation markers and cardiovascular risk factors in systemic lupus erythematosus. *Panminerva Med* 2020 Jun;62(2):75-82.
34. Metabolic syndrome is associated with increased arterial stiffness and biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. Sabio JM, Vargas-Hitos J, Zamora-Pasadas M, Mediavilla JD, Navarrete N, Ramirez A, Hidalgo-Tenorio C, Jáimez L, Martín J, Jiménez-Alonso J; Grupo Lupus Virgen de las Nieves. *J Rheumatol.* 2009 Oct;36(10):2204-11
35. Hernández-Negrín H, Ricci M, Mancebo-Sevilla JJ, Sanz-Cánovas J, López-Sampalo A, Cobos-Palacios L, et al. Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Risk Burden in Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Knowledge Gaps-A Rapid Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health.* 10 de noviembre de 2022;19(22):14768
36. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 7 de septiembre de 2021;42(34):3227-337
37. Gandelman JS, Khan OA, Shuey MM et al. Increased Incidence of Resistant Hypertension in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Retrospective Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019 Mar 15. doi: 10.1002/acr.23880.
38. Ticinesi A, Nouvenne A, Maalouf NM et al. Salt and nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Jan;31(1):39-45
39. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Munguía-Realpozo P et al. Insulin Resistance and Diabetes Mellitus in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2023;23(4):503-514
40. Zang et al. Prevalence of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus. Systematic review and

- meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2017;17:70
41. De Almeida Macêdo E. Assessment of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) performance for the diagnosis of anxiety in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2017;37:1999-2004.
 42. Cozier YC, Govender P, Berman JS. Obesity and sarcoidosis: consequence or contributor? *Curr Opin Pulm Med.* 2018 Sep;24(5):487-4949
 43. Alvarez-Nemegyei J, Pacheco-Pantoja E, González-Salazar M et al. RAssociation between Overweight/Obesity and Clinical Activity in Rheumatoid Arthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2020 Nov-Dec;16(6):462-467
 44. Recchia F, Leung CK, Chin EC et al. Comparative effectiveness of exercise, antidepressants and their combination in treating non-severe depression: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2022;0:1-7
 45. Santos EJJ, Farisogullari B, Dures E, Geenen R, Machado PM; EULAR taskforce on recommendations for the management of fatigue in people with inflammatory rheumatic diseases. Efficacy of non-pharmacological interventions: a systematic review informing the 2023 EULAR recommendations for the management of fatigue in people with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD Open.* 2023 Aug;9(3):e003350. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003350. Erratum in: *RMD Open.* 2023 Dec 14;9(4)
 46. World Health Organization. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation. Vol. 916. World Health Organization, 2003.
 47. Ioniță-Mândrican C, Ziani K, Mititelu M, Oprea E, Neacșu SM, Moroșan E, et al. Therapeutic Benefits and Dietary Restrictions of Fiber Intake: A State of the Art Review. *Nutrients*, 2022; 14, 2641
 48. Nakamura YK, Metea C, Llorenç V, Karstens L, Balter A, Lin P. A diet rich in fermentable fiber promotes robust changes in the intestinal microbiota, mitigates intestinal permeability and attenuates autoimmune uveitis. *Scientific Reports*, 2023; 13:10806
 49. Vilaplana M. Nutrición y sistema inmunitario, Una relación muy estrecha. *Offarm* 2010, 29(6): 75-80.
 50. Iddir M et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients* 2020, 12, 1562.
 51. Yang CY et al. The Implication of Vitamin D and Autoimmunity: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 45 (2): 217-226
 52. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean Diet: a Literature Review. *Nutrients.* 2015 Nov 5;7(11):9139-53
 53. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordjevic BS, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med.* 1984 Mar;13(2):141-54.
 54. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013 Apr 4;368(14):1279-90.
 55. Forsyth C, Kouvari M, D'Cunha NM, Georgousopoulou EN, Panagiotakos DB, Mellor DD, Kellett J, Naumovski N. The effects of the Mediterranean diet on rheumatoid arthritis prevention and treatment: a systematic review of human prospective studies. *Rheumatol Int.* 2018 May;38(5):737-747.
 56. Sedaghat F, Jessri M, Behrooz M, Mirghotbi M, Rashidkhani B. Mediterranean diet adherence and risk of multiple sclerosis: a case-control study. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016;25(2):377-84.
 57. Pocovi-Gerardino G, Correa-Rodríguez M, Callejas-Rubio JL, Ríos-Fernández R, Martín-Amada M, Cruz-Caparros MG, Rueda-Medina B, Ortego-Centeno N. Beneficial effect of Mediterranean diet on disease activity and cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus patients: a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Jan 5;60(1):160-169.
 58. Vieira SM, Pagovich OE, Kriegel MA. Diet, microbiota and autoimmune diseases. *Lupus.* 2014 May;23(6):518-26
 59. Delgado-Lista J, Alcalá-Díaz JF, Torres-Peña JD, Quintana-Navarro GM, Fuentes F, García-Ríos A, Ortiz-Morales AM, González-Requero AI, Pérez-Caballero AI, Yubero-Serrano EM, Rangel-Zuñiga OA, Camargo A, Rodríguez-Cantalejo F, López-Segura F, Badimon L, Ordovas JM, Pérez-Jimenez F, Pérez-Martinez P, López-Miranda J; CORDIOPREV Investigators. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2022 May 14;399(10338):1876-1885
 60. Gwinnutt JM, Wiczorek M, Rodríguez-Carrio J, Balanescu A, Bischoff-Ferrari HA, Boonen A, Cavalli G, de Souza S, de Thurah A, Dorner TE, Moe RH, Putrik P, Silva-Fernández L, Stamm T, Walker-Bone K, Welling J, Zlatković-Švenda M, Guillemin F, Verstappen SMM. Effects of diet on the outcomes of rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic review and meta-analyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. *RMD Open.* 2022 Jun;8(2):e002167.
 61. Sola Rodríguez S, Gavilán-Carrea B, Varga-Hitos JA et al. Physical Fitness and Body Composition in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Medicina* 2019, 55, 57; doi:10.3390.
 62. Sola Rodríguez S, Varga-Hitos JA, Gavilán-Carrea B, et al. Physical Fitness Attenuates the Impact of Higher Body Mass and Adiposity on Inflammation in Women With Systemic Lupus Erythematosus. *Front. Immunol.* 12:729672. doi: 10.3389.

63. Sola Rodríguez S, Varga-Hitos JA, Gavilán-Carrea B, et al Relative Handgrip Strength as Marker of Cardiometabolic Risk in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 4630.
64. Rausch Osthoff A-K, et al. RMD Open 2018. Effects of exercise and physical activity promotion: meta-analysis informing the EULAR recommendations for physical activity in people with rheumatoid arthritis. Spondyloarthritis and hip/knee osteoarthritis.
65. Ayán C, de Pedro-Múñez A, Martínez-Lemos I. Efectos del ejercicio físico en personas con lupus eritematoso sistémico: revisión sistemática [Effects of physical exercise in a population with systemic lupus erythematosus: A systematic review]. *Semergen*. 2018;44(3):192-206. doi:10.1016/j.semerg.2017.12.002
66. Blaess J, Goepfert T, Geneton S, et al. Benefits & risks of physical activity in patients with Systemic Lupus Erythematosus: a systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;58:152128. doi:10.1016/j.semarthrit.2022.152128
67. Avaux M, Hoellinger P, Nieuwland-Husson S, Fraselle V, Depresseux G, Houssiau FA. Effects of two different exercise programs on chronic fatigue in lupus patients. *Acta Clin Belg*. 2016;71(6):403-406. doi:10.1080/17843286.2016.1200824
68. Perandini LA, Sales-de-Oliveira D, Mello S, et al. Inflammatory cytokine kinetics to single bouts of acute moderate and intense aerobic exercise in women with active and inactive systemic lupus erythematosus. *Exerc Immunol Rev*. 2015;21:174-185.
69. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*. 2020;54(24):1451-1462. doi:10.1136/bjsports-2020-102955
70. Keramiotou K, Anagnostou C, Kataxaki E, Galanos A, Sfrikakis PP, Tektonidou MG. The impact of upper limb exercise on function, daily activities and quality of life in systemic lupus erythematosus: a pilot randomised controlled trial. *RMD Open*. 2020;6(1):e001141. doi:10.1136/rmdopen-2019-001141
71. Gavilán-Carrera B, Garcia da Silva J, Vargas-Hitos JA, et al. Association of physical fitness components and health-related quality of life in women with systemic lupus erythematosus with mild disease activity. *PLoS One*. 2019;14(2):e0212436. Published 2019 Feb 20. doi:10.1371/journal.pone.0212436
72. Garcia ABA, Dardin LP, Minali PA, Trevisani VFM. Cardiovascular Effect of Physical Exercise on Primary Sjogren's Syndrome (pSS): Randomized Trial. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:719592. Published 2021 Sep 30. doi:10.3389/fmed.2021.719592
73. Dardin LP, Garcia ABA, Minali PA, Pinto ACPN, Trevisani VFM. The effects of resistance training in patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2022;41(4):1145-1152. doi:10.1007/s10067-021-05977-0
74. Gwinnutt JM, Wiczorek M, Cavalli G, et al. Effects of physical exercise and body weight on disease-specific outcomes of people with rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic reviews and meta-analyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. *RMD Open*. 2022;8(1):e002168. doi:10.1136/rmdopen-2021-002168
75. Boström C, Elfving B, Dupré B, Opava CH, Lundberg IE, Jansson E. Effects of a one-year physical activity programme for women with systemic lupus erythematosus - a randomized controlled study. *Lupus*. 2016;25(6):602-616. doi:10.1177/0961203315622817
76. Ye H, Weng H, Xu Y, Wang L, Wang Q, Xu G. Effectiveness and safety of aerobic exercise for rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2022;14(1):17. Published 2022 Feb 5. doi:10.1186/s13102-022-00408-2
77. Abrahão MI, Gomiero AB, Peccin MS, Grande AJ, Trevisani VF. Cardiovascular training vs. resistance training for improving quality of life and physical function in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial. *Scand J Rheumatol*. 2016;45(3):197-201. doi:10.3109/03009742.2015.1094126
78. Bogdanovic G, Stojanovich L, Djokovic A, Stanisavljevic N. Physical Activity Program Is Helpful for Improving Quality of Life in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Tohoku J Exp Med*. 2015;237(3):193-199. doi:10.1620/tjem.237.193
79. da Silva BLSL, Dos Santos BRJ, Carneiro JA, Silva FMFE, de Souza JM. Physical exercise for dermatomyositis and polymyositis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022;41(9):2635-2646. doi:10.1007/s10067-022-06281-1
80. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(7):1334-1359. doi:10.1249/MSS.0b013e318213febf
81. Margiotta DPE, Basta F, Dolcini G, et al. Physical activity and sedentary behavior in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193728. Published 2018 Mar 5. doi:10.1371/journal.pone.0193728
82. Ayán C, de Pedro-Múñez A, Martínez-Lemos I. Efectos del ejercicio físico en personas con lupus eritematoso sistémico: revisión sistemática [Effects of physical exercise in a population with systemic lupus erythematosus: A systematic review]. *Semergen*. 2018;44(3):192-206. doi:10.1016/j.semerg.2017.12.002
83. Jenkins N, Jhundoo N, Rainbow P, Sheehan KJ, Bearne LM. Inequity in exercise-based interventions for adults with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatol Adv Pract*. 2023;7(1):rkac095. Published 2023 Jan 24. doi:10.1093/rap/rkac095.

REVISIÓN



Ángel Robles-Marhuenda

Servicio de Medicina Interna del hospital universitario La Paz, Madrid

AUTOINMUNIDAD Y AUTOINFLAMACIÓN EN LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son trastornos caracterizados por una mayor susceptibilidad a la infección, pero en los últimos años la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS) ha incluido en su clasificación, que incluye unas 485 IDP, una creciente diversidad de fenotipos autoinmunes, autoinflamatorios, alérgicos y/o proliferativos (malignos y benignos) como parte de la definición pivotal de estos procesos¹. De hecho, la IUIS prefiere referirse a las IDP como errores congénitos de la inmunidad.

Actualmente, las IDP parecen cerrar el espectro de enfermedades inmunomediadas junto a los procesos autoinmunes y los autoinflamatorios, evidenciándose solapamientos entre estas tres formas de afectación del control del sistema inmune. Se rompe el concepto de compartimentos estancos, primando el de espectro de enfermedad, más o menos polarizada, y matizada por aspectos genéticos y fenotípicos.

Muchos autores sugieren usar el término de desregulación inmune para referirse a este solapamiento de disturbios inmunológicos “al alza o a la baja” que suelen presentar muchos pacientes con IDP. No obstante, la IUIS suele reservar dicho epígrafe para IDP cuya característica fenotípica primaria no son las infecciones, sino los trastornos autoinmunes o inflamatorios, como el síndrome IPEX (inmunodesregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al X), las interferonopatías tipo 1 o los síndromes de linfoproliferación autoinmune². Suelen conocerse como trastornos primarios de la regulación inmunológica o PIRD, en sus siglas en inglés (*Primary immune regulatory disorders*).

1. EPIDEMIOLOGÍA. RELEVANCIA DEL PROBLEMA

Es difícil concretar una incidencia y una prevalencia específica, pero las diversas series destacan la presencia en ascenso de estos procesos, e incluso las más recientes IDP descritas cursan clínicamente con disturbios inflamatorios o autoinmunes más que infecciones¹⁻³. Es muy factible que sean dos factores los que están favoreciendo el diagnóstico de estas complicaciones entre los pacientes con IDP: El desarrollo de los conocimientos inmunológicos y en particular de la inmunogenética, pero también el aumento de la supervivencia de los pacientes con IDP. El diagnóstico precoz y la progresiva optimización del abordaje terapéutico de las IDP (antibióticos, inmunoglobulinas, vacunas...) ha permitido cambiar la evolución natural de las mismas. La disminución de la mortalidad asociada a los procesos infecciosos, ha favorecido en desarrollo de un escenario nuevo, donde fructifica la desregulación inmune

Un reciente estudio europeo, donde se incluyeron 16.486 pacientes con IDP, el 68% de mismos debutaron solo con infecciones, el 9% solo con desregulación inmune y el 9% una combinación de ambas³. La desregulación inmune, con infecciones o sin ellas, se evidenció en el 10% y el 8% respectivamente de los pacientes afectados de Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral”; en el caso de los pacientes con inmunodeficiencia común variable (IDVC) eran el 11% y el 6%, en el grupo de deficien-

cias de anticuerpos distintos a la IDVC el 9 % y 5 %, y en el grupo de defectos congénitos del número de fagocitos o su función el 6 % y 7 %, y en el pacientes con defectos en las condiciones intrínsecas de la inmunidad innata fueron 7 % y 3 %. Se observó un cambio significativo en la proporción de sexos de los pacientes que presentan desregulación inmune con el aumento de la edad. Hasta los 10 años, más del 60 % de los pacientes con desregulación inmune como presentación única o concomitante fueron los niños. La proporción hombre/mujer era aproximadamente similar entre los 10 y los 30 años, y sólo a partir de entonces, las mujeres predominaron, alcanzando hasta el 70 % después de los 40 años. Entre los 6 y los 25 años, casi una cuarta parte de los pacientes inicialmente se manifiesta con desregulación inmune en presencia o ausencia de infección. Más allá de los 30 años, la infección sin desregulación inmune fue la presentación manifestación en alrededor del 80 % de los pacientes con IDP³.

En una importante serie francesa de más de 2.000 pacientes de todas las edades con IDP se observaron una o más complicaciones autoinmunes e inflamatorias en el 26,2 % de los pacientes⁴. Los procesos más frecuentes fueron las citopenias autoinmune (31,4 %), trastornos gastrointestinales (24,4 %), cutáneas (14,1 %), trastornos reumatológicos (12,85 %), patología endocrina-metabólica (8,1%), pulmonar (3,5 %), oftálmica (1,7 %), renal (1,3 %), vasculitis y otros trastornos autoinmunes sistémicos (1 %) y trastornos neuroinmunológicos (1 %). El 31 % de los IDP con manifestaciones autoinmunes o inflamatorias presentaron más de uno de estos procesos. El riesgo de citopenia autoinmune fue al menos 120 veces mayor que en la población general, el riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal fue 80 veces mayor, 40 veces mayor el de artritis, 13 veces mayor para el desarrollo de vasculitis y procesos inmunes sistémicos, y el riesgo de otras manifestaciones autoinmunes fue aproximadamente 10 veces mayor. Sorprendentemente, se produjeron manifestaciones autoinmunes en pacientes con todos los tipos de IDP; sin embargo, los pacientes con defectos de los linfocitos T o la IDVC tenían, estadísticamente hablando, el mayor riesgo de autoinmunidad. Estas manifestaciones ocurrieron a una edad más temprana en pacientes con IDP de linfocitos T e innatas que en pacientes con IDP de linfocitos B. No hubo claras diferencias respecto al género. Las citopenias y las manifestaciones reumatológicas se asociaron más frecuentemente con IDP de células T que con otros tipos. La aparición temprana de infecciones, o el uso de inmunoglobulinas sustitutivas no afectó a la frecuencia de aparición de complicaciones inmunomediadas o autoinflamatorias, que son un claro factor de pronóstico negativo para la supervivencia⁴. Otras series, de diversas geografías mundiales, describen hallazgos similares, incluso en edad pediátrica^{5,6}.

Además, la aparición de otras complicaciones no infecciosas típicas de las IDP, como procesos alérgicos o neoplásicos se asocian con autoinmunidad/inflamación. No está claro si la alergia y el cáncer deben considerarse factores de riesgo o más bien consecuencias comunes de la IDP subyacente. También está en discusión el papel de infecciones previas sobre el desarrollo de procesos autoinmunes o autoinflamatorios, pues es posible que la infección persistente o recurrente en un paciente con IDP pueda desencadenar autoinmunidad y acentuar la inflamación.

2. ETIOPATOGENIA. VALOR DE LOS AUTOANTICUERPOS EN LA IDP

Son diversos los mecanismos implicados en el desarrollo de autoinmunidad/inflamación en el contexto de las IDP⁴. Estos mecanismos incluyen la exacerbación en la producción de interferón tipo I, la producción excesiva de IL-1, la selección negativa defectuosa de linfocitos T y B autorreactivos con alta afinidad, la edición defectuosa del receptor de linfocitos B en la periferia, la producción defectuosa de la apoptosis inducida por (auto)antígeno periférico, la ganancia de función de las moléculas efectoras/activadoras de linfocitos B o T, la presencia de linfocitos T reguladores defectuosos, la expansión homeostática de linfocitos T autorreactivos, presencia de defecto intrínseco en las moléculas reguladoras CIS, o la eliminación defectuosa de complejos inmunes y cuerpos celulares apoptóticos. En la tabla 1 se describen algunos ejemplos de IDP con alta presencia de disturbio autoinmune o inflamatorio, junto a la causa de pérdida de la tolerancia promotora.

Respecto al uso de estudios de laboratorio de autoanticuerpos para el diagnóstico de procesos autoinmunes se deben tener en cuenta varios aspectos. Los autoanticuerpos que circulan en el suero y/o plasma, así como los depósitos de complejos inmunes que contienen autoanticuerpos y complemento, son herramientas de diagnóstico esenciales en la mayoría de las enfermedades autoinmunes. En pacientes con hipogammaglobulinemia (IDVC, agammaglobulinemia,...) y algunos tipos de inmunodeficiencia combinadas de linfocitos B y T, estas pruebas basadas en anticuerpos pueden no ser útiles y proporcionar resultados falsos negativos, por el defecto basal de producción de anticuerpos. Pero además, algunos pacientes con IDP pueden expresar autoanticuerpos, consecuencia de las alteraciones comentadas (tabla 1), pero sin desarrollar la enfermedad en cuestión (por ejemplo anticuerpos antiparietales gástricos y gastritis autoinmune, o anticuerpos antiplaquetarios

sin desarrollo de trombocitopenia inmune,...), y al revés, en pacientes con procesos inmunomediados no podemos evidenciar autoanticuerpos.

Así, un trabajo que incluyó a 299 pacientes con IDP con predominio de déficit de producción de anticuerpos (IDVC especialmente) (27,8 %) e inmunodeficiencias combinadas severas (26,1 %), se encontraron autoanticuerpos en el 32,4 % de todos los pacientes con IDP en comparación con el 15,8 % de una población control de sujetos sanos⁷. Los anticuerpos antinucleares (10 %), antitransglutaminasa (8,4 %), anticuerpos antihemáticos (6,7 %), anticuerpos anti-músculo liso (5,4 %) y ASCA (5 %) fueron los autoanticuerpos más comunes. La mayoría de paneles y autoanticuerpos usados presentaron un bajo valor predictivo positivo, por lo que los resultados deben interpretarse con precaución en pacientes con IDP, debiendo basar el diagnóstico en la clínica, las alteraciones de laboratorio e histológicas pertinentes.

Tabla 1.

Mecanismos de ruptura de la tolerancia inmune	Patologías
Defecto de expresión de la proteína AIRE	APECED, síndrome de Omenn, NFKB2, mutaciones PRKDC
Defecto de apoptosis	ALPS, EGC, HLH, LRBA
Defectos (numérico o funcional) de células T reguladores	IPEX e IPEX-like, síndrome de Omenn, CTLA-4, LRBA, WAS, STIM1
Defectos de aclaramiento de cuerpos apoptóticos	ALPS, EGC, deficiencias del complemento
Defecto de selección de linfocitos B	IDVC, ALPS, AID
Defecto en la autofagia de linfocitos B	LRBA
Defecto en la activación de los linfocitos B	STIM1, PLCG2, NFKB2

APECED: poliendocrinopatía autoinmune candidiasis distrofia ectodérmica; NFKB2: factor nuclear kappa-B2; PRKDC: proteína quinasa, polipéptido catalítico activado por ADN; IPEX: disregulación inmune, poliendocrinopatía, enteropatía ligada al cromosoma X; CTLA-4: proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos; LRBA: anclaje tipo Beige, sensible a lipopolisacáridos; WAS: Síndrome de Wiskott-Aldrich; STIM1: molécula de interacción estromal 1; ALPS: síndrome linfoproliferativo autoinmune; EGC: enfermedad granulomatosa crónica; HLH: linfocitosis hemofagocítica; IDVC: inmunodeficiencia común variable; AID: citidinasaminasa inducida por activación; PLCG2: fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato fosfodiesterasa gamma-2.

3. MANIFESTACIONES AUTOINMUNES/INFLAMATORIAS EN IDP

La asociación aparentemente paradójica entre inmunodeficiencia celular o humoral y autoinmunidad se puede encontrar en casi cualquier IDP (Tabla 2). Las citopenias y las enfermedades organoespecíficas autoinmunes suelen ser el disturbio más frecuentes, seguidos de los procesos inflamatorios y granulomatosos, y menos prevalentes las enfermedades autoinmunes sistémicas⁴⁻⁸.

Las citopenias autoinmunes son las principales manifestaciones de autoinmunidad en las IDP⁸, particularmente prevalentes en las humorales. Suele ser más frecuente la plaquetopenia inmune (PTI), seguido de la anemia hemolítica inmunomediada (AHA), siendo mucho menos frecuente la neutropenia autoinmune⁸⁻⁹. En el caso de la IDCV, la PTI ocurre en casi el 15-30 % de los pacientes y la AHA en el 5-8 %, apareciendo con frecuencia antes de los 30 años, y en hasta un 70 % de los casos preceden a las manifestaciones infecciosas relacionadas con la deficiencia humoral⁸⁻⁹. La combinación de PTI y de AHA, o síndrome de Evans, se presenta en el 4-8 % de los pacientes con IDVC⁴⁻⁹, mientras que en el síndrome linfoproliferativo autoinmune (o ALPS) su prevalencia llega a ser del 50 %⁸. El ALPS se caracteriza por un aumento de linfocitos T, desarrollando un cuadro linfoproliferativo policlonal, debido a la afectación de la proteína FAS, una proteína de membrana, miembro de la familia del factor de necrosis tumoral, que está altamente expresado en linfocitos activados y fundamental en el control de los mismos al controlar su muerte celular. En estos pacientes, junto a niveles elevados de vitamina B12, se evidencian alteraciones en los niveles de IL-10 e IL-18, que participan en el desarrollo de manifestaciones autoinflamatorias cutáneas o enterales de estos pacientes.

Como se dijo previamente, la negatividad de anticuerpos antihemáticos, antiplaquetarios o antineutrófilos no descartar la etiología inmune. Por ello, en los pacientes con IDP y citopenias debe realizarse un adecuado diagnóstico diferencial, pues también suelen ser más frecuentes en los linfomas, a su vez más prevalentes en las IDP, y se han descrito casos de lupus eritematoso sistémico asociados a IDVC u otros trastornos humorales que se iniciaron con citopenias autoinmunes.^{8,9} También el hiperesplenismo favorece las citopenias en muchas IDP, así como ciertos procesos infecciosos (virus de Epstein Barr, citomegalovirus,...).

Las enfermedades organoespecíficas pueden tener una etiología autoinmune (como la tiroiditis por presencia de anticuerpos antitiroideos, la gastritis atrófica por anticuerpos antiparietales gástricos o la anemia perniciosa por anticuerpos antifactor intrínseco...), o por fenómenos inflamatorios e infiltración

linfocitaria tisular (enteritis, hepatitis, glomerulonefritis, encefalitis...) e incluso desarrollo de granulomas (frecuente a nivel pulmonar, adenopático, esplénico, uveal o en el sistema nervioso central, entre otros).

La enteropatía y/o la colitis inflamatoria es vertebradora del síndrome IPEX (inmunodesregulación, poliendocrinopatía, enteropatía, ligada al cromosoma X). También se pueden observar en las deficiencias de LRBA o la haploinsuficiencia de CTLA-4 en el 75 % de los pacientes, en mutaciones asociadas a ganancia de función de PI3K delta, o en el Wiskott-Aldrich, y en hasta el 10-30 % de la IDVC8-9. Formas clínicas e histológicas compatibles con la hepatitis autoinmune, pero con ausencia o baja carga de células plasmáticas, se pueden ver en pacientes con síndrome hiperIgM o con IDVC.

Las endocrinopatías autoinmunes (tiroiditis autoinmune, diabetes tipo 1, hipoparatiroidismo autoinmune, enfermedad de Addison,...) son muy prevalentes en las IDP. En alguna de ellas, como en el síndrome de autoinmune poliendocrinopatía-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED) o síndrome poliglandular tipo 1 definen a la enfermedad. En la haploinsuficiencia de CTLA-4, se encuentra tiroiditis en casi un tercio de los pacientes y diabetes tipo 1 en el 15 % de los mismos. En la IDVC es frecuente la tiroiditis autoinmune, y existen casos descritos de diabetes mellitus tipo 1, en algunos casos con presencia de anticuerpos anti-GAD (anticuerpos antiglutamato descarboxilasa), si bien la presencia de estos anticuerpos pueden proceder, de manera pasiva, del uso de la inmunoglobulina sustitutiva utilizada en estos pacientes, sin tener ningún papel etiopatogénico.

El síndrome poliglandular tipo 1 cursa con una combinación de candidiasis crónica mucocutánea, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal autoinmune¹⁰. La enfermedad, autosómica recesiva, está causada por mutaciones en el gen AIRE (21q22.3), que codifica el factor de transcripción AIRE (autoinmune regulador), implicado en los mecanismos de tolerancia inmune y contribuye a la selección negativa de los linfocitos T autorreactivos en el timo, los ganglios linfáticos y el bazo. Pueden identificarse varios fenotipos, incluso dentro de una misma familia, siendo la primera manifestación de la enfermedad la candidiasis, que afecta particularmente a las mucosas bucales y las uñas, con menor frecuencia a las zonas genitales, y muy raramente a la piel. La afectación autoinmune endocrina más común es el hipoparatiroidismo autoinmune (80-96 %). La insuficiencia adrenal se manifiesta principalmente con un déficit mineralocorticoide y glucocorticoide (78 %). La insuficiencia ovárica es posible y la diabetes de tipo 1, la tiroiditis autoinmune, la hipofisitis linfocítica son más raras. Otras manifestaciones autoinmunes comunes son la malabsorción intestinal, la gastritis atrófica, la hepatitis autoinmune, la alopecia, el vitíligo, la hipoplasia del esmalte dental, la distrofia ungueal, la queratoconjuntivitis, la xeroftalmia, y alteraciones

osteomusculares óseas (poliartritis a la displasia metafisaria,...), renales, bronquiales (bronquiolitis obliterante, neumonitis,...) y hematológicas. En frecuente la identificación de numerosos anticuerpos órganoespecíficos (antiovario o antitestículo, antiparatiroides,...), pero también se han descrito los anticuerpos anti-interferón. El manejo es esencialmente sintomático, con terapia de remplazo de las alteraciones hormonales y los antifúngicos orales. La terapia inmunosupresora suele indicarse en casos de hepatitis autoinmune o en enteritis inflamatoria asociada.

El síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 no se debe confundirse con el cuadro poligénico conocido como síndrome poliglandular autoinmune tipo 2, una enfermedad endocrina poco frecuente caracterizada por la enfermedad de Addison autoinmune asociada a enfermedad autoinmune tiroidea, diabetes mellitus tipo 1, o ambas, y sin candidiasis crónica. También se puede asociar a la presencia de enfermedades endocrinas adicionales (hipogonadismo, hipoparatiroidismo) y enfermedades no endocrinas (vitíligo, hepatitis autoinmune, gastritis autoinmune, anemia perniciosa y miastenia gravis).

Entre otros procesos inflamatorios descritos, cabe destacar los asociados al desarrollo de cuadro granulomatosos. La inflamación granulomatosa está presente en diferentes IDP. En adultos, IDVC y la enfermedad granulomatosa crónica son los cuadros más característicos. En la infancia se pueden encontrar en varias formas de inmunodeficiencias combinadas, con defectos funcionales principales en el linfocito T (mutaciones en RAG, deficiencia de CD40L,...)¹¹. Se pueden encontrar lesiones granulomatosas limitadas a un órgano (pulmón, hígado, bazo, ganglios linfáticos principalmente) o sistémica, particularmente en la IDVC. Conviene siempre plantear el diagnóstico diferencial con procesos granulomatosos infecciosos, especialmente las micobacterias. Algunas implicaciones del sistema nervioso central pueden ser granulomatosas, sobre todo las que afectan a las meninges (paquimeningitis, meningitis aséptica,...), mientras que las que afectan al parénquima cerebral suelen ser procesos infiltrativos linfocitarios (desde lesiones desmielinizantes a mielitis transversa). Suelen aparecer en defectos humorales, como la agammaglobulinemia o la IDVC, aunque también se han descrito en el síndrome de Good, al igual que las uveítis¹¹⁻¹².

Las manifestaciones autoinflamatorias o autoinmunes cutáneas están descritas en las IDP. Diversas formas de eccemas, en ocasiones psoriasiformes, e incluso procesos eritrodérmicos recurrentes, así como el vitíligo y diversas formas de paniculitis son las entidades más prevalentes.

La afectación articular inflamatoria son frecuentes en las IDP, particularmente en la IDCV (15 % de los pacientes) y síndrome de hiperIgM⁸⁻⁹. Si bien pueden ser formas monoarticulares, debiéndose entonces hacer diagnóstico diferencial con procesos infeccio-

sos o metabólicos, también pueden encontrarse procesos sistémicos, desde la artritis idiopática juvenil o la artritis reumatoide a enfermedades autoinmunes sistémicas como el lupus eritematoso sistémico o el síndrome de Sjögren. Menos frecuentes se han descrito procesos miopáticos inflamatorias, vasculitis sistémicas o localizadas (retinianas, SNC,...) y casos aislados de espondiloartropatías y síndrome antifosfolípido.

También se han descrito casos de linfocitosis hemofagocítica en las IDP, más allá de los presentes en procesos autoinflamatorios primarios como en el NLRC4, en algunas IDVC o agammaglobulinemias primarias, la enfermedad granulomatosa crónica, síndrome de hiperIgM o alteraciones de linfocitos T. En dichos casos, siempre conviene descartar la presencia de patógenos asociados a hemofagocitosis, como el virus de Epstein Barr o la leishmania.

Tabla 2. Inmunodeficiencias primarias y patología autoinmune/autoinflamatoria asociada

Debut en la edad infantil	
Mecanismos de ruptura de la tolerancia inmune	Patologías
IDCS (Síndrome de Omenn, déficit de RAG1 o 2,...)	Alopecia, eritrodermia, eccemas, enteropatía, infiltración granulomatosa tisular, citopenias autoinmunes
Defecto de STIM1	Citopenias autoinmunes
APECED	Insuficiencia suprarrenal, tiroiditis, diabetes, hipoparatiroidismo, insuficiencia gonadal autoinmune, vitíligo. Presencia de anticuerpos anticitoquinas (antiIL17, antiIL22,...)
Defecto de LCK	Citopenias autoinmunes, vasculitis retiniana
Defecto de ITK	Citopenias autoinmunes, glomerulonefritis
Defecto de CARD11	Neutropenia autoinmune
IPEX	Citopenias autoinmunes, diabetes mellitus 1, tiroiditis autoinmunes, dermatitis atópica, psoriasis, eccema, vitíligo, alergias severas, enteropatía inflamatoria
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Anemia hemolítica autoinmune, enteropatía inflamatoria, artritis inflamatoria, eccema, vasculitis, nefropatía IgA
Agammaglobulinemia ligada al X	Artritis idiopática juvenil, polimialgia reumática
Síndrome hiperIgM	Citopenias autoinmunes, lupus eritematoso sistémico, hepatitis autoinmune
Deficiencia de anticuerpos asociada a PLCG2 y desregulación inmune (PLAID)	Urticaria a frigore, dermatitis atópica, tiroiditis autoinmune, presencia de anticuerpos antinucleares
Defecto en NF-KB2	Alopecia, vitíligo, psoriasis, tiroiditis autoinmune
Enfermedad granulomatosa crónica	Enteropatía granulomatosa, enfermedad granulomatosa sistémica (sarcoidosis-like)
STAT 1 ganancia de función	Citopenias autoinmunes, tiroiditis autoinmune, hepatitis autoinmune
STAT 3 ganancia de función	Citopenias autoinmunes, enteropatía inflamatoria, diabetes precoz, enfermedad celíaca
PI3K delta	Citopenias autoinmunes, eccema, artritis, hepatitis autoinmune, diabetes tipo 1, glomerulonefritis
Haploinsuficiencia CTLA4 / déficit de LRBA	Anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, enteropatía inflamatoria, granulomatosis con neumonía infiltrativa, hepatitis autoinmune, endocrinopatías autoinmunes (diabetes tipo 1 o tiroiditis), uveítis, alopecia, artritis

Debut en la edad adulta	
Inmunodeficiencia primaria	Patologías
IDVC	Citopenias autoinmunes, enteropatía inflamatoria, tiroiditis, enfermedad celíaca-like, vitiligo, gastritis atrófica autoinmune, lupus, uveítis.
Síndrome de Good	Miastenia gravis, Citopenias autoinmunes, alopecia, uveítis, liquen plano oral, diabetes mellitus tipo 1
ALPS	Citopenias autoinmunes, enteropatía inflamatoria (colitis), tiroiditis, lupus, presencia de autoanticuerpos (ANA, ENA, factor reumatoide,..)
Defecto de la vía del complemento	Lupus
Linfopenia CD4 primaria	Lupus, Sjögren, enteropatía inflamatoria, tiroiditis, sarcoidosis-like, vasculitis, síndrome antifosfolípido, psoriasis, tiroiditis, vitiligo

RAG: gen activador de recombinación; ITK: quinasa de células T inducible por interleucina-2; LCK: proteína tirosina quinasa específica de células linfocitarias; CARD11: miembro 11 de la familia del dominio de reclutamiento de caspasa; APECED: poliendocrinopatía autoinmune candidiasis ectodérmica distrofia; STIM1: Molécula de interacción estromal 1; IPEX: desregulación inmune, poliendocrinopatía, enteropatía ligada al cromosoma X; STAT: transductor de señales y activador de la transcripción; PI3K: fosfoinositida 3-quinasa; PLAID: deficiencia de anticuerpos asociada a PLCG2 y desregulación inmunitaria; PLCG2: Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato fosfodiesterasa gamma-2; NFKB2: factor nuclear-kappa-beta2; CTLA-4: proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos; LRBA: anclaje tipo Beige, sensible a lipopolisacáridos.

4. INMUNODEFICIENCIA VARIABLE COMÚN Y AUTOINMUNIDAD/INFLAMACIÓN

La IDCV se caracteriza por bajos niveles de inmunoglobulinas e infecciones sinopulmonares e intestinales recurrentes, basándose su tratamiento en el uso sustitutivo de inmunoglobulina G inespecífica parenteral. Es característica la presencia de desregulación inmune, con múltiples complicaciones no infecciosas, incluyendo fenómenos autoinmunes, linfoproliferación (con frecuencia infiltrativa no clonal) e inflamación granulomatosa. Estas manifestaciones no infecciosas afectan a más del 25 % de los pacientes^{9,11-13}.

Las formas granulomatosas implican al 8-22 % de los pacientes, predominando la afectación pulmonar, linfática y hepatoesplénica, si bien se han descrito a nivel gastrointestinal, médula ósea, parótidas, meninges o piel. Los pacientes con expresión granulomatosa suelen tener mayor propensión a presentar trastornos autoinmunes, especialmente púrpura trombocitopénica inmune y anemia hemolítica autoinmune, que suelen aparecer antes de la afectación granulomatosa. La etiología de los granulomas es desconocida, no suelen aislarse microorganismos, y suelen ser no caseificantes¹².

Los granulomas pueden detectarse incluso antes del diagnóstico de la IDVC, siendo los pacientes, con frecuencia, etiquetados erróneamente de sarcoidosis. El subtipo más característico de afectación granulomatosa pulmonar en la IDVC se asocia a una intensa infiltración linfocítica, denominándose GLILD

(*Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease*). Puede ser la manifestación inicial de la IDVC, sin tendencia etaria en su instauración, si bien la mediana al diagnóstico es en la cuarta década de la vida, similar a la sarcoidosis^{9,12}. Su diagnóstico requiere descartar otras causas de afectación pulmonar en la IDVC, tales como linfomas no MALT, infecciones granulomatosas o neumonitis inmunomediadas entre otras. Los hallazgos histopatológicos en la GLILD evidencian granulomas no necrotizantes, circunscritos y con distribución perilinfática, junto a un espectro de linfoproliferación, que puede incluir a la neumonía intersticial linfoide, la bronquiolitis folicular, la hiperplasia nodular linfoide o el linfoma MALT¹².

La sarcoidosis y la GLILD pueden tener clínica similar (tos persistente, fiebre, astenia, cuadro constitucional, adenopatías,...), pero la presencia de infecciones recurrentes y la hipogammaglobulinemia orientan a la IDVC, siendo más frecuente la hipogammaglobulinemia policlonal en la sarcoidosis¹². Las manifestaciones extrapulmonares también suelen ser distintas, predominando la uveítis y la afectación cutánea en la sarcoidosis; mientras que en la IDVC aparecerán citopenias inmunomediadas, no estando descrita la presencia de eritema nudoso. La hepatoesplenomegalia y las linfadenopatías extrapulmonares también son mucho más frecuentes en la GLILD, coexistiendo con afectación hepática y enteral, y no suele existir alteraciones del metabolismo del calcio ni implicación miocárdica granulomatosa. La determinación de la enzima convertidora de angiotensina no es útil para el diagnóstico diferencial, al estar elevada en las formas granulomatosas de la IDVC¹¹⁻¹².

Los estudios funcionales respiratorios muestran un patrón mixto obstructivo-restrictivo, o comúnmente un defecto restrictivo con disminución de la difusión de monóxido de carbono en la GLILD; pero posiblemente son la TAC de alta resolución y los resultados del lavado bronquioalveolar y las biopsias (por fibrobroncoscopia o videotoracosocopia) las que suelen permitir establecer el diagnóstico definitivo. El ratio CD4/CD8 en el lavado bronquioalveolar es menor en la GLILD comparado con la sarcoidosis, y se puede evidenciar una elevada presencia de linfocitos B CD21low, ausentes en la sarcoidosis. En la IDVC, el TACAR, muestra una afectación predominante de campos pulmonares inferiores, a diferencia de la sarcoidosis, que predomina en los superiores. Las bronquiectasias caracterizan a la IDVC, siendo menos presentes las adenopatías hiliares respecto a la sarcoidosis¹¹. El patrón micronodular y perilinfático característico de la sarcoidosis, se convierte en lesiones de mayor tamaño y distribución más difusa en el caso de la IDVC¹². El GLILD se asocia a peor pronóstico, habiéndose descrito, en diversas series, la progresión hacia un linfoma en el 31 % de los casos, y reducción en la mediana de supervivencia a 13,7 años desde el diagnóstico, respecto a 28,8 años en IDVC sin granulomatosis^{8,12}. Habitualmente precisa de un intenso tratamiento inmunosupresor junto a las inmunoglobulina G inespecífica parenteral. Estas últimas deben ajustarse para alcanzar cifras óptimas, o iniciarse previo a la inmunosupresión si el cuadro ha sido el motivo del diagnóstico de la IDVC.

La afectación autoinmune puede presentarse hasta en el 12-20 % de las IDVC^{9,11-12}. Si bien las entidades más prevalentes son las citopenias autoinmunes, no son infrecuentes tanto enfermedades autoinmunes sistémicas (espondiloartropatías, lupus eritematoso sistémico,...) o entidades autoinmunes organoespecíficas (tiroiditis, gastritis atrófica asociada a anticuerpos antiparietales gástricos,...). Diversas series han descrito que hasta un 18 % de los pacientes con IDVC habían experimentado el primer episodio de autoinmunidad antes del diagnóstico de IDVC; las citopenias autoinmunes fueron la complicación más común experimentada por estos pacientes¹³. Las complicaciones autoinmunes y las granulomatosas pueden presentarse de manera paralela, así la presencia de citopenias autoinmunes alcanza hasta el 50 % de los pacientes con IDVC con granulomatosis⁸. Desde un punto de vista analítico, los pacientes con IDVC con complicaciones autoinmunes suelen presentar un mayor porcentaje de linfocitos B de transición y de zona marginal, y un porcentaje menor de linfocitos B naïve y de memoria sin cambio de clase en comparación con los pacientes con IDVC sin autoinmunidad¹³. Al comparar pacientes con IDVC que tenían múltiples (dos o tres) trastornos autoinmunes con pacientes con IDVC con un único proceso autoinmune, se encontró un nivel más alto de CD3+, CD4+ y células CD-

21lowB en aquellos que experimentaban síndromes múltiples, mientras que presentaban un menor número de Tregs y linfocitos B naïve^{9,13}.

En un reciente registro español, donde se incluyeron 250 IDVC, se evidenciaron citopenias autoinmunes en el 33 % de los casos, siendo la expresión más frecuente un síndrome de Evans (10 %), seguido de trombocitopenia o anemia hemolítica aislada o neutropenia aislada. Un 19 % de los pacientes presentaron una enfermedad autoinmune sistémica, siendo la más prevalente la espondilitis anquilosante (2,41 %), pero también se describieron lupus eritematosos sistémicos, casos compatibles con sarcoidosis, síndrome de Sjögren, vasculitis o polimialgia reumática. Otros autores también han descrito síndrome antifosfolípido o artritis reumatoide, que en esta serie no se evidenciaron. Entre las enfermedades autoinmunes organoespecíficas más frecuentes cabe destacar a la gastritis atrófica, que implicó al 27 % de la serie, describiéndose casos psoriasis (4 %) y de diabetes mellitus tipo 1 (2,8 %). Un 6 % de la serie presentó afectación del sistema nervioso central de etiología inmune, desde patología cerebral desmielinizante a mielitis transversa no infecciosa. Casi un 8 % de los pacientes fueron diagnosticados de GLILD confirmada histológicamente⁹.

De todos los pacientes de la cohorte, 94 (37 %) habían recibido tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador. Corticoides en 34 %, seguidos de azatioprina en el 12,24 % y rituximab en el 12,23 %. Las indicaciones más frecuentes de inmunosupresión fueron las citopenias, el GLILD y la afectación enteral inflamatoria⁹.

5. IDP MONOGÉNICAS POR DESREGULACIÓN INMUNE

Existen un grupo específico de IDP denominado "enfermedades de desregulación inmune" o como trastornos primarios de la regulación inmunológica (PIRD en inglés), consecuencia de mutaciones en genes con funciones críticas en la regulación de las respuestas y la tolerancia inmunológica. Estos pacientes, como resultado de su inmunidad deteriorada, desarrollan trastornos autoinmunes e inflamatorios, e incluso linfoproliferativos, que priman sobre los procesos infecciosos². La frontera fisiopatológica entre inmunodeficiencia y autoinmunidad, a veces desaparece aún más cuando la inmunodeficiencia es en sí misma de causa autoinmune, como en estos casos.

Las PIRD se pueden clasificar en varios grupos, cada uno con un perfil de complicaciones particulares (Tabla 3).

Tabla 3. Trastornos primarios de la regulación inmunológica (PIRD) y trastornos autoinmunes

Defecto inmunológico	Enfermedades	Trastornos autoinmunes
Defectos genéticos en las células T reguladoras	IPEX	Enteropatía autoinmune, nefritis, tiroiditis autoinmune, diabetes mellitus tipo 1, púrpura trombocitopénica idiopática; anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune
	Deficiencia de CD25	Enteropatía autoinmune, penfigoide ampoloso, tiroiditis autoinmune, alopecia universal, diabetes mellitus tipo 1
	Deficiencia de STAT5b	Artritis idiopática juvenil, púrpura trombocitopénica idiopática, tiroiditis autoinmune
	Haploinsuficiencia de CTLA4	Enteropatía autoinmune, tiroiditis autoinmune, diabetes mellitus tipo 1, púrpura trombocitopénica idiopática; anemia hemolítica, patología intersticial pulmonar, gastritis atrófica
	Deficiencia de LRBA.	Enteropatía autoinmune, tiroiditis autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática.
	STAT3 Ganancia de función	Enteropatía autoinmune, tiroiditis autoinmune, diabetes mellitus tipo 1, púrpura trombocitopénica idiopática; anemia hemolítica, patología intersticial pulmonar.
Autoinmunidad sin linfoproliferación	APECED	Tiroiditis autoinmune, Enfermedad de Addison autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, diabetes mellitus tipo 1, colangitis biliar primaria, alopecia areata, vitíligo
	Deficiencia de SH2D1A (XLP1)	Vasculitis sistémicas, anemia aplásica, aplasia de células rojas.
Síndrome linfoproliferativos	Síndromes ALPS (mutaciones en FAS, FAS-ligando, caspasa 8 y 10,...)	Púrpura trombocitopénica idiopática; anemia hemolítica autoinmune, síndrome de Guillain-Barré, lupus eritematoso sistémico, uveítis, artritis reumatoide, pancreatitis autoinmune, vasculitis, glomerulonefritis
Desregulación immune con colitis	Deficiencia de IL10 o alteraciones en sus receptor	Colitis precoz
Interferonopatías	Espondilocondrodisplasia con desregulación inmune (SPENCD)	Artritis idiopática juvenil, púrpura trombocitopénica idiopática, miopatía inflamatoria, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis autoinmune
	Síndrome de Aicardi Goutieres	Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípídico, tiroiditis autoinmune, diabetes tipo 1, púrpura trombocitopénica idiopática,
Síndromes de hemofagocitosis linfocítica familiar (FHL)	FHL sin hipopigmentación	Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, granulomatosis con poliangeitis, dermatomiositis, enfermedad de Crohn, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
	FHL con hipopigmentación (síndromes de Chediak-Higashi, Griscelli, Hermansky-Pudlak tipo 2)	Neutropenia autoinmune

Uno de los principales mecanismos de la autoinmunidad son los defectos en el desarrollo y la ruptura de la autotolerancia¹⁴. Generalmente se implican defectos en los linfocitos T y su inducción de tolerancia, o bien los defectos en los linfocitos B, con alteraciones en la capacidad de cambio de clase y recombinación de las inmunoglobulinas. Además, se ha descrito que la alteración en la frecuencia y función de los linfocitos T reguladores y los linfocitos B podrían ser responsable de la pérdida de la autotolerancia y, posteriormente, de respuestas inmunes y autoinmunidad grave. Por otra parte, en algunos tipos de IDP, la razón principal de la autoinmunidad es la incapacidad del huésped para erradicar los antígenos microbianos. Esto suele ir acompañado por respuestas inflamatorias exageradas y crónicas por vías inmunes alternativas ineficaces, que pueden dañar no sólo las células infectadas, sino también el tejido adyacente, así la autoinmunidad no es necesariamente una tolerancia alterada a los autoantígenos; es más bien un daño tisular al tratar el huésped deshacerse de antígenos foráneos¹⁴⁻¹⁵.

Revisaremos alguno de estos cuadros¹³⁻¹⁵.

— Síndrome de enteropatía con poliendocrinopatía por desregulación inmune ligado al cromosoma X (IPEX)

IPEX está causada por mutaciones en el gen FOXP3, que codifica un factor de transcripción esencial necesario para el mantenimiento de linfocitos Treg derivadas del timo, las cuales tienen capacidad supresora, función necesaria para mantener la tolerancia periférica. Otra función de FOXP3 es suprimir la función de NFAT y NFκB, lo que conduce a la supresión de la expresión de algunos genes que incluyen IL-2 y citocinas de linfocitos T efectores. Por tanto, la inmunopatología del síndrome IPEX surge como resultado de la activación descontrolada de los linfocitos T secundaria a la pérdida de linfocitos Treg. El síndrome IPEX se caracteriza por diarrea de aparición temprana, eccema, manifestaciones alérgicas, susceptibilidad a infecciones y desarrollo de trastornos autoinmunes, incluyen la enteropatía inmune y endocrinopatías autoinmunes como tiroiditis o diabetes tipo 1 de aparición temprana. También se han descrito citopenias autoinmunes, hepatitis y nefritis inmunomediada. Casi todas las personas con síndrome IPEX desarrollan enteropatía, que se caracteriza por ser refractaria, y diarrea severa. La enteropatía autoinmune, la manifestación más temprana, induce una diarrea grave y refractaria, y con frecuencia se asocia con niveles aumentados de IgE y eosinofilia.

— Poliendocrinopatía autoinmune con candidiasis y distrofia ectodérmica (APECED)

También conocida como poliendocrinopatía autoinmune tipo 1 es una enfermedad autosómica recesiva, causado por mutaciones en un solo gen llamado

regulador autoinmune (AIRE). AIRE es un factor de transcripción expresado principalmente por células epiteliales del timo medular implicada en la transcripción, y desempeña un papel fundamental en la prevención de la autoinmunidad al actuar como un punto de control para la selección negativa de linfocitos T autorreactivos, y ayudando a la generación de linfocitos Treg. Habitualmente, el primer signo del síndrome es la candidiasis mucocutánea crónica, seguido del hiperparatiroidismo autoinmune y la enfermedad de Addison¹⁵, iniciándose siempre en la niñez este cuadro clínico. Otras manifestaciones autoinmunes consisten en tiroiditis, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, hipogonadismo, hepatitis, diabetes mellitus tipo 1, colangitis biliar primaria cirrosis, alopecia, vitíligo, displasia ectodérmica y queratoconjuntivitis. Se sugiere que la candidiasis mucocutánea es consecuencia de la propia autoinmunidad contra las células Th17 y las citoquinas inducidas por estas. Concretamente del desarrollo de autoanticuerpos anticitoquinas IL-17, IL-22 y antiIFN alfa y omega parecen los implicados en el desarrollo de esta infección. Estos autoanticuerpos son extremadamente específicos del APECED, solo se han demostrado también en tumores de células epiteliales del timo (que no expresan AIRE) y timomas¹⁴⁻¹⁵.

— Haploinsuficiencia de CTLA 4

Es una inmunodeficiencia primaria poco frecuente que se caracteriza por una combinación variable de enteropatía, hipogammaglobulinemia, infecciones respiratorias recurrentes, enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa-linfocítica, infiltración linfocítica de órganos no linfoides (intestino, pulmón, cerebro, médula ósea, riñón), trombocitopenia o neutropenia autoinmune, anemia hemolítica autoinmune y linfadenopatía. CTLA-4 es un regulador inmunológico negativo esencial para la función de los linfocitos T reguladores, que son responsables de mantener la autotolerancia y la homeostasis inmune mediante la supresión de la proliferación y diferenciación de los linfocitos T. Inicialmente, estos pacientes solían ser diagnosticados de IDVC, en base a la hipogammaglobulinemia y el perfil clínico, pero se conoce que el problema no radica en los linfocitos B, sino en los T. El diagnóstico clínico de insuficiencia de CTLA-4 se complica al presentar un fenotipo muy variable, que incluye diversas enfermedades autoinmunitarias específicas de órganos, hipogammaglobulinemia, infecciones recurrentes y neoplasias malignas. Los primeros síntomas incluyen citopenias autoinmunes (33 %), manifestaciones respiratorias (21 % infecciones del tracto respiratorio, enfermedad pulmonar intersticial linfocítica granulomatosa (GLILD)), bronquiectasias, enteropatía (17 %), diabetes tipo 1 (8 %), síntomas neurológicos (convulsiones, dolor de cabeza, náuseas) (6 %), enfermedad de la tiroides (5 %), artritis (3 %), retraso del crecimiento, fiebre o sudores noc-

turnos, dermatitis atópica, alopecia (2 % cada una) y colangitis biliar primaria, enfermedad de Addison o un trastorno de cicatrización de heridas.

— Síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS)

El síndrome linfoproliferativo autoinmune es un error innato de la inmunidad, resultado de un grupo heterogéneo de alteraciones en los genes que regulan el fenómeno de apoptosis (FAS, FASL, caspasa 8 y 10, KRAS, NRAS, CARD11). Se manifiesta típicamente en los primeros años de vida, siendo las manifestaciones clínicas más comunes la expansión linfoide con linfadenopatía, esplenomegalia y hepatomegalia, la enfermedad autoinmune con citopenias, incluyendo trombocitopenia y anemia hemolítica, así como el linfoma. Las anomalías de laboratorio que facilitan el diagnóstico de ALPS incluyen presencia de linfocitos T alfa-beta T doble negativas, niveles elevados de IL-10 y vitamina B12 en sangre. Además de las citopenias autoinmunes, otras enfermedades autoinmunes incluyen la hepatitis autoinmune, el síndrome de Guillain-Barré, el lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis, y uveítis también se manifiestan pero son menos comunes. Otros raros cuadros en el ALPS incluyen artritis, pancreatitis autoinmune, urticaria y vasculitis. Cerca de, 50-60 % de los pacientes con ALPS requieren terapia inmunosupresora para controlar la autoinmunidad y prácticamente ninguno responde a los glucocorticoides solo.

— Deficiencia del inhibidor de la apoptosis ligado al cromosoma X (XIAP)

También conocido como XLP-2 es causado por mutaciones en XIAP, gen que codifica una molécula antiapoptótica del mismo nombre. XIAP es una proteína multifuncional que regula la apoptosis, y la señalización inflamatoria, de tal manera que los linfocitos T deficientes en XIAP son sensibles a la apoptosis. Clínicamente se caracteriza una alta susceptibilidad a desarrollar hemofagocitosis, a menudo como resultado de una infección por el virus de Epstein Barr, el desarrollo de una enteropatía inflamatoria similar a la enfermedad de Crohn y una esplenomegalia recurrente. Con frecuencia la esplenomegalia se asocia a pirexia y citopenias, cuadro sugestivo de formas menores de hemofagocitosis. XIAP es uno de las principales causas genéticas de enfermedad inflamatoria intestinal hereditaria.

— Deficiencia de la quinasa de células T (ITK).

La deficiencia de quinasa de células T desempeña un papel crítico durante la selección de linfocitos T tímica, así como diferenciación de linfocitos T innatos y Th2/Th17; siendo capital para la función supresora de los Treg. Los pacientes suelen presentar niveles persistentemente bajos CD4+ y recuentos elevados de linfocitos T CD8+, pudiéndose confundirse con una linfopenia CD4+ idiopática. Como resultado de estas alteraciones, los pacientes con deficiencia de

ITK, presentan varios síndromes inmunomediados, destacando desarrollando linfoma de Hodgkin después Infección por EBV, pero también hemofagocitosis y fenómenos autoinmunes como tiroiditis, nefritis y púrpura trombocitopénica idiopática o anemia hemolítica.

— Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (FHL)

La FHL agrupa un trastorno, autosómico recesivo, de desregulación inmune caracterizado por la hipercitoquinemia con hiperactivación de linfocitos T, células NK y macrófagos desarrollando una hemofagocitosis recurrente. Las manifestaciones más comunes son las habituales (fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenias..), pero con frecuencia desarrollan afectación neurológica (desde afectación leptomeníngea infiltrativa, desarrollo de lesiones parenquimatosas y atrofia cortical), que suelen ser un marcador de mal pronóstico.

Se pueden evidenciar dos grandes grupos, los asociados a hipopigmentación mucocutáneas (particularmente del pelo) y de debut al nacer o precoz, como pueden ser los síndromes de síndrome de Chédiak-Higashi o el síndrome de Hermansky-Pudlak tipo 2. Las formas no asociadas a hipopigmentación, pueden afectar a personas de más edad, y suelen ser secundarias a mutaciones en los genes que codifican la perforina y la syntaxina, entre otras. Estas desarrollan una función de inmunorreguladores mediante la eliminación de linfocitos B autorreactivos y linfocitos T específicos de antígeno. La mutación en estos genes puede desarrollar una respuesta inicial ineficaz de linfocitos T citotóxicos, en una respuesta persistente dependiente de anticuerpos (por ejemplo tras un proceso infeccioso viral) y esto puede predisponer a activación de la inmunidad humoral continua, de manera sistémica. De esta manera, los pacientes pueden presentar cuadros de hemofagocitosis y a la par semiología compatible con enfermedades autoinmunes sistémicas, que recuerdan y cumplen criterios clasificatorios de lupus o miopatías inflamatorias o vasculitis,...

6. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LOS TRASTORNOS INMUNES EN LAS IDP

La actitud terapéutica en situaciones de autoinmunidad en IDP varía dependiendo de la inmunodeficiencia subyacente y el propio cuadro inmune. Además, siempre debe ir acompañada de una evaluación del riesgo general de infección, valorando si se requiere un manejo profiláctico.

En este sentido, es fundamental plantear medidas básicas que se deben transmitir al paciente y a su familia, desde hacerles partícipes de la importancia de mantener normas de higiene básica (lavado de manos, adecuada manipulación de alimentos,...), al abandono del tabaco. Un aspecto fundamental es el de optimizar los recursos vacunales, tanto del paciente como de su entorno familiar. Generalmente, las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas en casos de deficiencia celular grave. De particular importancia es la vacunación antigripal y antineumocócica, incluso en pacientes ya sustituidos con inmunoglobulinas; aunque se deben revisar el resto de recomendaciones según el perfil de la IDP. En la página www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_GRadultos.pdf se puede tener detallada información al respecto.

Además, se le debe informar de cómo gestionar contactos de riesgo infeccioso, de cara a plantear profilaxis postexposición con antibióticos o con inmunoglobulinas específicas (antitetánica, hepatitis B, varicela-zóster, rabia,...) según la necesidad.

Antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor, no debemos ignorar una infección crónica subyacente (VHB, VHC, tuberculosis,...), que puede provocar determinadas manifestaciones, como citopenias o enteritis entre otras, y que se benefician de un tratamiento específico. No olvidemos que en muchos casos, las serologías no serán útiles para valorar el “estatus infeccioso” del IDP, pues pueden tener falsos positivos o negativos, siendo siempre recomendable el uso de antígenos o PCR o cultivos microbiológicos, si están disponibles.

En aquellas IDP donde es necesaria la sustitución con inmunoglobulinas, antes de progresar en el uso de otras terapias se debe optimizar su uso, debiéndose asegurar niveles valle óptimos.

En cuanto a la profilaxis antibiótica, se recomienda cotrimoxazol a largo plazo en casos de neutropenia crónica profunda (<500/mm³), enfermedad granulomatosa crónica (en este caso asociada a itraconazol) o linfopenia CD4 idiopática. EN caso de dosis altas de esteroides también debe valorarse. En la IDCV con afectación estructural respiratoria e infecciones recurrentes se ha propuesto en ocasiones profilaxis antibiótica con azitromicina 250 mg 3 veces por semana.

6.1. Citopenias autoinmunes

Dosis elevadas de inmunoglobulina G inespecífica (1 g/kg dos días consecutivos) puede ser la terapia inicial en casos de púrpura trombocitopénica idiopática o anemia hemolítica autoinmune, con frecuencia asociado al uso de esteroides, debiéndose usar la menor dosis posible y con pautas de retirada estructuradas. En formas refractarias o recurrentes el rituximab es el fármaco mejor posicionado¹⁶⁻¹⁸, incluso en pacientes con defectos humorales que usan inmu-

noglobulinas sustitutivas. En muchos casos, tras el ciclo de rituximab es preciso instaurar una terapia inmunosupresora de mantenimiento, existiendo experiencia con azatioprina o derivados del micofenolato. En caso de plaquetopenia resistente a estas terapias se podrían plantear otros fármacos inmunosupresores clásicos (anticalcineurínicos por ejemplo), pero se podrían plantear el uso de fostamatinib, un inhibidor de la tirosina-cinasa esplénica, sin obviar el potencial beneficio agonistas del receptor de trombopoyetina (romiplostim, eltrombopag, avatrombopag), como en los casos de trombocitopenia inmune primaria. Se han descrito casos con mejoría con bortezumib. Si la bien la esplenectomía puede ser planteable en casos extremos, se debe evitar para evitar profundizar en la inmunodeficiencia.

6.2. Manifestaciones autoinmunes sistémicas y autoinflamatorias

El manejo terapéutico de los cuadros autoinmunes y autoinflamatorios no debe de diferenciarse de los indicados en pacientes sin IDP, obviamente balanceando el riesgo/beneficio respecto a procesos infecciosos o proliferativos.

En ocasiones una adecuada optimización de los niveles de inmunoglobulinas, en aquellos pacientes que la estén recibiendo de manera sustitutiva, puede ayudar a controlar la manifestación inflamatoria.

Es recomendable, en lo posible, usar fármacos con dianas específicas biológicas (AntiIL1, antiTNF,...) bien posicionadas en la enfermedad en cuestión, que mantener un sobreuso de esteroides o inmunosupresores clásicos modificadores de la enfermedad menos avalados. Es fundamental, si se opta por la vía oral, asegurar una adecuada absorción de los fármacos, especialmente en caso de la presencia enteropatías, optimizando la dosis según la respuesta o dirigida con niveles plasmáticos si es posible^{8,16}.

6.3. Manifestaciones granulomatosas

En caso de ser la forma de presentación de una IDP humoral que precise tratamiento con inmunoglobulina G inespecífica, esta puede ser útil para el control del proceso granulomatoso. En casos de presentación, pese al uso de la misma previamente, se debe plantear una estrategia de inmunosupresión, dado el mal pronóstico que acompaña a las complicaciones granulomatosas no infecciosas sistémicas en las IDP^{8,16}. No existe un protocolo aceptado universalmente, e incluso una reciente revisión no ha conseguido posicionar el uso de una estrategia concreta¹⁶. No obstante, en formas de afectación pulmonar tipo GLILD se han usado múltiples líneas, desde monoterapia con esteroides, ciclofosfamida, abatacept o rituximab a terapias combinadas, especialmente rituximab con azatioprina o derivados del micofenólico. Esta última combinación suele ser la recomendada por la mayoría de expertos^{8,11,16}. También el trasplante de células progenitoras

hematopoyéticas se ha usado con éxitos puntuales. En formas granulomatosas de afectación predominante enteral y/o hepática tampoco existe un protocolo establecido. El uso de esteroides (sistémicos o en formas de liberación enteral como budesonida) suele ser el primer escalón, añadiéndose fármacos modificadores de enfermedad posteriormente, siendo la azatioprina y el tacrolimus los más usados. En casos resistentes o refractarios se deben plantear el uso de fármacos biológicos, y si bien existen casos beneficiados por rituximab, los antiTNF o el ustekinumab se han usado con cierta eficacia. Están por ver el potencial impacto del uso de JAKi o el bloqueo de otras líneas, como guselkumab (anti IL-23).

6.4. Medicina de precisión en las IDP

El actual conocimiento de las vías fisiopatológicas de las IDP ha permitido posicionar fármacos específicos en el manejo de enfermedades concretas^{17,18}.

Así, la hidroxiclороquina, al inhibir la degradación lisosomal, restaura la función de LRBA en ciertos pacientes con dicha mutación, previniendo la pérdida de CTLA-4 en la superficie de los linfocitos Tregs. El reemplazo de CTLA-4 con abatacept o la inhibición de la vía de señalización CD28 a través de inhibidores de mTOR son posibles terapias dirigidas para inhibir la señalización hiperactiva subyacente en la haploinsuficiencia de CTLA4¹⁸.

La rapamicina o sirolimus, al inhibir mTOR, permite modular la expresión inflamatoria y el fenotipo linfoproliferativo de pacientes con mutaciones de ganancia de función en PI3K, si bien recientemente se está estudiando, con resultados positivos, el uso de un inhibidor directo oral de esta enzima denominado leiolisib¹⁷. Los inhibidores de mTOR, también ha demostrado su eficacia en las citopenias autoinmunes asociadas al síndrome ALPS.

En estudio están el uso de diversas citoquinas y anticitoquinas. Como el uso de IL-7 capaz de favorecer un aumento en el número absoluto de CD4+ y CD8+ circulantes, útil en caso de linfopenia CD4 idiopática. El G-CSF podría aumentar la secreción de IL-17 y mejorar el fenotipo de pacientes con inmunodeficiencias con anti-anti-IL-17, como el síndrome APECED o el STAT1 con ganancia de función. Además, el uso de anti-IL-17, al restaurar la apoptosis mediada por FAS en LB autorreactivo, podría ser un tratamiento para las manifestaciones autoinmunes en ALPS^{8,15-18}.

Existe evidencia emergente que sugiere que el trasplante de células hematopoyéticas tiene indicación para casos que han sido difíciles de controlar utilizando inmunosupresión. Y no se debe obviar la importancia de una identificación temprana de candidatos a la misma, que debe plantearse de manera precoz, antes que exista daño estructural y funcional, que determine el mal pronóstico del trasplante.

Está por definir el papel futuro de la terapia celular en las manifestaciones inmunes de las IDP.

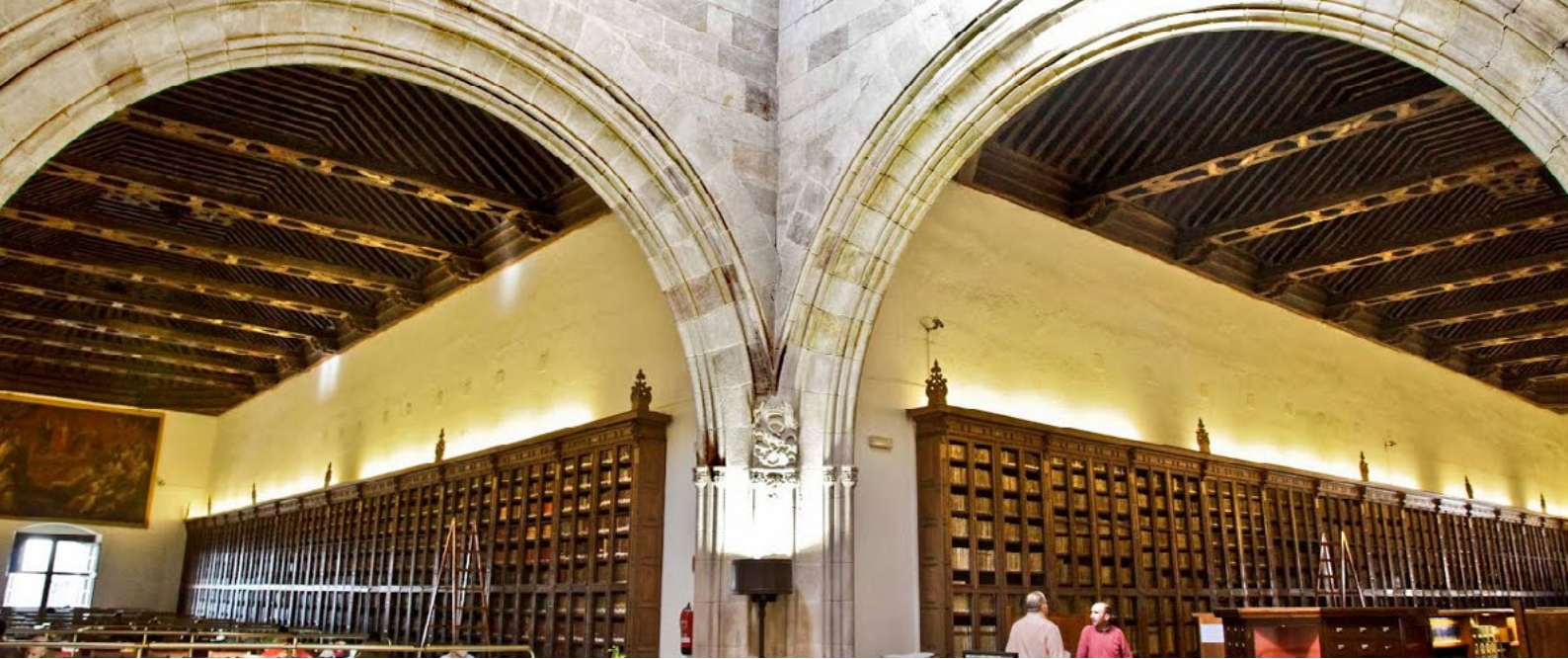
7. CONCLUSIONES

- Existe una alta prevalencia de enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias en las inmunodeficiencias primarias.
- Esta relación paradójica determina un mayor riesgo de complicaciones a largo plazo, con mayor morbilidad y mortalidad. Por lo que su conocimiento puede reducir el retraso diagnóstico y terapéutico.
- Las manifestaciones inmunes pueden aparecer de manera sincrónica al debut clínico de la enfermedad, a lo largo de la misma.
- Las citopenias inmunomediadas son las manifestaciones más frecuentes, pero se pueden presentar procesos inflamatorios e inmunes agresivos y de mal pronóstico.
- El tratamiento de estas afecciones generalmente requiere el uso de medicamentos inmunosupresores en pacientes que ya están inmunocomprometidos, lo que pone a los pacientes en mayor riesgo infeccioso y requiere una estrecha vigilancia. Pero, el retraso en la instauración de terapias inmunosupresoras puede empeorar el pronóstico.
- Desafortunadamente, no existen estudios de tratamiento comparativos sólidos que orienten las decisiones al tratar estas enfermedades. Urge la colaboración multidisciplinaria para el estudio de protocolos de tratamiento, para optimizar el pronóstico de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, Rundles CC, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Oksenhendler E, Puel A, Puck J, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2022 Oct;42(7):1508-1520. doi: 10.1007/s10875-022-01352-z. PMID: 36198931.
2. Azizi G, Pouyani MR, Abolhassani H, Sharifi L, Dizaji MZ, Mohammadi J, Mirshafiey A, Aghamohammadi A. Cellular and molecular mechanisms of immune dysregulation and autoimmunity. *Cell Immunol*. 2016 Dec;310:14-26. doi: 10.1016/j.cellimm.2016.08.012. PMID: 27614846.
3. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, Seppänen MRJ, Fischer A, Grimbacher B, Edgar D, Buckland M, Mahlaoui N, Ehl S; European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *J Allergy Clin*

- Immunol. 2021 Nov;148(5):1332-1341.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2021.04.015. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33895260.
4. Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N; members of the CEREDIH French PID study group. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Nov;140(5):1388-1393.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.978. PMID: 28192146.
 5. Azizi G, Bagheri Y, Tavakol M, Askarimoghaddam F, Porrostami K, Rafiemanesh H, Yazdani R, Kiaee F, Habibi S, Abouhamzeh K, Mohammadi H, Qorbani M, Abolhassani H, Aghamohammadi A. The Clinical and Immunological Features of Patients with Primary Antibody Deficiencies. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2018;18(5):537-545. doi: 10.2174/1871530318666180413110216. PMID: 29651973.
 6. Özcan D, Serbes M, Ekinci RMK, Çetinkaya SB, Şaşıhüseyinoğlu AŞ, Bişgin A, Altıntaş DU. Experience of Autoimmune and autoinflammatory diseases in a Turkish pediatric cohort with primary immunodeficiencies. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2021 Nov 1;49(6):1-7. doi: 10.15586/aei.v49i6.450. PMID: 34761650.
 7. Tahiat A, Yagoubi A, Ladj MS, Belbouab R, Aggoune S, Atek L, Bouziane D, Melzi S, Boubidi C, Drali W, Bendahmane C, Iguerguesdaoune H, Taguemount S, Soufane A, Oukil A, Ketfi A, Messaoudi H, Boukhenfouf N, Ifri MA, Bencharif Madani T, Belhadj H, Benhala KN, Khiari M, Cherif N, Smati L, Arada Z, Zeroual Z, Bouzerar Z, Ibsaine O, Maouche H, Boukari R, Djenouhat K. Diagnostic and Predictive Contribution of Autoantibodies Screening in a Large Series of Patients With Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol* ;12:665322. doi: 10.3389/fimmu.2021.665322. PMID: 33868317; PMCID: PMC8047634.
 8. Guffroy A, Gies V, Martin M, Korganow AS. Déficit immunitaire primitif de l'adulte et auto-immunité [Primary immunodeficiency and autoimmunity]. *Rev Med Interne.* 2017 Jun;38(6):383-392. doi: 10.1016/j.revmed.2016.10.388. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27889323.
 9. Cabañero-Navalon MD, García-Bustos V, Nuñez-Beltran M, Císcar Fernández P, Mateu L, Solanich X, Carrillo-Linares JL, Robles-Marhuenda Á, Puchades-Gimeno F, Pelaez Ballesta A, López-Osle N, Torralba-Cabeza MÁ, Bielsa Masdeu AM, Diego Gil J, Tornador Gaya N, Pascual Castellanos G, Sánchez-Martínez R, Barragán-Casas JM, González-García A, Patier de la Peña JL, López-Wolf D, Mora Rufete A, Canovas Mora A, Forner Giner MJ, Moral Moral P. Current clinical spectrum of common variable immunodeficiency in Spain: The multicentric nationwide GTEM-SEMI-CVID registry. *Front Immunol.* 2022 Oct 28;13:1033666. doi: 10.3389/fimmu.2022.1033666. PMID: 36389743; PMCID: PMC9650514.
 10. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med.* 2018 Mar 22;378(12):1132-1141. doi: 10.1056/NEJMra1713301. PMID: 29562162; PMCID: PMC6007870.
 11. Rose CD, Neven B, Wouters C. Granulomatous inflammation: The overlap of immune deficiency and inflammation. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014 Apr;28(2):191-212. doi: 10.1016/j.berh.2014.03.006. Erratum in: *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014 Jun;28(3):533. PMID: 24974058.
 12. Avances en sarcoidosis. Ed Marge books. ISBN 978-84-17903-35-0. Noviembre de 2020 Capítulo 11 "Asociación con otras enfermedades", Sección 11.3. Inmunodeficiencias, síndrome Blau y sarcoidosis infantil. Angel Robles-Marhuenda. Madrid.
 13. Azizi G, Abolhassani H, Kiaee F, Tavakolinia N, Rafiemanesh H, Yazdani R, Mahdavian SA, Mohammadikhajehdehi S, Tavakol M, Ziaee V, Negahdari B, Mohammadi J, Mirshafiey A, Aghamohammadi A. Autoimmunity and its association with regulatory T cells and B cell subsets in patients with common variable immunodeficiency. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2018 Mar-Apr;46(2):127-135. doi: 10.1016/j.aller.2017.04.004. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28735808.
 14. Azizi G, Pouyani MR, Abolhassani H, Sharifi L, Dizaji MZ, Mohammadi J, Mirshafiey A, Aghamohammadi A. Cellular and molecular mechanisms of immune dysregulation and autoimmunity. *Cell Immunol.* 2016 Dec;310:14-26. doi: 10.1016/j.cellimm.2016.08.012. Epub 2016 Aug 27. PMID: 27614846.
 15. López-Navado M, González-Granado LI, Ruiz-García R, Pleguezuelo D, Cabrera-Marante O, Salmón N, Blanco-Lobo P, Domínguez-Pinilla N, Rodríguez-Pena R, Sebastián E, Cruz-Rojo J, Olbrich P, Ruiz-Contreras J, Paz-Artal E, Neth O, Allende LM. Primary Immune Regulatory Disorders With an Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome-Like Phenotype: Immunologic Evaluation, Early Diagnosis and Management. *Front Immunol.* 2021 Aug 10;12:671755. doi: 10.3389/fimmu.2021.671755. PMID: 34447369; PMCID: PMC8382720.
 16. Lamers OAC, Smits BM, Leavis HL, de Bree GJ, Cunningham-Rundles C, Dalm VASH, Ho HE, Hurst JR, IJspeert H, Prevaes SMPJ, Robinson A, van Stigt AC, Terheggen-Lagro S, van de Ven AAJM, Warnatz K, van de Wijgert JHHM, van Montfrans J. Treatment Strategies for GLLD in Common Variable Immunodeficiency: A Systematic Review. *Front Immunol.* 2021 Apr 15;12:606099. doi: 10.3389/fimmu.2021.606099. PMID: 33936030; PMCID: PMC8086379.
 17. Jamee M, Moniri S, Zaki-Dizaji M, Olbrich P, Yazdani R, Jadidi-Niaragh F, Aghamahdi F, Abolhassani H, Condliffe AM, Aghamohammadi A, Azizi G. Clinical, Immunological, and Genetic Features in Patients with Activated PI3Kδ Syndrome (APDS): a Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020 Dec;59(3):323-333. doi: 10.1007/s12016-019-08738-9. PMID: 31111319.
 18. Egg D, Rump IC, Mitsuiki N, Rojas-Restrepo J, Maccari ME, Schwab C, Gabrysch A, Warnatz K, Goldacker S, Patiño V, Wolff D, Okada S, Hayakawa S, Shikama Y, Kanda K, Imai K, Sotomatsu M, Kuwashima M, Kamiya T, Morio T, Matsumoto K, Mori T, Yoshimoto Y, Dybedal I, Kanariou M, Kucuk ZY, Chapdelaine H, Petruzalkova L, Lorenz HM, Sullivan KE, Heimall J, Moutschen M, Litzman J, Recher M, Albert MH, Hauck F, Seneviratne S, Pachlopnik Schmid J, Kolios A, Unglik G, Klemann C, Snapper S, Giulino-Roth L, Svaton M, Platt CD, Hambleton S, Neth O, Gosse G, Reinsch S, Holzinger D, Kim YJ, Bakhtiar S, Atschekzei F, Schmidt R, Sogkas G, Chandrakasan S, Rae W, Derfalvi B, Marquart HV, Ozen A, Kiykim A, Karakoc-Aydiner E, Králíčková P, de Bree G, Kiritsi D, Seidel MG, Kobbe R, Dantzer J, Alsina L, Armangue T, Lougaris V, Agyeman P, Nyström S, Buchbinder D, Arkwright PD, Grimbacher B. Therapeutic options for CTLA-4 insufficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Feb;149(2):736-746. doi: 10.1016/j.jaci.2021.04.039. Epub 2021 Jun 7. PMID: 34111452



Biblioteca Universitaria de Granada

LITERATURA COMENTADA

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Regional Universitario de Málaga.

INMUNOSUPRESIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Bruera S, Sreedhar A, Agarwal SK, et al.
Int J Rheum Dis 2023;26:1022.

Los autores de este estudio llevan a cabo una revisión sistemática (RS) con metaanálisis (MA), para determinar el efecto de la inmunosupresión (IS) en la hipertensión arterial pulmonar (HAP) del grupo 1 en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). La búsqueda

de la literatura se realizó en las bases de datos Medline, Embase, Web of Science, Clinicaltrials.gov y Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), con una estrategia de búsqueda desarrollada por un especialista. Se incluyeron estudios retrospectivos, de corte transversal, casos y controles, estudios prospectivos y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) y solo estudios que incluyeron pacientes con LES. Se evaluaron agentes IS, ciclofosfamida, glucocorticoides, micofenolato de mofetilo, azatioprina y rituximab, aunque no sin límites en

la inclusión de fármacos. Se evaluó el riesgo de sesgo y la certeza de las evidencias. Las variables resultado incluyeron aspectos hemodinámicos (medidas de HAP), estado funcional, test de marcha de 6 minutos (TM6M) calidad de vida, mortalidad y eventos adversos graves.

Se incluyeron tres estudios. Un ECCA y dos estudios observacionales de un solo tipo de intervención. El ECCA tuvo un riesgo elevado de sesgos, mientras que los otros dos estudios fueron evaluados como de baja calidad. No se pudo llevar a cabo un MA porque no se dis-

puso de información suficiente. El ECCA mostró una mejoría importante en los aspectos hemodinámicos y la situación funcional. Uno de los estudios observacionales mostró mejoría de la hemodinámica, el estado funcional y el TM6M. La información sobre los efectos adversos graves, mortalidad y calidad de vida fue insuficiente. Los autores concluyen que, a pesar de la alta frecuencia y el mal pronóstico, hay pocos datos sobre el papel de la IS en el tratamiento de la HAP del grupo 1 en el LES, por lo que se requieren más estudios de alta calidad, especialmente para investigar los efectos adversos graves y la calidad de vida.

Comentarios

Las enfermedades autoinmunes sistémicas (EEAAs) son una de las etiologías más frecuentes, sobre el 13,1%-25,3%, de la HAP (Chest 2010;137:376). Recientemente se ha llevado a cabo una RS que evaluó el tratamiento IS en pacientes con EEAAs e HAP asociada. Los resultados indicaban que entre los subtipos de EEAAs, los pacientes con LES mostraban la mejor respuesta al tratamiento IS (48%), destacando un estudio que mostró utilidad del rituximab (Int J Rheum Dis. 2022; 25: 982). Los pacientes con LES pueden presentar HAP de alguno los cinco grupos establecidos, pero el grupo 1 tiene características específicas. El pronóstico de esta situación es malo, con tasas de supervivencia de los pacientes a los 5 años del 70% (Arthritis Res Ther 2019;21:82). La prevalencia de la HAP en el LES es muy variable, con cifras entre 0,5% y 17,5% (J Rheumatol 2016;43:323). Tiene interés conocer la influencia del proceso inflamatorio en la evolución de la HAP en el LES, lo que puede apreciarse viendo el efecto, eficacia y seguridad, que pueda tener el tratamiento IS en los pacientes. Esta revisión sistemática indica que hay poca información hasta el momento y que sería necesario estudiar el problema en más profundidad.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA CLASES III-V: ANÁLISIS DE DATOS INTERNACIONALES EN EL MUNDO REAL

Anderson S, Delgado A, He X, et al. Nephrol Dial Transplant 2023;38 (Suppl 1) i325.

Este estudio, presentado recientemente como resumen en el 60th ERA Congress, describe la proporción de pacientes con LES atendidos por reumatólogos (Rp) y por nefrólogos (Np) que presentaban nefritis lúpica (NL) de las clases III a V. Los datos se obtuvieron del “Adelphi Lupus Disease Specific Programme” (<https://adelphirealworld.com/observational-research/>), que es un estudio de corte transversal, con múltiples suscriptores médicos y sus pacientes, desarrollado entre abril de 2021 y mayo 2022 en China, Japón, UE (Francia, Alemania, Italia, España y el Reino Unido) y los USA. Los médicos suministran los datos demográficos de 5-6 pacientes adultos que consultaron por NL. La clase de NL, III-V fue evaluada por el médico en el momento de la recolección de los datos. Las puntuaciones SELENA-SLEDAI fueron obtenidas también por parte de los médicos que evaluaron las manifestaciones clínicas presentes en el paciente en ese momento. Los pacientes tuvieron la oportunidad de completar un formulario EQ-5D (“herramienta utilizada para medir la calidad de vida relacionada con la salud que consiste en preguntas sobre movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar, ansiedad/depresión, y una escala visual analógica.”). En total, 9% (183/2148) de Rp y 48% (364/766) de Np tenían NL. La mayoría de los pacientes con NL tenían puntuaciones SELENA-SLEDAI ≥ 8 (70% Rp y 76% Np), comparado con 48% (1032/2148) de Rp solo con LES. La proporción de

Np con NL y con puntuación SELENA-SLEDAI ≥ 8 variaba según la región, desde 58% en USA a 87% en China. En total, 62% de Rp y 43% de Np con NL había tenido brote de la enfermedad en algún sistema orgánico. La proporción de Rp con NL que habían tenido brote en alguna ocasión variaba, desde 52% en China + Japón a 75% en la UE. La proporción de pacientes con NL que había tenido un brote fue similar entre Rp (31%) y Np (35%), pero había variaciones por regiones, con la mayor proporción para los pacientes Rp de China (59%) y menor en USA (18%). En los subgrupos con ≥ 15 pacientes, las puntuaciones del EQ-5D y EQ-VAS generalmente empeoraban cuando disminuía el filtrado glomerular. Los autores concluyen que los pacientes con NL de clases III-V presentan importante carga de actividad de su enfermedad, con puntuaciones de SELENA-SLEDAI ≥ 8 y brotes, que varían según la región mundial, lo que sugiere la necesidad de encontrar tratamientos más eficaces para los pacientes con NL.

Comentarios

Aunque se trata de una publicación resumida, para su presentación a un congreso de la European Renal Association, varios aspectos tienen especial interés en esta publicación. Podrían destacarse, la participación del paciente en su evaluación, con la inclusión de medidas resultado de su enfermedad evaluadas por su parte, la consideración de la reumatología (en nuestro país podría incluirse la medicina interna) y la nefrología como especialidades al cargo de los pacientes con NL, la inclusión de países de tres continentes, así como llevarse a cabo a través de una plataforma en la red, experta en la generación de datos del mundo real y en la formación de evidencia del mundo real, fuera del cuidado entorno de atención que reciben los pacientes incluidos en los ensayos clínicos controlados.

COVID-19 EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: UN ESTUDIO CLÍNICO RETROSPECTIVO

Wu Y, Li Y, Wu T, Huang D, et al.
Immunol Res 2023 Dec 22.
Epub ahead of print.

Este estudio se planteó investigar el efecto del belimumab en los síntomas de la Covid-19 en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) infectados por el SARS-CoV-2. Se incluyeron pacientes diagnosticados de LES que estaban siendo tratados con belimumab (BLM). El estudio se desarrolló en el West China Hospital, Sichuan University, China, entre el 30 de enero de y el 30 de enero de 2023. Tras confirmar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión, se recogieron y siguieron, por vía telefónica, los datos relativos a la Covid-19, tanto para los pacientes participantes como los sujetos convivientes con ellos. El impacto potencial del BLM sobre el desarrollo de la Covid-19 se evaluó comparando los síntomas de Covid-19 y el empleo de medicación en los diferentes grupos, para investigar la asociación entre el tratamiento con BLM y el curso evolutivo del LES. Se incluyeron 123 pacientes con LES, de los cuales 89,% fueron positivos para el SARS-CoV-2. Entre los convivientes de los pacientes con LES, la tasa de positividad del SARS-CoV-2 fue de 87,2% ($p = 0.543$). Los pacientes con BLM tuvieron menor incidencia de múltiples síntomas de la COVID-19 que sus convivientes ($p < 0.001$). Este efecto protector se presentó relacionado de forma parcial con la administración de BLM. Entre los pacientes con la COVID-19, 30 de ellos optaron por dejar el tratamiento farmacológico frente a su LES, y entre ellos, 53% eligieron no continuar con el BLM. Esta suspensión del BLM no supuso un aumento del riesgo de hospitalización debido a la infección por el SARS-CoV-2. Los autores concluyen que el tratamiento con BLM no supone aumento de sus-

ceptibilidad a la Covid-19 y parece beneficiar al paciente con alivio de los síntomas de esta enfermedad.

Comentarios

El empleo de inmunosupresores en pacientes con LES podría suponer un mayor número de eventos adversos en pacientes infectados por el SARS-CoV-2. Lo que se ha descrito es que con la infección por el SARS-CoV-2, la disfunción inmune, el empleo habitual de fármacos inmunosupresores y la presencia de daño orgánico multisistémico, especialmente renal y hematológico, supone un mayor riesgo de múltiples efectos adversos en el LES

(Ann Rheum Dis 2021;80:384). No obstante, este estudio no detecta problemas en la evolución del LES y el tratamiento con BLM puede suponer cierto alivio sintomático de las manifestaciones de la Covid-19. Los propios autores destacan los puntos débiles del estudio que incluyen, ser unicéntrico, la obtención de los datos por vía telefónica, la selección de pacientes tratados con un fármaco biológico y en consecuencia susceptibles de recibir una mejor atención, el pequeño tamaño muestral y la dificultad para recoger la información sobre el consumo de otros fármacos inmunosupresores.

ARTRITIS REUMATOIDE



Manuel Tenorio Martín

Servicio de Reumatología del Hospital Quirón-Salud Huelva y de la Clínica Reumatológica de Ceuta.

ACTIVIDAD FÍSICA EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Patricia Domínguez Leiva, Joan Manuel Dapeña, Juan Manuel Bande y cols: (Estudio multicéntrico. Argentina). Annual Meeting ACR. Ciudad de San Diego. USA. Abstract nº 2112. Noviembre de 2023.

La actividad física tiene numerosos beneficios para los pacientes con artritis reumatoide (AR), como reducir síntomas (fatiga y dolor) y mejorar la función física. El Cuestionario Internacional de Actividad Física, formato breve (IPAQ-SF), es un test autoadministrado ampliamente uti-

lizado, compuesto por siete ítems que mide los niveles de actividad física en minutos y equivalentes metabólicos (MET) durante la semana anterior. El objetivo de este estudio fue evaluar los niveles de actividad física en los pacientes con artritis reumatoide y explorar posibles asociaciones con las características del paciente, la actividad de la enfermedad, la capacidad funcional, calidad de vida, ansiedad, depresión y tratamiento.

Se trata de un estudio multicéntrico, analítico, observacional, transversal. Se estudian Pacientes ≥ 18 años con el diagnóstico de AR por Criterios ACR-EULAR 2010. Con sus datos sociodemográficos, hábitos y

comorbilidades. También se recogieron el índice de masa corporal (IMC), las características de la AR, las medidas clinimétricas y el tratamiento. Además, los niveles de actividad física de los participantes se evaluaron mediante el IPAQ-SF. Los resultados del IPAQ-SF se compararon según las características del paciente, actividad de la enfermedad, capacidad funcional, calidad de vida, ansiedad, depresión y tratamiento mediante la prueba adecuada: T de Student, Wilcoxon, Pearson, ANOVA o Spearman. El nivel de significancia se fijó en 0,05.

Se incluyeron un total de 101 pacientes de cinco centros. El cincuenta y ocho por ciento de los pacientes realizaban actividad física moderada/alta. El IPAQ-SF reportó una mediana de actividad física total de 1386 MET (RIC 594-3066), con una frecuencia promedio de 7 días (RIC 3-7) y 119 minutos (DE 94,9) por semana; el 42% tenía baja actividad, el 31 % moderado y 28% alto. La mediana del tiempo sentado fue de 4,4 horas por día (RIC 2-7).

La mediana de MET totales se asoció con la educación superior ($p=0,008$) y la práctica deportiva ($p < 0,0001$). La correlación fue negativa con IMC ($p=0,01$), clase funcional (FC, $p=0,002$), Escala visual analógica de Dolor, ($p=0,008$), valoración general de paciente ($p=0,01$), escala visual analógica de fatiga ($p=0,02$), valoración general del médico, DAS28 ($p=0,009$) y HAQ-A ($p < 0,0001$).

El MET total medio fue mayor en los pacientes que no requirieron asistencia en las actividades diarias ($p=0,0005$). Además, los minutos semanales de actividad física mostraron una asociación negativa con Escala visual analógica del paciente ($p=0,02$). Se observó una media de minutos mayor en quienes practicaban deporte ($p=0,0001$).

La media diaria de actividad física fue mayor en los no fumadores ($p=0,02$), los deportistas ($p=0,002$), los que no padecían enfermedades erosivas ($p=0,002$) y los que no necesitaban asistencia ($p=0,001$).

La actividad física elevada se relacionó con la ausencia de comorbilidades ($p=0,02$), la práctica de deporte ($p < 0,001$) y la ausencia de necesidad de asistencia ($p=0,004$). Los pacientes con menos corticoides ($p=0,012$) y sin enfermedad erosiva ($p=0,012$) mostraron mayor actividad física moderada/alta.

En conclusión, el cincuenta y ocho por ciento de los pacientes realizan actividad física moderada/alta, lo que se asociaba positivamente con la práctica de deporte, menor actividad de la AR y mejor función articular. También se observaron en este grupo menos comorbilidades y menor consumo de glucocorticoides.

Comentarios

Siguiendo nuestra línea de revisión, este artículo, pone de manifiesto el buen resultado de los hábitos básicos saludables, como el ejercicio físico, tanto para la población general, como en la artritis reumatoide. Siempre queda la duda de si están mejor porque hacen ejercicio físico o bien hacen más ejercicios porque se encuentran mejor. Asimismo, aunque la metodología es correcta, la N parece poco numerosa.

HETEROGENEIDAD DENTRO DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE “DIFÍCIL DE TRATAR” (AR-D2T): EL 36% PUEDE TENER UN CURSO MÁS BENIGNO Y CARACTERÍSTICAS DISTINTAS AL INICIO DEL FAME (BIOLÓGICO O DIRIGIDO)

Flouri I, Bertias A, Repa A, et al: Arthritis Rheumatol. 2023; 75 (suplemento). Annual Meeting ACR. Ciudad de San Diego. USA. Abstract n° 382. Noviembre de 2023

La detección temprana de pacientes con AR difícil de tratar (AR-D2T), así como una mejor caracterización de su evolución a largo plazo, repre-

sentan cuestiones no resueltas. En este documento, nuestro objetivo fue realizar un análisis detallado de los predictores y evaluar la heterogeneidad del pronóstico a largo plazo en los pacientes D2T.

Este artículo es un análisis del “Registro de Clínicas de Reumatología de la Universidad de Creta (UCR-CR)”, un estudio prospectivo de un solo centro. Se analizaron todos los pacientes incluidos desde mayo de 2000 hasta abril de 2022 y aplicamos la definición EULAR de AR-D2T. Se realizaron análisis univariados y multivariados de características sociodemográficas y relacionadas con la AR al inicio de los primeros bFAME o d-FAME como predictores de AR-D2T. Se analizó la heterogeneidad (trayectorias HAQ y DAS28) dentro del grupo D2T durante un período de seguimiento de 60 meses aplicando un análisis de trayectoria de clase latente.

Doscientos cincuenta y un pacientes, de un total de 1264 (19,9%) se identificaron como D2T. Los factores de riesgo fueron: sexo femenino, edad al primer biológico, factor reumatoide negativo, puntuaciones RDCL (índice de comorbilidad de las enfermedades reumáticas) más altas, síndrome seco, duración de la enfermedad, DAS28 y HAQ más altos al inicio del estudio y la falta de disminución de DAS28 $>1,2$ a los 6 meses se asociaron con la agrupación D2T ($p < 0,05$). Los pacientes clasificados como AR-D2T, en cuanto a comorbilidad, padecían osteoartritis, fibromialgia, dislipidemia, hipotiroidismo y obesidad en tasas significativamente más altas en comparación con los pacientes sin D2T ($p < 0,05$ para todos). El análisis de la trayectoria de clase latente durante 60 meses de seguimiento indicó que los pacientes con D2T no constituyen un grupo homogéneo; Curiosamente, se pudieron diferenciar grupos de trayectorias de actividad de la enfermedad distintos, mientras que ~36% de ellos mostraron una trayectoria más favorable, pero nunca alcanzaron una baja actividad de la enfermedad (DAS28 ESR ~ 3,8 a los 60 meses).

Los pacientes con D2T representan un grupo heterogéneo de pacientes con AR en términos de evolución de la enfermedad a largo plazo, edad, comorbilidades, carga inflamatoria y función comprometida al inicio del tratamiento.

Comentarios

La tasa de AR-D2T en esta serie (19.9%) no difiere mucho de otras publicadas y mencionados en números anteriores de cuadernos de autoinmunidad. También sus características son similares a las anteriores. Lo nuevo de este artículo es resaltar la heterogeneidad de estos grupos y señalar que una buena parte de la serie (36%) tiene una evolución más benigna que el resto.

UN MAYOR CONSUMO DE CARNE ROJA SE ASOCIA CON UN MAYOR RIESGO DE DESARROLLAR ARTRITIS REUMATOIDE SEROPPOSITIVA PERO NO SERONEGATIVA: RESULTADOS DE UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES ANIDADOS

Rebecka Teresia Bäcklund, Isabel Drake, Ulf Bergström et al: Annual Meeting ACR. Ciudad de San Diego. USA. Abstract n° 0394. Noviembre de 2023.

Los hábitos alimentarios saludables pueden prevenir el desarrollo de artritis reumatoide (AR). El objetivo de este estudio fue examinar la relación entre el cumplimiento de las recomendaciones dietéticas y el riesgo de AR.

Se realizó un estudio de casos y controles anidados que incluyó a participantes de una encuesta poblacional realizada entre 1991

y 1996. Los casos diagnosticados con AR desde su inclusión hasta diciembre de 2016 fueron identificados mediante vinculación de registros y validados en un proceso estructurado. Se incluyeron cuatro controles para cada caso, emparejados por sexo, año de nacimiento y año de inclusión. Los controles estaban vivos y libres de AR cuando a la persona índice se le diagnosticó AR. La dieta se evaluó utilizando un método dietético modificado que comprende un libro de menú de siete días, un cuestionario de historial dietético y una entrevista complementaria de historial dietético.

Según las Directrices Alimentarias Suecas (ODS) de 2015, se recomienda una ingesta diaria sustancial de verduras y frutas, pescado y productos integrales, mientras que se deben limitar las carnes rojas y los azúcares añadidos. Los valores de corte para la adherencia se basaron en un Índice de Calidad de la Dieta previamente validado, excepto para las carnes rojas y procesadas y los azúcares añadidos, que se basaron en los ODS de 2015 y las directrices de la Organización Mundial de la Salud de 2015 para la ingesta de azúcar en adultos, respectivamente.

Se aplicó un análisis de regresión logística condicional para estudiar la relación entre fibras, verduras y frutas, pescado, azúcares añadidos y carnes rojas, y AR, con exposiciones tratadas como variables dicotómicas (cumplen o no con las recomendaciones dietéticas) y continuas por desviación estándar. Los análisis se estratificaron para AR seropositiva (positiva para factor reumatoide (FR) y/o anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico (anti-CCP) y seronegativa (negativa para FR y anti-CCP). Se diseñaron modelos multivariados en los que las covariables (tabaco, alcohol y tiempo libre actividad física) que se han asociado tanto con la dieta como con la AR. Todos los modelos multivariados

se ajustaron para la ingesta total de energía y excluyeron a los posibles informadores erróneos de la ingesta total de energía.

En la población de estudio se identificaron 204 casos de AR seropositiva y 101 casos de AR seronegativa. Ingestas recomendadas de verduras y frutas (>400 g/semana) y carnes rojas (<500 gr/semana) se asociaron con menores riesgos de AR seropositiva, pero no seronegativa, con hallazgos similares en modelos ajustados multivariados (odds ratio (OR) para AR seropositiva 0,59; IC del 95 %: 0,36 – 0,97 y 0,27; IC 95% 0,14 – 0,52, respectivamente). Hubo asociaciones correspondientes con AR seropositiva para variables continuas; para carnes rojas OR 1,39 por DE; IC del 95%: 1,09–1,79, para verduras y frutas OR 0,64 por DE; IC 95% 0,48 – 0,85) (Tabla 3). El cumplimiento de la ingesta recomendada de pescado se asoció con un mayor riesgo de AR, en particular de enfermedad seronegativa, aunque no hubo una asociación lineal significativa con la ingesta de pescado.

En conclusión, el cumplimiento de la ingesta recomendada de carnes rojas, así como de verduras y frutas, se asoció con un menor riesgo de desarrollar AR seropositiva. Por su parte, un mayor consumo de carne roja se asocia con un mayor riesgo de desarrollar AR seropositiva, pero no seronegativa. Así, pues, estos resultados indican asimismo que el cumplimiento de las pautas dietéticas puede tener efectos diferenciales sobre la AR seropositiva y seronegativa.

Comentarios

En un número anterior de Cuadernos de Autoinmunidad del año 2021 reseñamos un artículo que se refería los aspectos etiopatogénicos prevenibles de la AR y uno de ellos era la alimentación, sobre el que este escrito enfoca y proscribiera el consumo excesivo de carne roja.

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.

A VUELTAS CON LA AFECTACIÓN NEUROLÓGICA EN EL SÍNDROME SJÖGREN PRIMARIO. SI SE BUSCA, SE ENCUENTRA

Tabea Seeliger # 1, Emelie Kramer # 2, Franz Felix Konen, et al. J Neurol. 2023 Jun;270(6):2987-2996. doi: 10.1007/s00415-023-11613-5

En mi afán particular por la identificación y el tratamiento de las manifestaciones neurológicas del síndrome de Sjögren, vuelvo a seleccionar para esta edición de Cuadernos un artículo dedicado a la afectación neurológica. La interrelación con los servicios de neurología y la preocupación por estos síntomas, que pueden ser graves en nuestros pacientes con SS, nos anima a mejorar el estudio y el tratamiento de nuestros pacientes. Las manifestaciones neurológicas del síndrome de Sjögren pueden ser graves pero también responden al tratamiento. Los autores de este trabajo evaluaron de forma sistemática las manifestaciones neurológicas del síndrome de Sjögren primario para encontrar características clínicas que permitan una identificación suficiente de los pacientes afectados.

La afectación neurológica en el síndrome Sjögren (NSSp) se asumió de acuerdo con las subpuntuaciones neurológicas de la ESSDAI: sistema nervioso periférico (definido como neuropatía periférica con presunto fondo autoinmune, afección del nervio craneal y/o frénico); sistema nervioso central (definido como vasculitis cerebral, lesiones vasculares con presunto trasfondo autoinmune, encefalitis, meningitis abacteriana, mielitis) y/o sistema muscular (definido como miositis comprobada por biopsia o miositis en estudio de imagen (RM o PET/ TAC) combinada con valores elevados de CK). Además, se incluyó también la neuropatía de fibra fina comprobada por biopsia, una entidad que no se había incluido en la puntuación original de la ESSDAI. De acuerdo con las sugerencias de la ESSDAI, los síndromes de dolor crónico, la fatiga, la miastenia gravis y el accidente cerebrovascular o los ataques isquémicos transitorios de origen no inmunológico conocido no condujeron al diagnóstico de NSSp. El diagnóstico adicional de esclerosis múltiple, evidencia aislada de deterioro cognitivo y trastorno del espectro de la neuromielitis óptica tampoco condujo al diagnóstico de afectación neurológica en el síndrome de

Sjögren. Sin embargo, estos síntomas fueron registrados y analizados adicionalmente.

Los autores encuentran una elevada incidencia de pacientes con síndromes neurológicos, concretamente en 46% de los 512 pacientes de la cohorte. Sorprende esta elevada cifra, que probablemente se debe a que se trata de un estudio realizado en un centro especialmente instruido y motivado en el diagnóstico de las manifestaciones neurológicas de estos pacientes, que son sometidos a estudio exhaustivo.

Como ya se ha propuesto en otros trabajos, en este artículo también se destaca que los pacientes con afectación neurológica del síndrome de Sjögren tienen un fenotipo clínico diferente en comparación con los pacientes sin afectación neurológica: proporción más equilibrada entre mujeres y hombres; el inicio de los síntomas era a una edad significativamente mayor (mediana de 55 frente a 45 años); los pacientes con afectación neurológica tenían inicialmente más probabilidades de ser hospitalizados, lo que puede ser un indicador de un curso más grave de la enfermedad. Encontraron también que los pacientes carecían de factor reumatoide y anticuerpos SSA(Ro)/SSB(La) en la

comparación de subgrupos, y que tenían valores más altos de CK, lo que probablemente refleja un daño muscular progresivo primario (es decir, miositis) o secundario (es decir, neuropatía motora).

Los pacientes con afectación neurológica presentaron valores de ESSDAI significativamente más altos que los pacientes con síndrome de Sjögren sin manifestaciones neurológicas ($p < 0,0001$). Este efecto es una consecuencia natural de las subpuntuaciones de antecedentes neurológicos incluídas (SNP, SNC, muscular). Durante el desarrollo del estudio los autores encontraron que se subestimaba la actividad en determinadas circunstancias, por ejemplo en pacientes que presentaban más de un tipo de afectación neurológica. Por ello diseñaron un índice de actividad, NISSDAI, más adaptado para los síntomas neurológicos en el síndrome de Sjögren, que habrá de ser estudiado en siguientes trabajos para ser validado.

Curiosamente, varios trastornos neurológicos mostraron una sorprendente agrupación en toda la cohorte sin ser establecidos como manifestaciones neurológicas del síndrome de Sjögren. Por ejemplo, en 5% pacientes se diagnosticó esclerosis múltiple, 1% (6 en total) fueron diagnosticados de miastenia gravis, y otros tantos de NMOSD. Tanto esclerosis múltiple como NMOSD han sido descritas como asociadas con el síndrome de Sjögren, pero aún no se ha establecido una relación fisiopatológica directa. La incidencia de ACV/ AIT fue de 6%, este hallazgo es consistente con análisis previos que muestran un riesgo cardiovascular particular para los pacientes con síndrome de Sjögren.

Comentarios

Los datos publicados apoyan la hipótesis de que la afectación neurológica en el síndrome de Sjögren ha sido previamente subestimada

e infradiagnosticada. Los autores sugieren que el algoritmo diagnóstico debe seguirse a fondo en pacientes que presenten características neurológicas, especialmente en casos de neuropatía, miastenia, esclerosis múltiple, NMOSD y ACV.

ASOCIACIÓN ENTRE EL SÍNDROME DE SJÖGREN Y LA PERIODONTITIS: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Gheorghe DN, Popescu DM, Dinescu SC, et al. *Diagnostics* (basel) 2023, 13(8):1401. doi: 10.3390/diagnostics13081401.

En los últimos años, en varios estudios se ha investigado la relación entre la enfermedad periodontal (EP) y las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS). La disminución progresiva de saliva que se produce en el SS puede producir efectos negativos en la cavidad bucal. La periodontitis es causada fundamentalmente por la placa bacteriana, que coloniza la superficie de los dientes, desencadena una respuesta inmunológica y produce mediadores inflamatorios, que pueden contribuir al daño periodontal. Los pacientes con SS pueden presentar varias complicaciones como resultado de la xerostomía: caries dental, candidiasis oral, mucositis, disgeusia y disfagia. En esta revisión, se llegó a las siguientes conclusiones: 1) Los pacientes con SS podrían tener un riesgo de hasta 2.2 veces mayor de desarrollar EP, como periodontitis y gingivitis, aunque en otros estudios no se encontraron diferencias significativas con el grupo control. Por otro lado también se ha demostrado en algunos estudios que los pacientes con EP podrían manifestar un mayor riesgo de desarrollo posterior de SS (50% más que la población general), lo que podría estar mediado por una respuesta inflamatoria inmune. 2)

La EP es una enfermedad inflamatoria, en la que intervienen una amplia gama de mediadores inflamatorios, algunos de los cuales se han detectado también en muestras de saliva de pacientes con SS. Resultados similares se han obtenido sobre los niveles de IL-6 en muestras de saliva de pacientes con SS, por lo que podría usarse como biomarcador para el dx y seguimiento del SS. Por otro lado, desde el punto de vista bacteriano, los pacientes con SS expresaron disbiosis oral, con niveles elevados de *Streptococcus* spp. y *Veillonella* spp, que crean condiciones favorables para el desarrollo de EP. También se han evaluado los cambios vasculares que ocurren en el tejido gingival de los pacientes con SS, evidenciando alteraciones en la arquitectura capilar vascular gingival, estenosis del calibre...que puede sugerir una disminución en el suministro de sangre gingival en pacientes con SS y por tanto una mayor susceptibilidad a EP. Por el contrario el uso de pilocarpina no se asoció con efecto protector sobre la EP, aunque aumentara el flujo de saliva. 3) También se analizaron distintos parámetros periodontales, pero no se observó una influencia negativa significativa sobre los mismos del SS

Comentarios

Las prácticas eficaces de higiene bucal son esenciales para mitigar complicaciones de la salud bucal, en este sentido los odontólogos desempeñan un papel esencial en la detección y diagnóstico temprano del SS (las alteraciones pueden producirse hasta 3 años antes del dx de SS). Debido a la heterogeneidad en los resultados se necesita de una importante ampliación de la investigación en esta materia con ensayos clínicos bien diseñados, inclusivos, longitudinales o aleatorizados que aporten resultados más concluyentes, lo cual redundaría en una mejor calidad de vida de nuestros pacientes.

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.

NECESIDADES NO CUBIERTAS DE LOS PACIENTES CON ESCLERODERMIA REFERENTES A LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Giulia Bandini, Alessia Alunno, Filipe O Pinheiro, et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Dec 18. doi: 10.1002/acr.25280.

Los inhibidores de la bomba de protones son uno de los fármacos más utilizados, si no los que más, en los pacientes con esclerodermia (ES). Son fármacos bien tolerados en general y con pocos efectos adversos (en teoría). El objetivo de este estudio fue analizar los principales problemas y quejas de los pacientes de ES con estos fármacos y entender sus necesidades no cubiertas al respecto.

El estudio se realizó mediante una encuesta dirigida a pacientes de ES. Se recogieron y analizaron 301 encuestas válidas de 14 países (la mayoría de USA y GB). Fue frecuente el uso de más de un IBP a lo largo del tiempo (30% dos y 21% tres). La mayoría (89%) refirió haber experimentado mejoría de sus síntomas gastrointestinales. Los efectos adversos atribuidos a estos fármacos no fueron demasiado frecuentes (19%). No obstante, su posible aparición les preocupaba a la mayoría de los pacientes (79%), sobre todo la posible aparición de osteoporosis, calcinosis y problemas renales). Un 58% de los pacientes dijo haber recibido información sobre los hábitos de vida saludables

para mejorar sus síntomas y el 85% había buscado información en internet sobre el tema. En solo el 12% de los casos se había planteado un posible tratamiento quirúrgico, aunque el 46% dijo estar dispuesto a someterse a una intervención para resolver sus síntomas aunque tenían miedo a la cirugía.

Los autores concluyen que, a pesar del uso frecuente de IBP en el tratamiento de la ES, existe una heterogeneidad significativa en el uso, y el tratamiento combinado (IBP más otra medicación para el reflujo ácido) no es infrecuente (~40%). Los pacientes están muy preocupados por los efectos secundarios de los IBP. A menudo se descuida la educación sobre los IBP, y los pacientes recurren con mucha frecuencia a fuentes online para obtener información sobre el tratamiento farmacológico. El abordaje quirúrgico se discute con poca frecuencia, y los pacientes temen este posible abordaje terapéutico.

Comentarios

Los IBP son fármacos de uso extendido entre la población general, que se refiere a estos fármacos como “el protector del estómago”. En el caso de la ES se trata de algo más que un protector y, con frecuencia, hay que explicárselo a los pacientes. Efectivamente, la tolerancia suele ser buena y los pacientes obtienen una rápida mejoría con su uso. No obstante, en los últimos años se viene insistiendo en los posibles efectos adversos de estos fármacos, cosa que raramente se ha analizado en los pacientes con

ES. Este estudio destaca algunos puntos interesantes. Entre ellos que los pacientes reciben (o dicen recibir) poca información respecto a los hábitos saludables para evitar el reflujo y que la posibilidad de una intervención quirúrgica se considera en pocas ocasiones.

ASOCIACIÓN ENTRE ANTI-RO52 Y ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN ENFERMEDEDES AUTOINMUNES

Sepehr Nayeberad, Aida Mohamadi, Hannaneh Yousefi-Koma, et al. *BMJ Open Respir Res*. 2023; 10(1): e002076.

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es una manifestación con importante morbi-mortalidad en las enfermedades autoinmunes sistémicas. En este estudio los autores analizan el papel que pueden jugar los anti-Ro52. Para ello, llevaron a cabo una revisión sistemática de 4 bases de datos: PubMed, Scopus, Web of Science y Embase, hasta enero de 2023.

En las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), se estudió la asociación entre la EPI rápidamente progresiva (RP-ILD) y el anti-Ro52.

Se identificaron 2353 estudios, de los cuales 59 artículos cumplían los criterios de elegibilidad. La positividad anti-Ro52/SSA se asoció con la EPI en todos los subgrupos de enfermedades autoinmunes: MII (OR=3,08; IC 95%: 2,18 a 4,35; valor de $p < 0,001$; I²=49%), lupus

sistémico (OR=2,43; IC 95%: 1,02 a 5,79; p=0,046; I2=71%), Sjögren (OR=1,77; IC 95%: 1,09 a 2,87; p=0,021; I2=73%), esclerosis sistémica (OR=1,71; IC 95%: 1,04 a 2,83; p=0,036; I2=43%), enfermedad mixta del tejido conectivo (OR=3,34; IC 95%: 1,82 a 6,13; p<0,001; I2=0%). Además, los pacientes con miopatía anti-Ro52 positiva tenían más probabilidades de presentar simultáneamente RP-ILD (OR=2,69; IC 95%: 1,50 a 4,83; p<0,001; I2=71%).

Los autores concluyen que la positividad anti-Ro52/SSA se asocia a una mayor frecuencia de diagnóstico de EPI en todas las enfermedades autoinmunes. Los anti-Ro52/SSA también están relacionados con una afectación pulmonar más grave (RP-ILD) en las MII.

Comentarios

Desde hace tiempo sabemos que la presencia de anti-Ro52 se asocia con la presencia de EPI en diferentes enfermedades autoinmunes. Esta revisión sistemática lo corrobora y, además, nos enseña que, en el caso de las MII, es un marcador de mayor gravedad, puesto que su presencia se asocia a mayor prevalencia de una forma rápidamente progresiva.

¿TENEMOS ALGO MÁS PARA MONITORIZAR LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD EN LA ESCLERODERMIA? ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO Y LA ESCALA DE MEDSGER

Fatemeh Nejatifar 1, Neda Mirbolouk 2, Irandokht Shenavar Masooleh. Heliyon 9(2023)e20576

Muchos estudios sugieren que tanto factores genéticos como ambientales son responsables de la esclerodermia. Se cree que estos factores afectan la expresión del ADN y de micro-ARN a través de un

mecanismo de regulación epigenética. La gravedad de la enfermedad se evalúa principalmente a través de la escala de Medsger, que valora la afectación en nueve órganos; sin embargo, hasta ahora no existe ninguna prueba de laboratorio que refleje la gravedad de la enfermedad.

El índice neutrófilo/linfocito (NLR) se usa rutinariamente como factor pronóstico en enfermedades cardiovasculares, infecciones, enfermedades inflamatorias y cánceres. También puede usarse para predecir la mortalidad y la morbilidad en pacientes con esclerosis sistémica debido a su naturaleza inflamatoria. En este estudio, se estudia la relación entre este índice y la puntuación de Medsger a la hora de valorar la gravedad de la enfermedad.

Ciento veintitrés pacientes fueron incluidos en el estudio, mediante muestreo consecutivo, desde febrero de 2020 hasta febrero de 2021. Todos los pacientes fueron diagnosticados de esclerosis sistémica (confirmada según los criterios ACR/EULAR de 2013), tenían más de 18 años y estaban registrados en la clínica de reumatología del hospital Razi, en Rasht (Irán). Se excluyeron pacientes que recibieron tratamientos con altas dosis de corticosteroides y aquellos con diabetes mellitus no controlada, neoplasias, infecciones recientes y otras enfermedades hematológicas. También se seleccionaron 123 personas sanas, como grupo control mediante muestreo consecutivo. Se hizo una evaluación de la afectación orgánica según la puntuación de Medsger: cero (normal), uno (leve), dos (moderada), tres (grave) y cuatro (etapa final). Se envió una muestra de sangre de cada paciente para determinar los siguientes hallazgos de laboratorio; recuento sanguíneo completo con diferenciación celular, velocidad de sedimentación globular y niveles séricos de PCR. Se calcularon el NLR y el índice monocito/linfocito (MLR) para cada paciente en función de los resultados de las pruebas mencionadas.

La mayoría de los pacientes (61,79%) se encontraban entre 40-60 años. El 89% de los pacientes eran mujeres y el 6% tenía antecedentes de tabaquismo o consumo de alcohol. El 16% de los pacientes tenían diabetes mellitus, el 34% enfermedad cardiovascular, el 27% hipertensión, el 59% dislipidemia y el 14% disfunción tiroidea. La duración media de la enfermedad (desde el inicio del primer síntoma no relacionado con Raynaud) fue de 9.54 (DE=7.26) años y la puntuación media de Medsger para los pacientes fue de 7.42 (DE=2.77). La distribución por grupo de edad fue significativamente diferente en los dos grupos. Además, la frecuencia de sexo femenino, enfermedad cardiovascular, hipertensión, dislipidemia e hipotiroidismo fue significativamente mayor en pacientes con ES en comparación con el grupo de control. Por el contrario, el tabaquismo y el consumo de alcohol fueron significativamente más frecuentes en el grupo de control.

El recuento de neutrófilos, la VSG, el ancho de distribución de glóbulos rojos (RDW) y el INL fueron significativamente más altos en pacientes con ES en comparación con los controles. En contraste, los niveles séricos de hemoglobina y el volumen plaquetario medio (VPM) fueron significativamente más bajos en pacientes con ES. No hubo una diferencia significativa en el MLR entre los dos grupos. Tampoco hubo correlación entre el MLR y la puntuación de Medsger.

Mientras que el INL se correlacionó significativamente con la afectación pulmonar y cardíaca, el MLR se correlacionó significativamente con la afectación articular y de los tendones.

Ajustado por las variables confundentes, el INL fue un factor predictivo de la gravedad de la enfermedad ($P = 0.041$, $\beta = 0.347$). La hemoglobina ($P = 0.012$, $\beta = -0.437$), la VSG ($P = 0.010$, $\beta = 0.030$) y el ser mujer ($P = 0.043$, $\beta = -1.71$) también fueron factores predictivos de la gravedad de la enfermedad.

En este estudio, se encontró un valor de corte de 1.9 para el INL como predictor de la gravedad de la enfermedad, con una sensibilidad del 62.6% y una especificidad del 52%. Otros hallazgos son la disminución del VPM y el RDW alto debido a que la inflamación sistémica puede alterar la trombopoyesis y

afectar la función de la eritropoyetina llevando a la producción de glóbulos rojos inmaduros.

Comentarios

El INL es un marcador novedoso para la infección y la inflamación. Los neutrófilos tienen múltiples roles en la patogénesis de la ES y en

la formación de NETs. Estos últimos contienen una gran cantidad de elementos intracelulares y extracelulares, y puede conducir a la activación del sistema inmunológico contra autoantígenos potenciales, y al desarrollo de lesiones endoteliales, desempeñando un papel vital en la patogénesis de la ES.

ENFERMEDAD DE BEHÇET



Gracia Cruz Caparrós

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

BUSCANDO LA PRECISIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL NEURO-BEHÇET

Sota J, Capuano A, Emmi G, et al. *Semin Arthritis Rheum.* 2023 Aug;61:152206.

La afectación neurológica en la enfermedad de Behçet (EB), también llamado neuro-Behçet (NB), es uno de los dominios más graves y desafiantes de tratar y monitorizar. Sabemos que diagnosticarlo precozmente constituye la base para prevenir el daño orgánico, como lo es también indicar el tratamiento más adecuado en cada caso, pero no existen pautas de tratamiento estandarizadas que apoyen la toma de decisiones. Este estudio tiene el objetivo de recopilar la mejor evidencia disponible en NB y trazar un algoritmo de manejo personalizado para sus distintas formas de presentación.

Los autores comienzan haciendo un recorrido por el diagnóstico del NB, resaltando los siguientes puntos:

—El diagnóstico del NB se basa en los criterios propuestos por el consenso internacional para la EB, que diferencian NB definitivo y NB probable. Definitivo sería aquel que cumple criterios del Grupo de Estudio Internacional (ISG) y tiene un síndrome neurológico respaldado por neuroimagen y/o líquido cefalorraquídeo (LCR). NB probable sería aquel otro que no cumple criterios ISG pero tiene un síndrome neurológico característico, o bien, que cumple criterios ISG pero el síndrome neurológico no es característico.

—El espectro neurológico de la EB es amplio e incluye dos formas que raramente se dan juntas: la parenquimatosa (tronco encéfalo, cerebro, medula...), resultado de la inflamación de las pequeñas venas intraaxiales, y la no parenquimatosa, representada por la afectación de grandes vasos (trombosis de senos venosos cerebrales, entre otros).

—Es extremadamente importante distinguir, dentro de la forma parenquimatosa, el NB agudo del crónico progresivo, ya que el tratamiento puede variar de forma sustancial.

—La clínica, las características del LCR y la RNM cerebral nos permiten diferenciar las dos formas parenquimatosas. La aguda suele cursar con fiebre y niveles altos de células en el LCR, mientras que la crónica progresiva se manifiesta habitualmente con ataxia, demencia, y confusión, además de atrofia en la RNM.

En una segunda parte, dedicada al tratamiento, repasan las evidencias que respaldan el uso de fármacos inmunomoduladores en el NB. No hay ensayos clínicos, y los escasos estudios publicados son series cortas de casos. Azatioprina, metotrexato y micofenolato son, junto a la ciclofosfamida, los FAME convencionales más utilizados con resultados, en general,

buenos. Entre los biológicos, los anti-TNF, y en particular, infliximab y adalimumab, son las opciones más investigadas en casos refractarios, persistentes o graves de entrada, y que han venido a sustituir a la ciclofosfamida por su mejor perfil de seguridad. Conociendo el papel crucial de IL-1 en la EB, su inhibición mediante anakinra o canakinumab tiene también todo el sentido cuando, además, han demostrado eficacia rápida y sostenida. Tocilizumab, rituximab, o alemtuzumab son opciones en casos refractarios y, finalmente, con interferón e inmunoglobulinas intravenosas hay resultados buenos pero anecdóticos.

Seguidamente, proponen un algoritmo terapéutico a tres brazos, uno para la forma parenquimatosa aguda, otro para la crónica progresiva y un tercero para el NB vascular. Para la forma parenquimatosa aguda recomiendan pulsos de corticoides intravenosos seguidos de azatioprina y colchicina, esta última basándose a un estudio que la identificó como la única variable asociada a una menor tasa de recaída mediante modelo de Cox. En casos graves, persistentes o refractarios, recomiendan utilizar de entrada anti-TNF, con la alternativa de tocilizumab si lo anterior no funciona. Para la forma crónica progresiva, proponen metotrexato a dosis bajas asociado a prednisona 7,5 mg/ día, pasando a regímenes más agresivos en caso de refractariedad, contraindicación o intolerancia. Finalmente, en la trombosis de senos venosos cerebrales, coinciden en tratar con pulsos de corticoides intravenosos con el beneficio incierto de los inmunosupresores y la controversia de los anticoagulantes.

Comentarios

La naturaleza recurrente de la EB y las marcadas diferencias entre sus muchas manifestaciones exige personalizar el tratamiento. Bajo esta perspectiva, y cen-

trándonos en NB, no es lo mismo tratar una forma parenquimatosa aguda que una crónica progresiva. Esta idea que no es nueva ya que se menciona en las recomendaciones EULAR del 2018, pero no es hasta 2020, cuando el comité nacional de investigación japonés para la EB, propone por primera vez una estrategia terapéutica específica para la forma crónica progresiva. Se agradece el esfuerzo de este grupo de autores por resumir las evidencias disponibles y adaptarlas a un algoritmo que puede resultar muy útil en nuestra práctica clínica diaria.

¿ES POSIBLE DIFERENCIAR LAS ULCERAS ORALES DE LA EB DE LAS QUE APARECEN EN OTRAS ENFERMEDADES?

Poveda-Gallego A, Chapple I, Iacucci M, Hamburger J, Murray PI, Rauz S, Wallace GR; Behçet's Disease Expert Panel. Clin Exp Rheumatol. 2023 Oct;41(10):2048-2055.

La ulcera oral (UO) es una de las características distintivas de la enfermedad de Behçet (EB), como queda reflejado en los Criterios del Grupo de Estudio Internacional (ISG), que otorgan a esta manifestación, la condición imprescindible para el diagnóstico de la enfermedad. Hay, sin embargo, otras muchas otras circunstancias que, al margen de la EB, pueden causar UO, y que van desde infecciones, fármacos o neoplasias, hasta enfermedades inflamatorias entre las puramente dermatológicas, como el liquen plano o el penfigoide de mucosas, y las sistémicas, como el lupus o la enfermedad inflamatoria intestinal.

Este estudio, realizado por el Centro Nacional de Excelencia de Behçet en el Hospital de la Ciudad de Birmingham, busca, a través

de una consulta internacional Delphi, encontrar aquellas características de las UO que puedan ser específicas de EB y que permitan diferenciarlas de las que aparecen en otras afecciones.

De forma resumida, la dinámica comienza con la selección, por parte de dos expertos en medicina oral de dos centros británicos diferentes, de 40 imágenes de UO, de las cuales, 10 corresponden a EB, 10 a estomatitis aftosa recidivante, 10 a penfigoide de mucosas y 10 enfermedad inflamatoria intestinal. A través de 4 rondas, piden a un grupo de 18 expertos internacionales en EB, previamente seleccionado por ellos, que identifiquen qué afección puede estar detrás de cada imagen y, seguidamente, cuáles son los parámetros clínicos de entre 10 que se les muestran, que mejor respaldan su decisión a la hora de elegir la EB en cada una de ellas. Los expertos podían elegir tantos parámetros como desearan para respaldar su decisión clasificando, además, el nivel de importancia para cada descriptor en cada imagen.

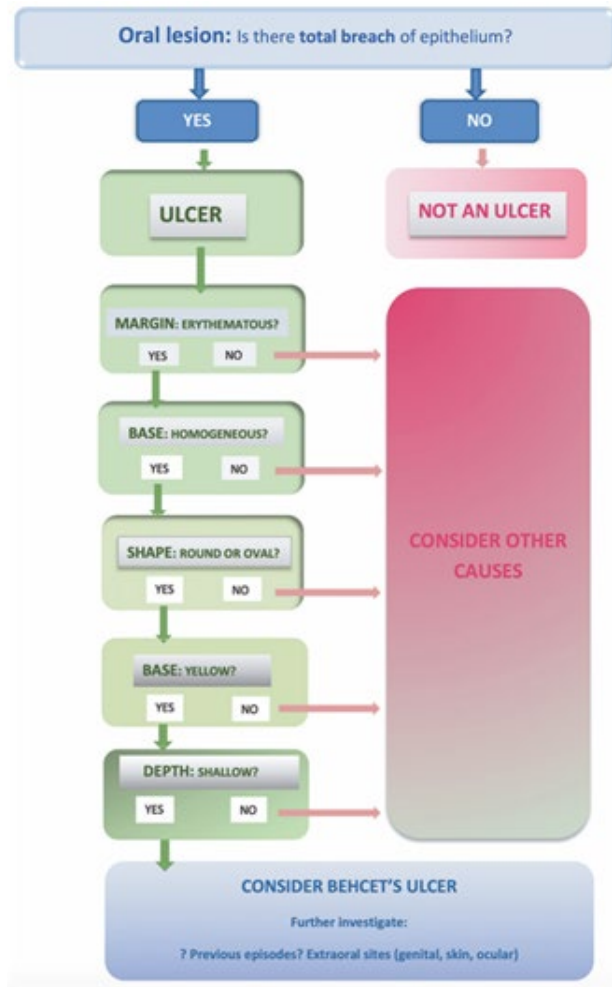
Al final de las rondas de consulta encuentran consenso en diferenciar las UO de la EB de las del penfigoide de mucosas y la enfermedad inflamatoria intestinal. El margen de la úlcera fue el descriptor clínico más importante a la hora de definir una úlcera de EB entre los expertos (84%). Le siguieron la base (75%), la forma (74%), el color (68%) y la profundidad (58%). No fue el caso de la estomatitis aftosa recidivante, en la que las imágenes resultaron insuficientes para conseguir distinguirla de la EB, de forma que, solo es posible sugerir, de entre ambas, una EB, cuando hay más sitios involucrados siguiendo los criterios ISG.

Los autores terminan proponiendo unas directrices clínicas que pueden ayudar a los profesionales sanitarios a sospechar EB ante un determinado tipo de UO.

Los márgenes eritematosos, la base homogénea y amarilla, la forma redonda/ovalada, y la profundidad superficial, son los datos de sospecha, debiéndose considerar otras etiologías en ausencia de los mismos, como se representa en la Figura que acompañamos, y que transcribimos tal cual aparece en el artículo.

Comentarios

Como dicen los autores, esta es la primera vez que se intentan definir las características clínicas específicas de la EB oral a través de una consulta Delphi. Interesante el algoritmo que ayuda a diferenciar las úlceras orales de otros procesos, para evitar derivaciones innecesarias a diferentes especialistas. Seguimos con las mismas dudas en la estomatitis aftosa recidivante en la que la visión integral del paciente y su evolución en el tiempo es la práctica habitual e imprescindible para acabar alcanzando o no el diagnóstico de EB.



NEFROLOGÍA



Adoración Martín Gómez ¹



Ana Ávila Bernabéu ²



María del Mar Castilla Castellano ³

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

¿ES BELIMUMAB EFICAZ EN PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA RECIDIVANTE? ¿Y EN PACIENTES SIN PULSOTERAPIA CORTICOIDEA?

Anders HJ, Furie R, Malvar A, et al. Nephrol Dial Transplant. 2023 Nov 30;38(12):2733-2742. doi: 10.1093/ndt/gfad167. PMID: 37463054; PMCID: PMC10689192.

El estudio BLISS-LN que demostró que la adición de belimumab i.v. al tratamiento estándar mejoraba los resultados renales respecto a placebo en términos de eficacia en la inducción de remisión (PERR y CRR), incluyó pacientes con nefritis lúpica (NL) activa, de novo y en recaída, por lo que en el análisis de los subgrupos analizaron la eficacia del fármaco en estos

diferentes grupos, así como en aquellos pacientes que habían recibido pulsoterapia corticoidea y en los que no.

En un primer análisis descriptivo, objetivaron que más pacientes con pulsos de corticoides tenían peor TFGe y recibieron ciclofosfamida como terapia estándar. Aunque no se hizo un análisis comparativo entre los grupos (pulsos si/no),

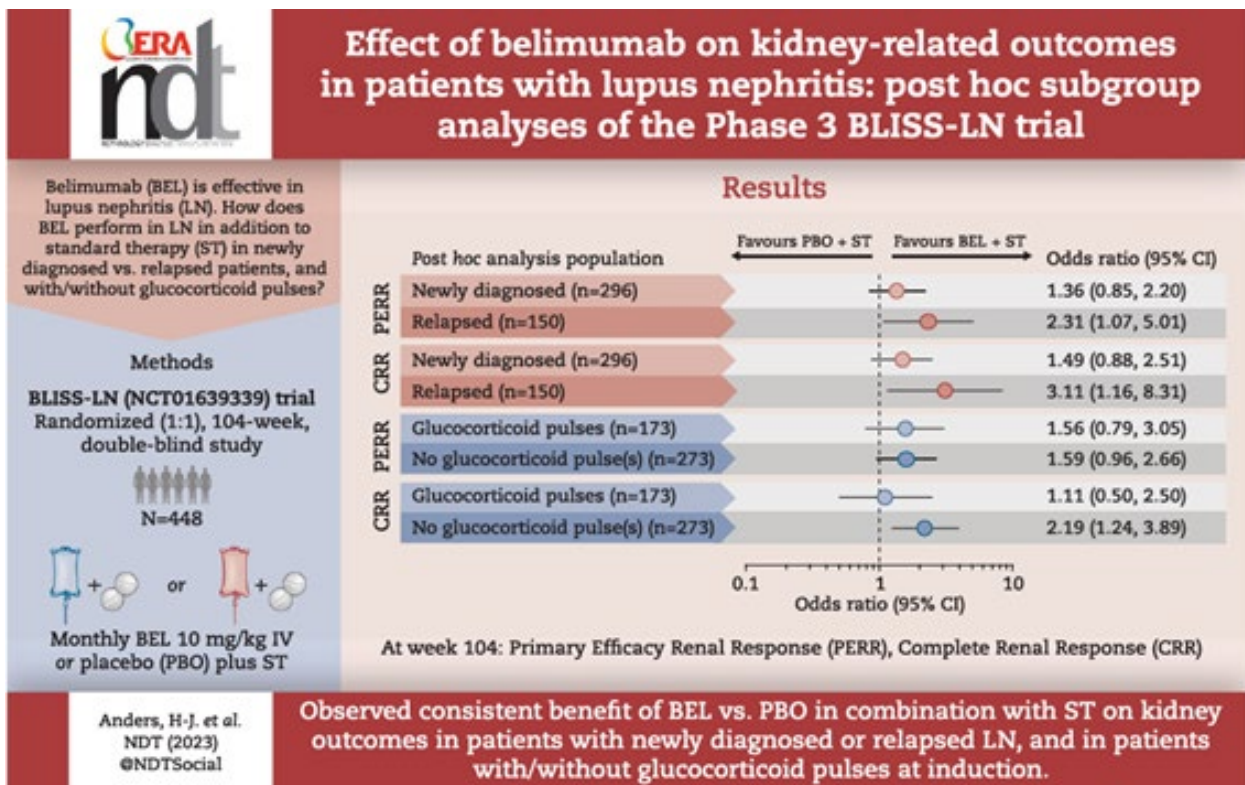
esto podría reflejar la preferencia del clínico por administrar pulsos de corticoides y ciclofosfamida en pacientes más graves.

También hubo diferencias entre países: un porcentaje mayor de pacientes europeos recibieron pulsos de corticoides, mientras que en EEUU y Canadá un porcentaje mayor de pacientes no los recibió. Resulta curioso que el estudio muestre una edad similar en ambos grupos: NL de novo/recidivas, siendo esperable mayor edad en el segmento.

En el análisis de los subgrupos, belimumab demostró eficacia en pacientes con/sin pulsos de corticoides, aunque en pacientes con pulsoterapia no alcanzó significación estadística.

Con respecto a los subgrupos de novo y recaída, en ambos, un mayor número de pacientes alcanzaron la PERR o la RRC en la semana 104 con belimumab que con placebo. En NL recidivante, belimumab demostró mayor eficacia que placebo de forma significativa. En NL de novo, sin

embargo, aunque la tendencia es clara a mayor eficacia de belimumab v.s. placebo, no alcanzó significación estadística. El riesgo de tener un evento renal o muerte a las 104 semanas se redujo un 45% en los pacientes con belimumab respecto a placebo con NL de novo y un 53% en los pacientes con NL en recaída. También el riesgo de brote a partir de la semana 24 fue menor con belimumab que con placebo en ambos subgrupos.



PERR: proteinuria/creatinina $\leq 0,7$ g/g, eGFR $\leq 20\%$ por debajo del valor previo o ≥ 60 ml/min/1,73m² y no haber necesitado terapia de rescate.

CRR: proteinuria/creatinina $\leq 0,5$ g/g, eGFR $\leq 10\%$ por debajo del valor previo o ≥ 90 ml/min/1,73m² y no haber necesitado terapia de rescate.

Comentarios

El estudio BLISS-LN no se diseñó para detectar diferencias entre los subgrupos y el número de muestra disminuye con respecto a la n original estimada para la inferencia estadística. Como es conocido por ello, estos análisis se han de interpretar con cautela y servir, en todo

caso, de hipótesis para estudios futuros diseñados con ese objetivo primario. En este caso, la mejoría en los pacientes con NL recurrente pudiera tener una importancia especial, ya que pueden ser nefritis con mayor cronicidad histológica y refractariedad, lo que dificultaría alcanzar los objetivos del estudio.

Hubiera sido interesante conocer los índices de cronicidad de estas pacientes, ya que las características clínicas basales no parecen diferir entre grupos. El hecho de que la eficacia sea mayor con belimumab vs placebo también en pacientes con/sin pulsoterapia corticoidea, suponiendo que dicha

terapia se usa en NL más graves, puede inferir que belimumab puede ser eficaz en este tipo de nefritis, pero habrá de demostrarse en ensayo diseñado específicamente ya que, además, no alcanzó significancia estadística en el grupo de pacientes con pulsoterapia.

EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO DE LA POLIANGITIS MICROSCÓPICA EN LOS ÚLTIMOS 20 AÑOS: ¿HEMOS MEJORADO?

Uzzo M, Maggiore U, Sala F et al. Changing Phenotypes and Clinical Outcomes Over Time in Microscopic Polyangiitis. *Kidney Int Rep.* 2023 Jul 23;8(10):2107-2116. doi: 10.1016/j.ekir.2023.07.008. PMID: 37850011; PMCID: PMC10577323.

El pronóstico de la vasculitis ANCA mejoró notablemente desde la introducción de los corticoides y citotóxicos en la década de 1960, y la introducción de los ANCA en 1985 y su uso generalizado a finales de los '90 como herramienta diagnóstica. En las últimas décadas disponemos de mayor variedad de opciones terapéuticas y es lógico inferir una mejor evolución de la enfermedad en estos últimos tiempos.

Este estudio compara dos cohortes retrospectivas de 187 pacientes con PAM en 4 centros italianos, en términos de características clínicas e histológicas al diagnóstico, riesgo de enfermedad renal avanzada, tasa de recaídas y mortalidad. Las cohortes son temporales: pacientes diagnosticados y tratados entre 1980-2001 (A) vs entre 2002-2022 (B).

Los pacientes del grupo A fueron de menor edad (58 vs 66 $P < 0,001$), debutaron con peor filtrado glomerular y mayor porcentaje de clase esclerótica en la clasificación de Berden (21% vs 6%, $P = 0,011$). La mortalidad bruta y ajustada fue similar en ambos grupos, el riesgo de necesitar diálisis disminuyó durante el periodo

B (HR 0,30, IC 95%: 0,16-0,57, $P < 0,001$), los resultados siguieron siendo significativos después de contabilizar los fallecimientos de los pacientes en diálisis y después de ajustar por posibles factores de confusión (HR 0,33 [IC del 95 %: 0,18-0,63; $P < 0,001$) El riesgo de recaída tendía a ser mayor en el grupo B.

Comentarios

el estudio muestra cambios en la PAM a nivel demográfico, clínico e histológico. La progresión de la enfermedad renal medida como un FG < 15 ml/min por 1.73 m² o la necesidad de diálisis crónica se redujo notablemente, mientras que la mortalidad no, a diferencia de estudios previos que sí informan sobre una mejoría de la misma. Al igual que en otros estudios se observa un aumento de la edad media al diagnóstico, sin explicar la causa de ello, pero sí sugieren que, a su vez, puede ser la causa de no encontrar cambios en la mortalidad, junto con la posible mejoría en la precocidad al diagnóstico, inferida por la presentación más leve del grupo más reciente (B). En este sentido, el uso generalizado de los ANCA es clave en el diagnóstico precoz.

El estudio tiene limitaciones importantes, partiendo de su análisis retrospectivo en amplios periodos, que implica diferencias en numerosas variables como las herramientas diagnósticas y terapéuticas, tanto en la propia enfermedad como en sus comorbilidades, ya que, como hemos publicado este grupo de AAEDA (*Hipertens Riesgo Vasc.* 2023 Jul 28:S1889-1837(23)00036-3) y otros, la enfermedad cardiovascular es una causa común de morbimortalidad en esta patología, y, además, las causas de muerte no estaban disponibles. También la terapia reno y cardio protectora (HTA, DM...) ha mejorado a lo largo de los años, lo que ha podido contribuir a una mejor evolución renal. Es lógico el resultado de mejoría pronóstica en los periodos más modernos.

¿CÓMO GUIARNOS EN EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO EN LAS VASCULITIS ANCA CON RITUXIMAB? REPOBLACIÓN DE CÉLULAS B VS. REPOSITIVIZACIÓN DE ANCA EN SANGRE

Zonozi R, Cortazar FB, Jeyabalan A, et al. *Ann Rheum Dis* Epub ahead of print. doi:10.1136/ard-2023-224489.

El tratamiento estándar de las VAA incluye el rituximab (RTX) durante 2 años, pero la duración óptima del tratamiento de mantenimiento después de estos 2 años se desconoce. El objetivo del estudio es comparar dos estrategias diferentes en este tratamiento de mantenimiento. Se trata de un estudio prospectivo de un solo centro, controlado y aleatorizado pero no enmascarado, en pacientes con VAA en remisión después de completar al menos 2 años de tratamiento a dosis fijas con RTX. En el brazo de "linfocitos B" se reinfunde rituximab 1g tras la reconstitución de los linfocitos B (si células B $CD20 \geq 10$ cel/mm³). En el brazo de "ANCA" se reinfunde rituximab tras cambios significativos en los títulos de ANCA MPO o PR3 (1g x 2, más 1g a los 6 meses si continuaban elevados). El objetivo principal fue la recaída clínica (BVAS/WG modificado > 0) a los 36 meses, y los objetivos secundarios: efectos adversos y dosis acumulada de rituximab.

La mediana de seguimiento fue de 4,1 años. El tiempo medio desde la última infusión de RTX hasta la reconstitución de los linfocitos B fue de 9,4 meses. En el brazo de linfocitos B se utilizó una dosis mayor de RTX (3,6 g) en comparación con el grupo de ANCA (0,5 g). La tasa de recaída a los 36 meses fue del 4,1% en el brazo de linfocitos B y del 20,5% en el de ANCA. Los efectos adversos fueron similares en ambos brazos (25% ANCA y 26% lin B). No hubo ninguna muerte en el grupo ANCA, mientras que en el grupo de linfocitos B hubo 2

muerres debidas al Covid-19. Los autores concluyen que el uso de RTX a largo plazo guiado por la reconstitución de las células B consigue menor tasa de recaída clínica, es equivalente en seguridad salvo por aumentar el riesgo de mortalidad por Covid grave, en comparación con la estrategia guiada por los títulos de ANCA.

Comentarios

Los inhibidores anti-TNF- α (anti-El reclutamiento de pacientes se interrumpió antes de lo previsto (se incluyeron 128 pacientes, previstos 220) debido a la pandemia y a que el RTX resta eficacia a la vacunación; esto hizo que se perdiera potencia estadística. El hecho de ser un ensayo no enmascarado puede aumentar los sesgos, como el ser más proclive a diagnosticar un brote en un persona que lleve mucho tiempo sin rituximab.

El estudio MAINRITSAN 2 realizado durante los 2 primeros años tras el diagnóstico, comparó la dosificación del RTX según biomarcadores (repoblación de linf B o aumento de títulos de ANCA) vs. dosis fijas, y mostró superioridad en eficacia de brote con las dosis fijas. Comparando de forma histórica, MAINRITSAN 3 (tras 2 años con dosis fijas de RTX, continuó con la administración de 4 dosis fijas más, de 500 mg/6 meses, vs. placebo, alcanzando 4 g de dosis acumulada del fármaco), mostró menos recidivas el prolongar el tratamiento con dosis fijas de RTX (4 vs 26%) que esperar a recaída clínica. En el presente estudio, en el brazo de linfocitos B se utilizó una dosis acumulada de RTX de 3,6 g en el grupo de linfocitos B y de 0,5 g en el grupo de ANCA. Los autores comentan que con un régimen fijo la dosis hubiera sido 8 g, usando su pauta de 1g en lugar de 500mg, pero si se hubiera utilizado la dosis fija del MAINRITSAN 3 (500 mg en lugar de 1g), la dosis hubiera sido similar (4 g, similar al M-3). Aunque resulta un poco liosa esta discusión, resumimos que la pauta “ganadora” de dosis

fija del MAINRITSAN-3 (0,5 g) consiguió 4% de recaídas a 28 m con una dosis acumulada de 4 g, y la pauta ganadora de este estudio (1 g según reconstitución de linf B) consiguió 4,1% de recaídas a 36 m con una dosis acumulada de 3,6 g. Sería interesante que compararan directamente estas dos pautas.

¿COMPARAMOS TRATAMIENTOS PARA NEFRITIS LUPICA?

Yongqiang Dong, Jinmin Shi, Shanshan Wang, Yanhong Liu, Shirong Yu and Lijun Zhao. *Renal Failure* 2023, 45(2),2290365. doi: 10.1080/0886022X.2023.2290365.

En este estudio se realiza una revisión sistemática donde se compara la eficacia y la seguridad de diferentes agentes inmunosupresores utilizando un metaanálisis en red. Este trabajo supone una ayuda inestimable a la hora de decidir el tratamiento inmunosupresor idóneo en pacientes con nefritis lúpica (NL). Más ahora que se ha ampliado el arsenal terapéutico y las recomendaciones de las distintas guías hacen énfasis en la inclusión de los nuevos agentes belimumab o voclosporina. El trabajo pone el foco en pacientes con NL III, IV, V o formas mixtas, de cualquier edad o sexo. Incluye en el análisis ensayos clínicos aleatorizados controlados de voclosporina (VOC), leflunomida, azatioprina (AZA), ciclosporina A (CSA), tacrolimus (TAC), micofenolato mofetil (MMF), ciclofosfamida (CYC) y belimumab. Los indicadores primarios de efectividad incluyen el nº de pacientes en remisión renal completa (RRC) y remisión renal parcial (RRP). Los indicadores primarios de seguridad incluyen el número de pacientes que experimentan una infección y/o infección grave. La eficacia relativa del tratamiento farmacológico se evalúa en función del número de pacientes q alcanzan RC o RP,

mientras que la seguridad relativa se midió por el nº de pacientes con infección o infección grave.

Se incluyeron 17 ensayos clínicos aleatorizados (ECR), con 2890 pacientes con NL. Entre los resultados obtenidos destaca en cuanto a la tasa de RC, que fue menor con CyC IV que con TAC (OR 0,2453, 95% 0,076-0,775), y que con belimumab + MMF (OR 0,08164, 95% 0,01459-0,4453). Con MMF, la tasa de RC fue mayor que con CyC IV (OR 3,762, 95% 1,265-12,61). Con voclosporina + MMF fue mucho mayor que con MMF (OR= 6,516, 95%, 1.608 – 25.49), belimumab + MMF (OR = 11,53, 95% 1,067 – 151,8), CyC IV (OR = 24,84, 95% 4,289 – 153,1) y leflunomida a dosis bajas (OR = 41,01, 95% = 1,764 – 917,5). No hubo diferencias en la remisión parcial entre los distintos tratamientos. El riesgo de infección con MMF fue mayor comparado con tacrolimus (OR = 9,941, 95% 1,16-89,24). De igual modo, el riesgo de infección grave con CyC IV fue significativamente mayor que con TAC (OR = 6,435, 95% 1,016-55,02).

Voclosporina combinada con MMF presentó la mayor tasa de RC, seguida de cerca por belimumab + MMF, CyC IV a dosis altas y TAC, y superiores a leflunomida a dosis bajas. En cuanto a RP, de nuevo VOC + MMF fueron superiores, con leflunomida a dosis bajas y MMF a dosis bajas muy cerca por detrás. La eficacia de la combinación belimumab + MMF es muy alta, solo superada por VOC + MMF. Sin embargo, cuando se combina belimumab con CyC la eficacia es baja. En relación a las infecciones, las mayores tasas se alcanzaron con voclosporina + MMF. CyC i.v. a dosis bajas le siguió en riesgo infeccioso, mientras que TAC presentó el menor riesgo. De modo similar, al analizar las infecciones graves, VOC + MMF presentan el mayor riesgo, haciendo menos segura esta combinación. El menor riesgo de infección e infección grave lo tiene TAC, que se muestra como el fármaco más seguro.

Estos resultados coinciden con metanálisis previos. En uno que compara la seguridad y eficacia de MMF, CyC IV y TAC para tratamiento de NL¹, se comprueba que TAC no solo muestra su eficacia, sino que presenta el menor riesgo infeccioso. Otro metanálisis que compara rituximab con otros tratamientos de inducción² encuentra que TAC fue igualmente efectivo, con riesgo infeccioso bajo.

En este trabajo, la combinación de VOC y MMF es la opción de tratamiento más efectiva, pero la menos segura, ya que confiere mayor riesgo de infecciones e infecciones graves. Sin embargo, el aumento del riesgo no alcanza significación estadística. En cambio, TAC es eficaz pero con el menor riesgo infeccioso (menor que con MMF y CyC IV), con un mayor nivel de seguridad de forma estadísticamente significativa.

En conclusión, este estudio encuentra que TAC y voclosporina, en combinación con MMF, son los tratamientos más eficaces en pacientes con NL, siendo la calidad de la evidencia elevada, sobre todo para VOC + MMF. En términos de seguridad, creen que TAC es el inmunosupresor más seguro cuando se consideran los riesgos infecciosos. TAC no solo muestra excelente eficacia, sino bajo riesgo infeccioso comparado con otros inmunosupresores. Sin embargo, solo se puede proporcionar un bajo nivel de evidencia en la evaluación de TAC. Evidencia de alta calidad sugiere también que el efecto terapéutico de Belimumab + MMF fue el segundo tras voclosporina + MMF.

Comentarios

Seguimos con dudas sobre si continuar el tratamiento tanto de inducción como de mantenimiento en pacientes que han comenzado tratamiento renal sustitutivo en el curso de las vasculitis ANCA, sobre todo en las limitadas al riñón. La tendencia es a no seguir con el tratamiento de mantenimiento por ser las infecciones significativa-

mente mayores en esta población, siendo la principal causa de muerte, y las recaídas escasas, y así lo manifiestan las recomendaciones de las guías KDIGO, pero con bajo nivel de evidencia dada la ausencia de estudios al respecto. Hay un estudio del grupo francés, MASTER-ANCA (NCT03323476), que está precisamente en marcha para poder aclarar la terapia en este tipo de población.

ESTUDIO DE MORTALIDAD Y RIESGO VASCULAR EN VASCULITIS ANCA EN ANDALUCÍA. MORTALITY AND CARDIOVASCULAR RISK IN VASCULITIS ANCA. IMPORTANCE OF HYPERTENSION AND RENAL FUNCTION. EXPERIENCE FROM SOUTHERN SPAIN.

Martin-Gómez MA, Rodríguez Torres A, Espinosa Hernández M et al. Andalusian Association of Autoimmune Diseases (AADEA) and the Andalusian Society of Arterial Hypertension (SAHTA). *Hipertens Riesgo Vasc.* 2023 Jul 28;S1889-1837(23)00036-3.

Se trata de un estudio multidisciplinar y multicéntrico que realizamos bajo el amparo de dos sociedades científicas andaluzas, la AADEA y la SAHTA. De manera retrospectiva, conseguimos analizar a 220 pacientes de 12 hospitales de todas las provincias andaluzas. El objetivo principal fue analizar la mortalidad y sus causas y el secundario los eventos cardiovasculares definidos en el VDI.

Con una media de seguimiento de 96.79±75.83 meses, un 23% de los pacientes fallecieron, siendo la causa más frecuente la infecciosa (23%) seguida de la oncológica (20%) y la cardiovascular (18%), de forma similar a otros estudios. La edad y la función renal fueron va-

riables independientes de muerte, siendo el concepto de presentar o no insuficiencia renal más que el grado de la misma la que condicionaba el evento muerte. La mayoría de los fallecimientos (84%) se produjeron a partir del año, permaneciendo en tercer lugar la causa cardiovascular.

Con respecto a la enfermedad vascular, un 13% de los pacientes presentaron al menos un evento (37% cardiaco, 43% cerebral y 50% periférico). En este caso, fue la edad y la presencia de hipertensión a los 6 meses los factores que condicionaban de forma independiente el evento en el análisis multivariante.

Comentarios

La ampliación del arsenal terapéutico del que disponemos actualmente para tratamiento de la NL hace que en muchas ocasiones no sea fácil elegir cual es el tratamiento idóneo para cada paciente. Los ensayos clínicos con belimumab y VOC muestran mayor eficacia en inducir remisión de nefritis lúpica que el tratamiento clásico, pero siempre comparan el efecto “add on”, es decir, añadir estos fármacos al tratamiento de inducción convencional. No se han llevado a cabo ensayos que comparen “cara a cara” con tratamientos adicionales al convencional (p. ej. no se compara belimumab o VOC frente a TAC, todos ellos añadidos a inmunosupresión estándar). Por ello, a la hora de elegir que fármacos emplear nos faltan evidencias contundentes. Ante esta situación la realización de estas revisiones sistemáticas se hace necesaria, ya que es el único modo de poder comparar todos los regímenes terapéuticos unos con otros. Los resultados obtenidos no sorprenden en cuanto a eficacia, ya que VOC + MMF presentaba datos de mayor eficacia en el ensayo AURORA, y lo mismo ocurriría con belimumab + MMF en BLISS LN, pero en este caso podemos ver como se comportan ambos fármacos al ponerlos uno frente a otro y también

de cara a otros fármacos como TAC o ciclofosfamida. Pese a que se argumenta que no se compara con TAC porque carece de la indicación en NL, éste continúa siendo una herramienta terapéutica muy eficaz y, lo que llama más la atención, con el menor riesgo infeccioso asociado. Es llamativo el aumento del riesgo infeccioso obtenido con VOC + MMF, cuando en el ensayo AURORA la tasa de infecciones e infecciones graves fue similar a placebo. En relación a TAC las principales limitaciones para su uso son que la evidencia que lo apoya se basa en ensayos realizados fundamentalmente en

pacientes orientales, con lo que no está del todo clara su eficacia en otras poblaciones, y el hecho de que otros efectos adversos asociados (aparición de diabetes, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, hiperpotasemia,...) no se han tenido en cuenta para la evaluación del riesgo con su uso.

No cabe duda de que los nuevos tratamientos han llegado para aumentar las opciones terapéuticas de nuestros pacientes con NL, y por ello debemos conocer con la máxima exactitud posible las ventajas e inconvenientes de cada uno de ellos para poder elegir en cada caso la mejor opción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of tacrolimus, cyclosporin A, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide, and corticosteroids as induction therapy for membranous lupus nephritis: a network meta-analysis. *Pharmacology*. 2022;107(9 – 10):439–445.
2. Li K, Yu Y, Gao Y, et al. Comparative effectiveness of rituximab and common induction therapies for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *Front Immunol*. 2022;13:859380.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS



Juan
González
Moreno



Inés
Losada
López

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

COHORTE ESPAÑOLA DE SÍNDROME VEXAS: CLÍNICA, TRATAMIENTOS Y NUEVAS EVIDENCIAS SOBRE EL MOSAICISMO UBA1

Jose Manuel Mascaro 1 2 3, Ignasi Rodríguez-Pinto 4, Gabriela Poza et al. *Ann Rheum Dis*. 2023 Dec;82(12):1594-1605. doi: 10.1136/ard-2023-224460.

El síndrome VEXAS (vacuolas, enzima E1, ligada a X, autoinflamatoria, somática), es considerado el síndrome autoinflamatorio monogénico más frecuentemente descrito, estimándose una prevalencia de 1/4269 en varones >50 años. Se trata de una enfermedad

debida a variantes postcigóticas del gen UBA1 y se manifiesta con signos de autoinflamación (fiebre, dermatosis neutrofílica, policondritis, enfermedad pulmonar, artritis) y datos hematológicos (anemia, macrocitosis, vacuolización de la médula ósea, trombocitopenia).

En este trabajo se incluyeron pacientes derivados al Departamento de Inmunología del Hospital Clinic de Barcelona, por enfermedad autoinflamatoria sin diagnóstico genético, que cumplieran unos criterios de inclusión diseñados para detectar pacientes con características clínicas de síndrome de VEXAS. De esta forma se incluyeron en total 42 pacientes. En 30 se detectaron va-

riantes postcigóticas mediante análisis Sanger de UBA1. Se detectaron 4 diferentes variantes, todas ellas registradas como patogénicas.

Clínicamente destacar, la edad mediana de los pacientes (67 años), la elevada mortalidad (40%), y que las principales manifestaciones clínicas fueron las cutáneas (90%), seguida de la condritis recidivante. A nivel analítico destacar la frecuente elevación de VSG > 50 (73.2%), la tendencia a la hiperferritinemia (44.7% > 1000) y las alteraciones hematológicas, anemia, macrocitosis y trombocitopenia. A 23 pacientes se les hizo mielograma, mostrando vacuolización citosólica en todas ellas.

En cuanto al análisis genético, encontraron una frecuencia de alelos mutados en los tejidos hematopoyéticos de la médula del 60.5%. Además encontraron variantes UBA1 en progenitores CD34 en sangre, así como en uñas de 9 pacientes en los que se les hizo este análisis, resalta este último resultado al ser el primer estudio en demostrar la presencia de variantes UBA1 en tejidos no hematopoyéticos.

En cuanto a los tratamientos, remarcar que los pacientes recibieron una mediana de 5 fármacos diferentes y que únicamente los corticoides, normalmente utilizados a dosis altas (>20 mg/día), fueron el único grupo farmacológico en mejorar las manifestaciones inflamatorias. Resaltan además el éxito terapéutico de un paciente que recibió decitabina. Finalmente, es muy interesante la descripción que aportan del alotrasplante de células madre hematopoyéticas en un paciente de 55 años, en el que se demuestra su efectividad fenotípica, por resolución de la sintomatología, y fenotípica, mediante el análisis de la desaparición de alelos mutados en tejidos hematopoyéticos así como las variantes UBA1 en sangre.

Comentarios

Se trata de una de las cohortes más grandes de síndrome VEXAS, en la que pacientes con la etiqueta de síndrome autoinflamatorio indeterminado se catalogan de esta enfermedad monogénica probablemente infradiagnostica (especialmente atendiendo a cuadros más leves que podrían no haberse incluido en el trabajo por los criterios de inclusión, como discuten los autores). Es importante un alto nivel de sospecha y un diagnóstico precoz para poder optar a los tratamientos aparentemente más efectivos o incluso curativos (como el alotrasplante).

AFECTACIÓN OCULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS MONOGENICAS: ESTUDIO MULTICÉNTRICO RETROSPECTIVO ESPAÑOL

Alex Fonollosa 1, Laura Pelegrín 2, Salvador García-Morillo. Clin Exp Rheumatol. 2023 Oct; 41(10):2105-2114.

La afectación ocular de las enfermedades autoinflamatorias es bien conocida sobre todo en pacientes pediátricos. En aras de aumentar su reconocimiento precoz tanto por oftalmólogos como por otros especialistas, este estudio recopila una serie de pacientes adultos y pediátricos españoles con enfermedades monogénicas autoinflamatorias y cualquier tipo de lesión ocular con el objetivo de contribuir a la caracterización de las manifestaciones oftalmológicas, del manejo terapéutico y del pronóstico.

Se trata de un estudio retrospectivo multicéntrico diseñado por el grupo para el estudio de uveítis en síndromes autoinflamatorios (UVESAI) de la Sociedad Española de inflamación ocular. Se incluyeron pacientes con enfermedades monogénicas autoinflamatorias y afectación ocular en seguimiento en centros españoles en un período de 3 casi años. En total se incluyeron 46 pacientes (44 adultos/2 niños), en 21 de ellos debutó la enfermedad autoinflamatoria en la edad adulta y en 25 en la pediátrica. 28,3% de ellos fueron síndromes periódicos asociados a criopirinas (CAPS), principalmente síndrome de Muckle-Wells en 11 pacientes. También se incluyeron 12 pacientes con fiebre mediterránea familiar (FMF), 9 con síndrome periódico asociado al receptor TNF (TRAPS), síndrome de Blau 8, Hiper-IgD (HIDS) en 2 y 1 déficit de ADA 2 y enfermedad autoinflamatoria-NLRC4 respectivamente. La afectación ocular ocurrió como primera manifestación de la enfermedad en un 30,4% de los pacientes,

de forma simultánea en 32,6% y posterior a la presentación sistémica en 37%. CAPS fue el síndrome autoinflamatorio monogénico más frecuentemente asociado con afectación ocular en un 28% de los pacientes, seguido de FMF en 26% y síndrome de Blau en 17%. La manifestación ocular más frecuente fue la conjuntivitis en 56,5% de los pacientes y uveítis en el 50% de las que 34,8% fueron uveítis anterior y en 15,2% panuveítis. La afectación ocular fue bilateral en la mayoría de los pacientes (78%) y 41% sufrieron afectación de 2 o más estructuras oculares. La conjuntivitis fue la afectación predominante en TRAPS, FMF, CAPS y HIDS. La uveítis en cambio se encontró en todos los pacientes con síndrome de Blau y menos frecuentemente en el resto. Los pacientes con NLRC4-AD y DAD2 presentaron únicamente uveítis. La conjuntivitis se observó más frecuentemente en los pacientes con enfermedades autoinflamatorias de debut en la edad adulta y uveítis en los niños. Las complicaciones más frecuentes fueron cataratas en 24%, sinequias posteriores en 22% y queratopatía en banda y glaucoma en 6,5% respectivamente. La única lesión asociada con pérdida de visión fue la uveítis. Los tratamientos más utilizados fueron antiinflamatorios no esteroideos y/o glucocorticoides en gotas en un 89,1% de los pacientes. Se inyectaron glucocorticoides periorbitales o intraoculares en el 10,9% de los pacientes y bevacizumab intravítreo en 2,2%. Un 32% de los pacientes precisó tratamiento sistémico para controlar las complicaciones oculares (colchicina e inmunosupresores como metotrexate, anti-TNF y anti-IL-1).

Comentarios

La cohorte UVESAI representa el primer estudio multicéntrico español que analiza las manifestaciones oftalmológicas de pacientes con enfermedades autoinflamatorias monogénicas.

Es de gran importancia tener conocimiento de las manifestaciones oftalmológicas de estos pacientes, en primer lugar porque en muchos casos es la forma de debut de la enfermedad y su retraso diagnós-

tico puede dar lugar a secuelas irreversibles con gran impacto sobre la calidad de vida de los pacientes y en segundo lugar porque su aparición en el seguimiento puede complicar el pronóstico de

la enfermedad y hacer necesario un cambio de tratamiento. Como limitaciones a tener en cuenta la alta representación de pacientes adultos, lo que podría sesgar los resultados obtenidos.

DERMATOLOGÍA



David
Moyano
Bueno



Francisco
De la Torre
Gomar



Ricardo
Ruiz
Villaverde

Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

RIESGO DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES CUTÁNEAS Y CONECTIVOPATÍAS TRAS LA VACUNA DE ARNm DE COVID-19

Hyun Jeong Ju, Ju Yeong Lee, Ju Hee Han, et al. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 89(4), pp. 685–693. doi:10.1016/j.jaad.2023.05.017.

Este artículo ha estudiado la asociación entre el desarrollo de enfermedades autoinmunes y la vacuna del COVID-19.

Para ello realizó un estudio de casos y controles, en los que analizaron 3.838.120 individuos vacunados y 3.834.804 controles no vacunados. El riesgo de alopecia areata, alopecia total, alopecia cicatricial, vasculitis ANCA positivos, sarcoidosis, enfermedad de Behçet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, espondilitis anquilosante, dermatomiositis/polimiositis y penfigoide ampolloso no fue significativamente mayor en individuos vacunados que en los controles. El riesgo fue comparable según la edad, el sexo, el tipo de vacuna de ARNm y el estado de vacunación cruzada.

Por ello sugieren que la aparición de los trastornos autoinmunes del tejido conectivo en pacientes vacunados de COVID-19 no está asociados a las vacunas..

Comentarios

Aunque algunos artículos asocien estas mismas patologías con algunas vacunas, incluso con vacunas del covid-19, un estudio amplio ha mostrado lo contrario. Si bien estos datos nos alivian a la hora de prescribir vacunación a nuestros pacientes con enfermedades autoinmunes que van a recibir inmunosupresión, es cierto que hay que tener cautela y habría que hacer estudios con mayor población.

VARIANTE STAT4 Y RESPUESTA A RUXOLITINIB EN UN SÍNDROME AUTOINFLAMATORIO.

New England Journal of Medicine, 389(12), pp. 1151–1152. doi:10.1056/nejmc2308588.

La morfea panesclerótica incapacitante es un trastorno inflamatorio sistémico poco común, caracteriza por mala cicatrización de heridas,

fibrosis, citopenias, hipogammaglobulinemia y carcinoma de células escamosas. Aplicaciones del Tofacitinib y el Ruxolitinib (Inhibidores Janus Kinasa) en Dermatología y Reumatología. Una revisión de evidencia actual y perspectivas de futuro.

En este artículo, los autores evalúan a cuatro pacientes con esta enfermedad que presenta una herencia autosómica dominante. La secuenciación genómica identificó de forma independiente tres variantes heterocigotas en una región específica del gen que codifica el transductor de señal y activador de la transcripción 4 (STAT4).

La inhibición de la señalización Janus quinasa (JAK) –STAT con ruxolitinib condujo a una mejora en el fenotipo hiperinflamatorio de los fibroblastos in vitro y disminuyó los marcadores inflamatorios así como las manifestaciones clínicas de los pacientes tratados, no encontrándose efectos adversos durante el tratamiento.

Comentarios

Este artículo parece interesante por plantear la posibilidad de identificar qué pacientes con morfea panesclerótica pueden ser tratados con un inhibidor JAK, ruxolitinib en este caso. De esta forma permite seleccionar a

los pacientes que se benefician de este tratamiento, evitando los efectos adversos que otros inmunosupresores clásicos.

APLICACIONES DEL TOFACITINIB Y EL RUXOLITINIB (INHIBIDORES JANUS KINASA) EN DERMATOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA. UNA REVISIÓN DE EVIDENCIA ACTUAL Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

Sadeghi S, Goodarzi A. *Dermatol Pract Concept.* 2022;12(4):e2022178.
DOI: <https://doi.org/10.5826/dpc.1204a178>

Los inhibidores de la Janus quinasa (JAKi) son medicamentos antiinflamatorios que suprimen la vía del transductor de señal de la Janus quinasa y del activador de la transcripción (JAK-STAT) mediante la inhibición de varios receptores de citocinas en la membrana de las células. Las mutaciones y polimorfismos en las proteínas JAK y STAT pueden provocar una desregulación en el equilibrio del sistema inmunológico y, en última instancia, provocar trastornos autoinmunes.

En este estudio resumen de forma general el uso de JAKi en dermatología, sobre todo en enfermedades con cierta patología autoinmune o autoinflamatoria como la alopecia areata (AA), psoriasis vulgar (PV), artritis psoriásica (PsA), dermatitis atópica (AD), vitíligo, hidradenitis supurativa (HS), liquen plano (LP) y pioderma gangrenoso (PG).

Para ello revisa múltiples artículos donde evidencian efectos beneficiosos de la aplicación de tofacitinib y ruxolitinib en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente.

Comentarios

Los JAKi cada vez son más utilizados en dermatología. Además de ser tratamiento seguros, son

muy útiles, siendo utilizados para dermatitis atópica y alopecia areata desde hace años. Cada vez más lo utilizamos para dermatomiositis amiopática, morfeas generalizadas o enfermedad injerto

contra huésped cutáneo crónico (EICHc). Queda aún tiempo para que en estas revisiones realizadas por dermatólogos se incluyan estas últimas patologías nombradas.

GENÉTICA



Javier Martín Ibáñez

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

UTILIZACIÓN DE PUNTUACIONES DE RIESGO POLIGÉNICO PARA AYUDAR AL DIAGNÓSTICO DE PACIENTES CON ARTRITIS INFLAMATORIA PRECOZ: RESULTADOS DEL REGISTRO DE ARTRITIS DE NORFOLK

Arthritis Rheumatol. 2023 Nov 27. doi: 10.1002/art.42760. Online ahead of print.

El diagnóstico erróneo de los pacientes que acuden por primera vez a la consulta de reumatología con sospecha de artritis puede retrasar el tratamiento y aumentar el riesgo de discapacidad irreversible, comorbilidad y mortalidad. La mayoría de los pacientes atendidos en consultas externas de reumatología con artritis inflamatoria precoz

artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (APs), lupus eritematoso sistémico (LES), espondilitis anquilosante (EA) o gota. Además, se sabe que estas enfermedades reumatológicas tienen una fuerte base genética, con estimaciones de heredabilidad de aproximadamente el 60% para la AR y la APs, del 90% para la Esp, del 65% para

el LES15 y del 30% para la gota, con numerosos loci de riesgo identificados para cada enfermedad.

Las puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) son una estimación de la predisposición genética de un individuo a una enfermedad, o de un rasgo, y suelen calcularse a partir de la suma de alelos de riesgo portados por el individuo, ponderada por el efecto estimado del alelo de riesgo. Aunque el uso de la genética a nivel poblacional tiene un valor limitado, dada la baja prevalencia de las enfermedades reumáticas en la población, el uso de la genética para ayudar al diagnóstico en una clínica reumatológica, en la que todos los pacientes presentan síntomas y, por tanto, tienen una mayor probabilidad previa a la prueba de padecer la enfermedad y así puede hacer que las predicciones probabilísticas basadas en la genética sean más eficaces. Aunque cada vez hay más pruebas de que los datos genéticos podrán ser útiles en el campo de la reumatología ya que permitirían ayudar al diagnóstico precoz, pero aún no se ha probado en un entorno real. Con este obje-

tivo se ha desarrollado una herramienta de probabilidad genética (G-PROB) para ayudar al diagnóstico para ayudar al diagnóstico en el ámbito ambulatorio de la reumatología utilizando datos del Registro de Artritis de Norfolk (NOAR), una cohorte observacional prospectiva de pacientes que presentan artritis inflamatoria temprana.

Se obtuvieron genotipos y diagnósticos clínicos de pacientes del NOAR. Se crearon seis probabilidades G (0-100%) para cada paciente basándose en las odds ratio asociadas a la enfermedad de las variantes de riesgo genético publicadas, cada una correspondiente a una enfermedad de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, artritis psoriásica, espondiloartritis, gota u "otras enfermedades".

Rendimiento de las G en comparación con el diagnóstico clínico.

Los autores concluye que la herramienta G-PROB convierte información genética compleja en probabilidades condicionales significativas e interpretables que pueden ser especialmente útiles para eliminar diagnósticos poco probables en reumatología.

Comentarios

Este es el primer estudio que utiliza y evalúa el rendimiento de la herramienta G-PROB en una cohorte independiente y en el entorno previsto. Señalar que se evaluó el rendimiento de G-PROB para ayudar al diagnóstico utilizando una amplia cohorte observacional, clínicamente heterogénea, del mundo real de pacientes que presentaron por

primera vez artritis inflamatoria temprana y comparamos su rendimiento con el diagnóstico clínico. El presente estudio proporciona importante información sobre el posible valor añadido de la herramienta G-PROB en el mundo real y valida externamente varios de los hallazgos del estudio original. Además, el estudio muestra que G-PROB funciona bien en comparación con el diagnóstico clínico utilizando datos observacionales. Sin duda se necesita una investigación adicional en forma de estudios prospectivos, para evaluar el valor añadido de herramientas genéticas como G-PROB, además de incluir factores no genéticos como la serología y otra información clínica en el diagnóstico de los pacientes con artritis temprana.

ENFERMEDAD RELACIONADA CON IgG4



Cristina Borrachero Garro



Ignacio Martín Suárez

Unidad de Enfermedades Autoinmunes.
Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva

DESARROLLO DE UN ALGORITMO PARA EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD RELACIONADA CON IGG4

Olimpia Orozco-Gálvez, Andreu Fernández-Codina, Marco Lanzillotta. *Autoimmun Rev.* 2023 Mar;22(3):103273. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103273.

La Enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD) es una condición fibroinflamatoria poco frecuente, que afecta a múltiples órganos

y que actualmente carece de un manejo estandarizado. Disponer de una guía sobre el manejo de la enfermedad relacionada con IgG4 es un reto dadas las limitaciones en la evidencia científica disponibles y su rareza. En los últimos años se han realizado consensos internacionales como el realizado en 2015 donde no se llegó a un acuerdo en términos de qué fármacos debían ser utilizados para el tratamiento de mantenimiento, o guías limitadas a la IgG4 -RD con afectación gastrointestinal (como las realizadas

en 2019 por médicos Japoneses o en 2020 por la Sociedad Europea de Gastroenterología) donde se recomiendan el uso de glucocorticoides para tratar colangitis esclerosante y aquellas con afectación sistémica y el mantenimiento con dosis bajas de corticoides, junto con agentes inmunosupresores modificadores no biológicos o rituximab, para pacientes con recaídas o afectación muy severa.

En este artículo nos presentan, tras revisar la evidencia disponible, un nuevo consenso basado

en el acuerdo de un panel de expertos europeos de distintas especialidades en el manejo de la IgG4-RD, los cuales integraron un algoritmo de manejo final, concluyéndose en 31 acuerdos sobre el tratamiento de inducción, el tratamiento de mantenimiento, el tratamiento no farmacológico y la evaluación de otras consideraciones. Este consenso ofrece una puesta al día en el uso de glucocorticoides y nuevas opciones de tratamiento que introducen los fármacos modificadores de enfermedad (FAME) no biológicos y el rituximab (RTX) en los algoritmos de tratamiento sugeridos.

Entre las aportaciones más importantes:

- Los pacientes deberían ser tratados lo más temprano posible en situaciones en las que hay un órgano amenazado, o cuando se anticipa el daño orgánico.
- Los glucocorticoides son todavía la primera línea de tratamiento y proponen un esquema de inducción y de reducción progresiva estandarizada que puede ser usado como una guía. Además, con la descripción de factores de riesgo para la recaída y un mejor entendimiento de los diferentes fenotipos de IgG4 -RD, podemos identificar a aquellos pacientes con enfermedad más severa o con alto riesgo de recaída para los que se aconseja el uso de FAME o RTX, además de precisar una vigilancia más estrecha.
- El tratamiento de mantenimiento se recomienda para pacientes con alto índice de actividad o con factores de riesgo de recaída. Para ello pueden utilizarse dosis bajas de corticoides con o sin agentes modificadores como ahorradores de corticoides.

— El rituximab puede ser utilizado tanto para la inducción como para el mantenimiento, con varias series a largo tiempo que lo avalan, a sabiendas de que en algunos países su uso está aún limitado por motivos económicos.

— El tratamiento con stent o cirugía debería ser utilizado solo de forma complementaria al tratamiento farmacológico. Además, debería ser hecho a medida en relación a la historia clínica de cada paciente.

— EL PET con 18-fluorodeoxiglucosa puede aportar información adicional sobre otras modalidades de imagen.

Por tanto, los glucocorticoides representan la primera línea de opción en el tratamiento de la IgG4-RD. Para prevenir recaídas, los fármacos modificadores deben ser añadidos a aquellos pacientes de alto riesgo de recaída, RTX o modificadores no biológicos como el micofenolato (MMF), leflunomida (LFN), azatioprina (AZA) o metotrexate (MTX) pueden ser utilizados para la inducción y la remisión junto con los corticoides. Dosis bajas de corticoides con o sin modificadores son útiles para el mantenimiento y prevenir recaídas. Las recaídas de los pacientes deberían ser tratadas con modificadores. El seguimiento está basado en la correlación entre el examen físico, los test de laboratorio y en la mayoría de los pacientes continuará durante toda su vida.

Este nuevo consenso presenta algunas limitaciones que incluyen el número de participantes y el limitado soporte en la literatura de cada recomendación, por lo que algunas recomendaciones podrían incluir sesgos relacionados con ello, pero los miembros del panel proceden de diferentes localizaciones geográficas euro-

peas, representan distintas especialidades y ofrecen por tanto un punto de vista multisistémico. Todos tienen además una gran práctica en las IgG4 RD y forman parte de proyectos sólidos de investigación. El consenso ha sido validado por todo el Grupo de Expertos alcanzando un alto grado de acuerdo.

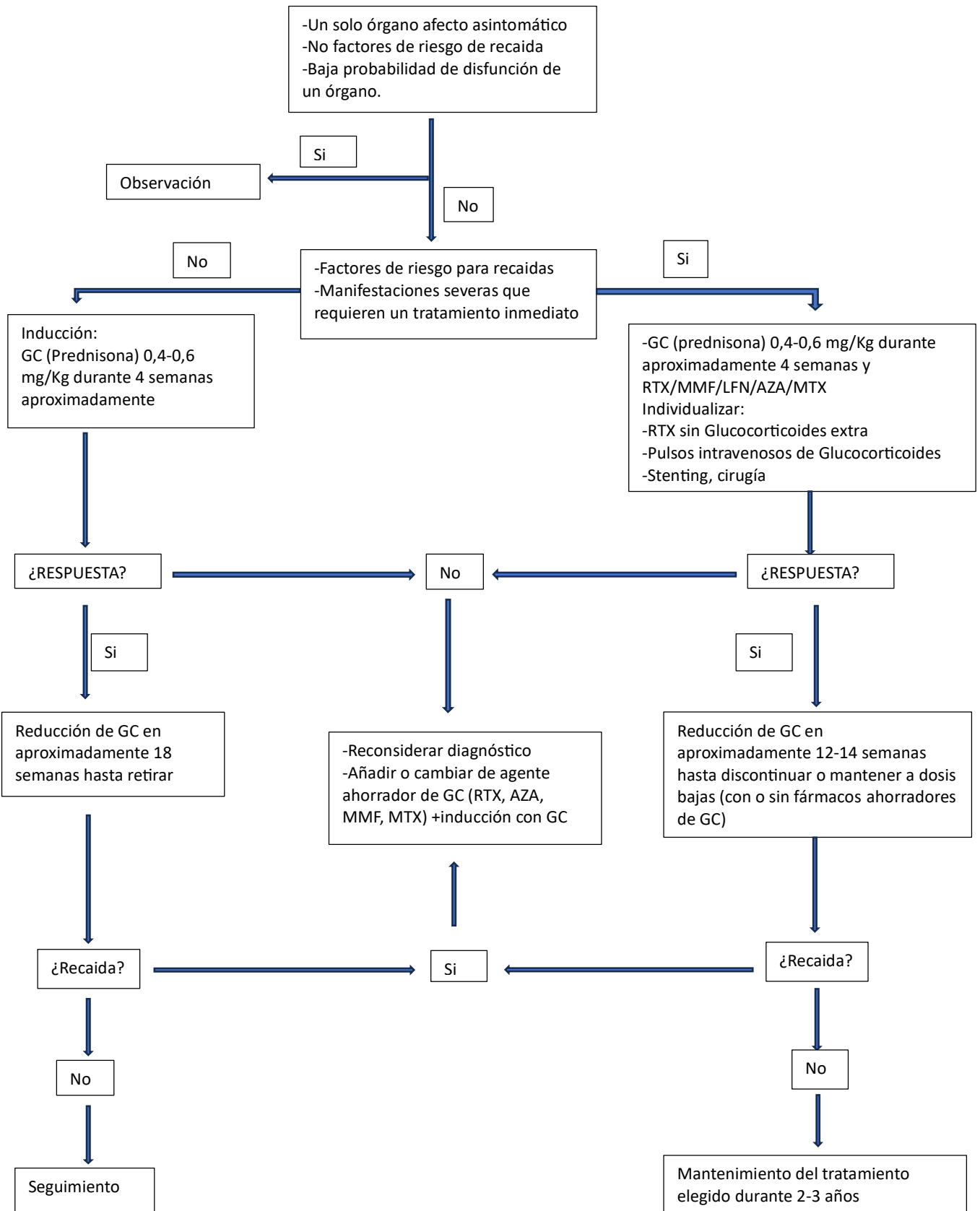
Con estas declaraciones de consenso se ofrece una puesta al día en el escenario de las recomendaciones y un algoritmo práctico basado en la opinión de clínicos europeos experimentados en el tema.

Este nuevo consenso y algoritmo de manejo, por tanto, puede ayudar a guiar el manejo clínico de la IgG4-RD y representa un primer escalón para dirigir las cuestiones que conforman los retos actuales que nos encontramos con nuestros pacientes a pie de cama.

El tratamiento farmacológico es efectivo y constituye la piedra angular del manejo de la IgG4 RD. El uso de dosis bajas de corticoides y el creciente uso de los fármacos modificadores de enfermedades reumáticas son las aportaciones terapéuticas más significativas. El tratamiento y el seguimiento debe ser personalizado basado en la medida de la enfermedad, las características de los pacientes, el acceso a fármacos y los resultados de las pruebas en el seguimiento.

Como habitualmente, se necesitan estudios que ayuden a mejorar necesidades no satisfechas y lagunas en el conocimiento de la IgG 4-RD en relación con el uso de los fármacos actuales, efectividad, dosis y duración del tratamiento, así como en las presentaciones/fenotipos de IgG4-RD que podrían tener mejor respuesta con ciertos tratamientos y el desarrollo de nuevas herramientas o biomarcadores de actividad aplicables para la práctica clínica.

Algoritmo de manejo terapéutico propuesto:



GC: Glucocorticoides, RTX: Rituximab, AZA: Azatioprina, MMF: Micofenolato, MTX: Metotrexate

COVID-19 Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



María del Mar Ayala Gutiérrez



Enrique de Ramón Garrido

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Regional Universitario de Málaga

CONDICIONES PRE-EXISTENTES ASOCIADAS CON LAS SECUELAS POST-AGUDAS DE LA COVID-19

Jacobs et, catalfamo cj, colombo pm, et al. *J autoimmun* 2023;135:102991.

El estudio revisa la información proveniente de una cohorte prospectiva de 1.224 pacientes con Covid-19 residentes en Arizona (Arizona Cov-HORT). Esta cohorte (*Front Public Health* 2021;9:620060), que incluyó 8.500 sujetos, se planificó para investigar las condiciones de comorbilidad asociadas con el PASC (secuelas post-agudas de la Covid-19), considerando las manifestaciones que se mantienen pasadas cuatro semanas de iniciada la infección aguda. Tras ajustar los modelos por edad, índice de masa corporal (BMI), género, raza y tabaquismo, las siguientes condiciones previas se asociaron de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de PASC: asma (OR=1.54; IC95%=1.10-2.15); estreñimiento crónico (OR=4.29; IC95%=1.15-16.00); reflujo (OR=1.54; IC95%=1.01-2.34); artritis reumatoide (OR=3.69; IC95%=1.15-11.82); alergias estacionales (OR=1.56; IC95%=1.22-1.98); y depresión/ansiedad (OR=1.72; IC95%=1.17-2.52). Cuando se agruparon las condiciones en conjunto, las asociaciones significativas con el PASC se observaron para las condiciones respirato-

rias (OR=1.47; IC95%=1.06-2.14); gastrointestinales (OR=1.62; IC95%=1.16-2.26), y autoinmunes (OR=4.38; IC95%=1.59-12.06). Tras el ajuste por gravedad de la infección aguda por el SARS-CoV-2, la depresión/ansiedad, alergias estacionales (OR=1.48; IC95%=1.15-1.91) y la enfermedad autoinmune (OR=3.78; IC95%=1.31-10.91), se mantenían con significación de riesgo de PASC. Para el caso del lupus eritematoso sistémico (LES), el número pequeño de casos no permitió hacer una estimación puntual, pero todos ellos presentaron problemas de PASC. Los autores concluyen que existen numerosas condiciones previas asociadas con un mayor riesgo de desarrollo de PASC, por lo que habría que considerar introducir más pasos para la prevención de la infección en estos sujetos.

Comentarios

Algunos factores de riesgo que se han asociado con la presencia de signos y síntomas persistentes de la Covid-19 incluyen, síntomas agudos graves, mayor edad, sexo femenino y presencia previa de comorbilidades, tales como diabetes, enfermedad pulmonar, fragilidad, EPOC, empleo de medicación para procesos autoinmunes, asma, esclerosis múltiple y ansiedad/depresión. Aunque no se han estudiado con la suficiente amplitud dichos factores, especialmente en los pacientes con enfermedades autoinmunes (*Int J Gen Med* 2021;14:3941). Se ha descrito

que la Covid-19 puede seguirse de cuadros de diferentes enfermedades autoinmunes, tales como el síndrome de Guillain-Barré, LES, neuromielitis óptica, miastenia gravis y vasculitis. También puede haber nuevos brotes de esclerosis múltiple tras la Covid-19. En este estudio no se pudo confirmar que una peor evolución del cuadro de infección aguda por el SARS-CoV-2 se siga de mayor probabilidad de presentar el PASC. No obstante, los autores comentan que no pueden asegurar que los síntomas referidos no estuvieran presentes con anterioridad al inicio del estudio y tampoco fue posible evaluar la influencia de sus características etnico-raciales.

COVID-19 COMO DESENCADENANTE DEL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRE. REVISIÓN DE LOS MECANISMOS MOLECULARES

Malekpour M, Khanmohammadi S, Meybodi MJE, et al. *Immun Inflamm Dis* 2023;11:e875.

Los síndromes post-COVID-19 agudo (PACs) y secuelas prolongadas de la COVID, pueden afectar a diferentes órganos, incluidos el sistema nervioso, gustatorio e inmune. Uno de los PACs que se presentan tras la infección por el SARS-CoV-2, es el síndrome de Guillain-Barré (SGB).

Su incidencia tras la infección por el SARS-CoV-2 o la vacunación es baja, menor que la de otras infecciones asociadas con el SGB. No obstante, la alta prevalencia de la COVID-19 y las graves complicaciones del SGB, por ejemplo, la disfunción autonómica y la insuficiencia respiratoria, remarcan la importancia del SGB post-COVID. Los pacientes con COVID-19 y SGB simultáneos son los que presentan mayores tasas de ingreso en las unidades de cuidados intensivos y la desmielinización es más agresiva en los pacientes con SGB post-COVID-19. El SARS-CoV-2 puede ser responsable de lesión neurológica y activar un SGB a través de diferentes vías, tales como un neurotropismo y neurovirulencia directas lesivas, disfunción microvascular y estrés oxidativo, disrupción del sistema inmune, mimetismo molecular y la producción de autoanticuerpos. También, los pacientes pueden presentar complicaciones neurológicas prolongadas tras la COVID-19. El SGB, la parálisis de Bell y el ictus hemorrágico, tras la COVID-19 y la vacunación, son complicaciones descritas (Neuron 2022;110:3484) (Nature Med 2021;27:2144) (J Autoimmun 2022;132:102898).

Comentarios

Al igual que en otras enfermedades, los factores genéticos y medioambientales juegan un importante papel en el desarrollo del SGB (J Neuroimmunol 2021;358:577651). Durante la infección por el SARS-CoV-2, la afectación neurológica es relativamente frecuente, debido a la lesión neurológica vírica directa o la lesión neuroinflamatoria y autoinmune indirectas (Eur J Neurol 2020;27:1578). Aunque hay pocos estudios sobre los mecanismos moleculares o celulares responsables del SGB tras la infección por el SARS-CoV-2 o su vacunación, los autores destacan en esta publicación los siguientes: efectos del SARS-CoV-2 en el sistema neurológico (rápida replicación del virus, lesión celular directa, disregulación de las vías mitocondriales, activa-

ción del sistema inmune y mediadores de la inflamación, que son responsables de los síntomas agudos y a largo plazo, tales como los trastornos cognitivos, neurodegenerativos y desmielinizantes), y la patogénesis del SGB (reactividad cruzada entre los antígenos de los patógenos y del tejido nervioso). No hay muchas evidencias que concluyan la existencia de una relación causal entre el SGB y la mayoría de las vacunas. Los autores también comentan que ha habido algunos estudios que mostraron mayor riesgo de SGB tras la vacunación con las vacunas ChAdOx1 nCoV-19 [Oxford-AstraZeneca] y Ad.26.COV2.S (Janssen), pero no con las vacunas basadas en mRNA (BNT162b2 [Pfizer-BioNTech] o mRNA-1273 [Moderna]). En cualquier caso, los mecanismos exactos que se asocian con la vacuna de la COVID-19 y el SGB no están aclarados. Por otra parte, a pesar del aumento de riesgo de SGB, tras la vacunación frente a la COVID-19, con vacunas con vector de adenovirus, el SGB es más probable tras la infección por el SARS-CoV-2, por lo que la vacunación disminuye el riesgo de SGB inducido por la COVID-19.

DIABETES TIPO 1 EN NIÑOS Y ADOLESCENTES COMO SECUELA POSTAGUDA DE LA INFECCIÓN POR EL SARS-COV-2. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS DE ESTUDIOS DE COHORTES

Rahmati M, Yon DK, Lee SW, et al. J Med Virol 2023;95:e28833.

Este metanálisis tuvo por objetivo estimar el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 1 (DM-1) de nueva aparición (DM-1na) en niños y adolescentes como secuela post-aguda de la infección por el SARS-CoV-2. Se revisaron sistemáticamente las bases de datos de PubMed/MEDLINE, CENTRAL y EMBASE hasta el 20 de marzo de

2023. Se realizó una revisión sistemática y el subsecuente metaanálisis, para calcular el tamaño del efecto combinado, expresado como riesgo relativo (RR), con su correspondiente intervalo de confianza (IC) al 95%, de cada uno de los resultados, basados en una aproximación de una fase y una estimación de los tamaños de los efectos de cada uno de los resultados generados, por el método de DerSimonian-Laird. Se incluyeron ocho registros de siete estudios que supusieron 11.220.530 participantes (2.140.897 pacientes con historia de infección por el SARSCoV-2 y 9.079.633 de participantes en los grupos de control respectivos). Los estudios incluyeron datos de cuatro bases de datos de USA, que cubrían más de 503 millones de sujetos (IQVIA, HealthVerity, TriNetX, Cerner Real-World Data), y tres registros sanitarios nacionales de todos los niños y adolescentes en Noruega, Escocia y Dinamarca. Los resultados mostraron que el riesgo de DM-1na tras la infección por el SARS-CoV-2 en niños y adolescentes fue el 42% (IC95%:13%–77%, p=0.002) mayor, comparado con los grupos de control que no había presentado la COVID-19. El riesgo de desarrollar DM-1na tras la infección por SARS-CoV-2 fue significativamente mayor (67%, IC95%:32%–112%, p=0.0001) en niños y adolescentes entre los 0 y 11 años, pero no en aquellos entre los 12 y 17 años (RR=1.10, IC95%:0.54–2.23, p=0.79). También se pudo observar que el mayor riesgo de desarrollar DM-1na, tras la infección por el SARS-CoV-2, solo se observó en estudios de USA (RR=1.70, IC95%:1.37–2.11, p=0.00001) pero no en Europa (RR=1.02, IC95% 0.67–1.55, p=0.93). Además, se encontró que la infección por el SARS-CoV-2 se asociaba con una elevación del riesgo de cetoadicidosis diabética en niños y adolescentes, comparado con los grupos de control no COVID-19 (RR=2.56, IC95%:1.07–6.11, p=0.03). Los autores concluyen que sus datos, obtenidos en bases de datos de salud

de USA, destacan la necesidad de introducir medidas dirigidas a advertir a los profesionales sanitarios y médicos sobre la necesidad de introducir estrategias que reduzcan el riesgo de desarrollar DM-1ra en niños y adolescentes que hayan padecido la COVID-19.

Comentarios

La infección por el SARS-CoV-2 puede haber afectado al 50%-70% de la población infantil y adolescente (Eclinicalmedicine 2023;56:101786).

Los estudios sugieren que existe una relación bidireccional entre la COVID-19 y la diabetes del adulto, siendo la diabetes un factor de riesgo de gravedad de la enfermedad, que también supone un activador potencial de la DM-1na. Por otra parte, la DM-1 es una enfermedad autoinmune, caracterizada por la destrucción de las células beta del páncreas, con la consecuente disminución de la producción de insulina. No se conoce con claridad el mecanismo por el que la infección por el SARS-CoV-2

induce o empeora la DM-1, pero puede deberse a infección directa de las células beta por el virus, la tormenta de citoquinas, desregulación inmune o susceptibilidad genética (N Engl J Med 2020;383:789). No obstante los motivos del aumento de incidencia de DM-1na no están claros. En esta revisión, la información de los distintos estudios fue muy heterogénea, no se aclaran las implicaciones de la gravedad de la COVID-19, ni se consideraron las implicaciones de la raza de los sujetos incluidos.

INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Enrique de Ramón Garrido

Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes (AADEA)

PAPEL Y ADOPCIÓN DE LAS TÉCNICAS DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN LA INVESTIGACIÓN DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS Y MUSCULOESQUELÉTICAS

Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Al-Jayyousi, et al. Ann Rheum Dis. 2023;82(7):937-44.

La reciente tendencia al alza en el número de publicaciones de investigación, relacionadas con las enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas (ERME), en las que la inteligencia artificial (IA) ejerce un papel primordial, ha supuesto estimular el interés de

los investigadores de la reumatología en el uso de estas técnicas, con el objetivo de responder a las preguntas que se plantean en sus estudios. En esta revisión de la literatura publicada, se analizan los artículos originales que combinan ambos mundos, en un periodo de cinco años (2017-2021). En contraste con otras publicaciones sobre el mismo problema, primero se estudiaron los artículos de revisión y las recomendaciones que se habían publicado durante el periodo (hasta octubre de 2022), así como las tendencias de publicación. En segundo lugar, se revisaron los artículos de investigación publicados y se clasificaron en una de las siguientes categorías: identificación

y predicción de la enfermedad, clasificación de la enfermedad, estratificación de pacientes e identificación de subtipos de enfermedad, progresión de la enfermedad y actividad, respuesta al tratamiento y predictores de resultados. En tercer lugar, se suministra una tabla con estudios ilustrativos, en los que las técnicas de IA han jugado un papel central en más de 20 ERME. Por último, los hallazgos de los artículos de investigación, en términos de las técnicas de enfermedad y/o ciencia de datos empleada, se destacan para su discusión. En conclusión, esta revisión ha pretendido caracterizar, como están aplicando los investigadores las técnicas de ciencia de datos en

el campo médico de la reumatología. Las conclusiones más inmediatas que pueden obtenerse de este trabajo son: se han utilizado múltiples y novedosas técnicas de ciencia de datos en un amplio rango de ERME, incluidas las enfermedades raras. El tamaño muestral y el tipo de datos utilizados son heterogéneos, y se esperan nuevas aproximaciones técnicas en un corto-medio plazo.

Comentarios

Como comentan los autores, la IA ha adquirido gran trascendencia en el campo de la investigación de las ERME, en un periodo de tiempo relativamente corto. Destacan las implicaciones en identificación y predicción de enfermedades, clasificación, estratificación de pacientes, establecimiento de subtipos de enfermedad, su curso evolutivo, respuesta al tratamiento y predictores de los resultados de estas enfermedades. Además, las perspectivas de futuro, para la implementación de las ciencias de datos, son muy esperanzadoras, con respecto a su utilización y rentabilidad, en lo que se presume será un muy corto periodo de tiempo. Con respecto a las limitaciones, especialmente técnicas, que pueden presentar los algoritmos del aprendizaje automático, se plantean las siguientes: el hecho de no disponer de datos suficientes en la fase de entrenamiento (los estudios multicéntricos y las grandes bases de datos ayudarían a la mejora), datos de entrenamiento no representativos, datos de poca calidad (como sucede con los datos de la vida real, frente a los obtenidos en ensayos clínicos), aspectos irrelevantes para la investigación, sobreajustes y los infra ajustes. También se comentan las limitaciones éticas, destacando, problemas de selección de subgrupos de sujetos más favorecidos, la exhaustividad en la recolección de datos, junto con otros sesgos que pueden presentarse cuando se utilizan estos instrumentos de investigación.

APLICACIÓN DEL APRENDIZAJE AUTOMÁTICO EN LA INVESTIGACIÓN DE LA ARTRITIS REUMATOIDE: REVISIÓN Y FUTURAS DIRECCIONES

Patil Kose AH, Mangaonkar K. Comb Chem High Throughput Screen 2023;26:2259-2266.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica crónica que, desde el punto de vista articular, afecta y destruye las articulaciones de las manos, los dedos y las piernas, entre otras. Los pacientes pueden perder su capacidad para desarrollar un estilo de vida normal, si no son atendidos a su debido tiempo. El avance de la tecnología computacional supone la necesidad de implementar la ciencia de datos para mejorar la atención sanitaria y monitorizar la enfermedad. El aprendizaje automático (AA) (Machine learning) es una de estas aproximaciones, que pretende resolver las dificultades que surgen a través de las diferentes disciplinas científicas. En base a la enorme cantidad de datos, AA permite la formulación de los estándares, así como la creación y el diseño de los procesos de evaluación en las enfermedades complejas. AA puede ser beneficioso en la evaluación de las interdependencias subyacentes en la progresión de la enfermedad y el desarrollo de la AR. Esto permitiría mejorar la comprensión de la enfermedad, promover la estratificación en salud, optimizar las intervenciones de tratamiento y plantear el pronóstico y los resultados del proceso. Se han aplicado varias técnicas de AA a un amplio rango de condiciones de salud, con interesantes conclusiones, aunque todavía sin muchos resultados prácticos, en el tratamiento de la AR. Los algoritmos de AA utilizan datos clínicos, radiológicos y ómicos para el diagnóstico de la AR. Se plantea que, el manejo de la

AR y la monitorización de sus complicaciones puede conseguirse con esta tecnología. Además, los modelos pueden utilizarse para predecir la respuesta terapéutica, así como las consecuencias de la enfermedad a corto y largo plazo. Por razones de tipo técnico, analítico y de índole moral, todavía es difícil incorporar estas técnicas en la práctica clínica rutinaria. Debido a estas restricciones, la AR necesita sistematizar sus procedimientos, y se hace necesaria la cooperación entre los analistas de datos, investigadores en salud y profesionales médicos, para crear herramientas útiles dirigidas al tratamiento de la AR. La forma en que los datos clínicos se almacenan, se procesan y se utilizan, ha cambiado de manera significativa en los últimos diez años. AA ofrece métodos potenciales para evaluar con eficiencia las enormes bases de datos que reúnen aspectos clínicos, resultados diagnósticos, tratamientos y formas de evolución. Esto puede conseguirse con la implementación de la computación de alta resolución y procedimientos de vanguardia. La aplicación de la AA en el campo de la investigación reumatológica ha demostrado tener inmensas oportunidades. Tiene también algunas limitaciones intrínsecas, aunque su uso efectivo es previsible en medicina. Los profesionales emergentes en la prestación de servicios de salud incluyen, médicos, analistas de datos, aseguradores, directivos y pacientes, que deben colaborar para explotar de forma completa el potencial de la IA aliviando el sufrimiento personal.

Comentarios

Este es también un artículo de revisión general que aproxima las implicaciones de la IA con la valoración en este caso de la artritis reumatoide (AR). Puede servir como introducción al conocimiento del tema para quienes no se hayan iniciado todavía en este campo.

MICROBIOTA INTESTINAL Y POTENCIAL IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES EN MUJERES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO MEDIANTE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO

Song W, Wu F, Yan Y, et al.
Front Cell Infect Microbiol
2023;13:1289124.

El objetivo de este estudio fue identificar potenciales biomarcadores para el lupus eritematoso sistémico (LES), caracterizando el paisaje de la microbiota intestinal. Utilizaron la metodología “features selection” (selección de características [SC]) y explorando el empleo de algoritmos de AA, con microbiotas desreguladas de forma significativa (MDSs), para la identificación temprana de pacientes con LES. Adicionalmente emplearon el marco de interpretación “SHapley Additive exPlanations” (SHAP) para visualizar el impacto de los MDSs en el riesgo de desarrollar LES en mujeres. Se tomaron muestras de heces de 54 pacientes con LES y 55 controles negativos (CN), para el análisis de la microbiota, utilizando análisis de secuenciación 16S rRNA. La SC se realizó usando Elastic Net (modelo de regresión lineal) y Boruta (algoritmos) en la taxonomía a nivel de especies. De forma subsecuente, cuatro algoritmos de AA, regresión logística, refuerzo adaptativo, árboles aleatorios y refuerzo de gradiente extremo, se utilizaron para conseguir la identificación precoz del LES con MDSs. Por último, el algoritmo con mejor rendimiento se combinó con SHAP para explorar cuanto suponía la MDSs para el riesgo de desarrollar LES en mujeres. Se encontró diversidad alfa (diversidad de especies dentro de una muestra) y beta (variabili-

dad entre muestras de individuos o grupos de individuos,) diferente en el grupo de LES. Siguiendo la SC, las microbiotas 68 y 21 se mantuvieron en el Elastic Net y Boruta, respectivamente, con la microbiota 16 solapándose entre ambas, es decir, son MDSs para el LES. El cuarto algoritmo de AA con MDSs podría efectivamente identificar a los pacientes con LES, siendo el XGBoost el que mejor identifica, con exactitud, sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y área bajo la curva de 0.844, 0.750, 0.938, 0.923, 0.790, y 0.930, respectivamente. El marco de interpretación SHAP mostró una relación compleja, no lineal, entre la abundancia relativa de MDSs y el riesgo de LES, siendo *Escherichia_fergusonii* la que tenía el mayor valor SHAP. Los autores concluyen que el estudio muestra disbiosis en la microbiota intestinal de las mujeres con LES. Los clasificadores de AA, combinados con MDSs pueden facilitar la identificación temprana de pacientes con LES, particularmente XGBoost. El marco de interpretación SHAP proporciona una visión sobre el impacto que la MDSs tiene sobre el riesgo de LES, y puede aportar información para un futuro tratamiento científico del LES.

Comentarios

Aunque este no un artículo de aplicación en la vida diaria actual, como de hecho sucede siempre con la investigación básica, podemos atisbar un futuro en el que los biomarcadores, en este caso correspondientes a la microbiota, permitan un diagnóstico precoz del LES, con la consiguiente posibilidad de controlar en sus fases más iniciales el desarrollo de una enfermedad que, a la larga, es responsable de daño acumulado y sufrimiento para el paciente

LOS PERFILES SÉRICOS IDENTIFICAN CCL8, CXCL13 E IL-1RA. COMO MARCADORES DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Lindblom J, Beretta L, Borghi MO; PRECISESADS Clinical Consortium; Alarcón-Riquelme ME, Parodis I.
Front Immunol 2023;14:1257085.

El objetivo de los autores de este estudio fue identificar potenciales biomarcadores para el diagnóstico y la actividad de la enfermedad en el LES. Para ello investigaron un panel amplio, seleccionado, de citoquinas y autoanticuerpos en pacientes con LES, controles sanos (CS) y pacientes con otras enfermedades autoinmunes (OEA). Se analizaron muestras séricas de 422 pacientes con LES, 546 controles sanos y 1.223 pacientes con OEA, en el marco del proyecto europeo PRECISESADS (NTC02890121). Los niveles de citoquinas se determinaron mediante paneles Luminex y los autoanticuerpos utilizando diferentes inmunoensayos. Las comparaciones de los niveles séricos de las citoquinas entre los grupos se llevaron a cabo mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney U test. Para las correlaciones se utilizó el coeficiente de correlación de rangos de Spearman. La positividad de los autoanticuerpos y los bajos niveles de C3c y C4 en relación con la actividad en los distintos dominios por órganos y sistemas, según se definen en el cSLEDAI-2K, se reportaron en forma de “diagramas de acordes” (los diagramas de acordes no están directamente relacionados con la IA en términos de ser una técnica de modelado o análisis; sin embargo, la IA

puede ser utilizada para analizar y visualizar grandes conjuntos de datos, y en ese contexto, los diagramas de acordes podrían ser utilizados como parte de un proceso más amplio que involucre técnicas de IA), utilizando el módulo “circlize” del paquete estadístico R y las correlaciones se evaluaron mediante el coeficiente de correlación phi. Del total de 83 citoquinas analizadas, 29 diferían de forma significativa entre los pacientes con LES y el grupo de CS. Encontraron que varias proteínas inducibles por el IFN estaban elevadas en el LES. específicamente, los niveles de CCL8, CXCL13 (proteínas implicadas en la señalización celular y la regulación del sistema inmunitario), y la IL-1RA (antagonista del receptor de la interleucina-1), estaban elevados en pacientes con LES activo, pero no en los inactivos, comparados con los CS, así como en pacientes con LES frente a los otros pacientes con OEA. Los niveles de estas citoquinas también correlacionaban con la actividad de la enfermedad en el LES, medida como SLEDA-2K (se consideró inactivo un SLEDAI-2K de 0 y activo de ≥ 1), entre otras cinco citoquinas. En conjunto, la presencia de autoanticuerpos era similar a través de los dominios de los diferentes órganos y sistemas del SLEDAI-2K, y las correlaciones entre los autoanticuerpos y la actividad en los diferentes órganos y sistemas era débil. Los autores concluyen que, pendiente de la validación de estos resultados, CCL8, CXCL13, y IL-1RA, podrían ser biomarcadores séricos prometedores de la actividad del LES.

Comentarios

PRECISESADS es un estudio europeo multicéntrico (participan varios centros de nuestro País), por lo que puede que sus resultados no sean aplicables a otras

etnias o regiones. Los análisis estadísticos no se ajustaron por múltiples comparaciones, se argumenta que debido al número limitado de participantes, por lo que los resultados deben tomarse con precaución. Otra debilidad del estudio es su diseño transversal. En cualquier caso, como se indica, estos resultados necesitan de su validación en futuros estudios.

T1DIABETESGRANADA: UNA BASE DE DATOS ABIERTA, LONGITUDINAL, MULTI-MODAL, SOBRE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

Rodríguez-Leon C, Aviles-Perez MD, Banos O, et al.
Sci Data 2023;10:916.

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se enfrentan con dificultades en su día a día para mantener el nivel de glucosa en sangre dentro de los rangos apropiados. Se han desarrollado distintas técnicas e instrumentos para ayudar a los pacientes con DM1 a mejorar su calidad de vida. Los ejemplos más destacables son los aparatos portátiles, tales como las bombas de insulina, glucómetros continuos, glucómetros “flash”, o instrumentos móviles para medir la actividad física de forma continua. De hecho, el uso de estos instrumentos ha mejorado significativamente el control de la glucemia en pacientes con DM1. Más recientemente, la recolección de datos a través de estos instrumentos se está utilizando para entrenar modelos de IA avanzados, con el fin de caracterizar la evolución de la enfermedad y colaborar en su manejo. La

escasez de datos es el principal desafío para la generación de estos modelos, de forma que la mayoría trabajan con datos generados de forma privada o artificial. Por esta razón, este grupo de trabajo, T1DiabetesGranada, decidió desarrollar una base de datos abierta, longitudinal, disponible bajo permiso especificado, que no solo proporciona niveles continuos de glucosa, sino que también aporta información sobre aspectos demográficos y clínicos de los pacientes. La base de datos incluye 257.780 días de mediciones que se extienden a lo largo de cuatro años de 736 pacientes con DM1 de la provincia de Granada, España. Esta base de datos mejora el conocimiento disponible al ser la mayor base abierta de mediciones continuas de glucosa, reforzando el desarrollo de los modelos de IA para la caracterización y predicción de los niveles de glucosa.

Comentarios

Los autores de esta publicación plantean su contribución a la disponibilidad de los datos de los que disponen en su base, que incluye un número muy importante de pacientes, tiempo y momentos de seguimiento y determinaciones analíticas, demográficas y clínicas, para un acceso abierto a quienes se planteen trabajar en un mejor conocimiento de las relaciones entre las distintas variables. Se comenta en el artículo que, “esta base de datos está disponible para la comunidad científica para reforzar el desarrollo de nuevos modelos de IA. Por ejemplo, podría usarse para determinar de forma automática perfiles de los pacientes para proporcionar tratamientos más personalizados o predecir la evolución de la enfermedad, implementando de forma anticipada las estrategias de manejo de la DM1.

FARMACIA HOSPITALARIA



Joaquín
Borrás
Blasco



Silvia
Cornejo
Uixeda

Servicio de Farmacia Hospitalaria.
Hospital de Sagunto, Valencia.

NUEVOS INHIBIDORES JAK EN INVESTIGACIÓN PARA LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. ¿DÓNDE ESTAMOS?

Shingo Nakayamada & Yoshiya Tanaka
(2023) *Drugs*, 32:10, 901-908, DOI:
10.1080/13543784.2023.2264172

El trabajo hace una revisión de la evidencia actual del tratamiento para el Lupus Eritematoso sistémico (LES) con fármacos inhibidores del Janus Kinasa (iJAK), estado actual de desarrollo de iJAK en LES y perspectivas de futuro de los iJAK en el algoritmo terapéutico de LES.

Se revisa el estado actual de los fármacos existentes y los recientes desarrollos para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES), como el rituximab, un anticuerpo anti-CD-20 que en un ensayo fase III internacional no mostró diferencias significativas respecto a placebo, aunque se utiliza en la práctica clínica por su efectividad sobre todo en brotes agudos de LES. Los ensayos con ocrelizumab (anti CD-20), epratuzumab (anti CD-22), abatacept (se une a las células T coestimuladoras) o ustekinumab (anti-IL-12/23) no alcanzaron el objetivo primario en los ensayos clínicos para LES ni para nefritis lúpica. Hasta ahora, los dos únicos agentes biológicos con indicación en LES son belimumab (se une a la proteína activadora de

linfocitos B) y anifrolumab (se une a la subunidad 1 del receptor del interferón de tipo I (IFNAR1)). En el caso de la nefritis lúpica, aunque se están desarrollando nuevas terapias biológicas, solo belimumab tiene la indicación tras el estudio BLISS-LN. Otros ensayos fase III se están llevando a cabo con anifrolumab, obinutuzumab (anti-CD20 tipo II) sin tener aún los resultados de los mismos. Otros fármacos estudiados no dieron los resultados esperados, incluyendo atacicept (anti-BAFF/APRIL) o dapirolizumab (anti CD40L). Como se observa, muchos ensayos han fracasado. Una de las posibles razones podría ser la considerable heterogeneidad de las alteraciones inmunológicas presentes en el (LES). Además, el tratamiento debe dirigirse a diversas dianas, por lo tanto, si se enfoca únicamente en un punto, es posible que no sea eficaz por sí mismo.

JAK es una familia de tirosin quinasas intracelulares que actúan como mediadores de señal de muchas citoquinas y hormonas. Hay cuatro subtipos (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2). La inhibición de JAK bloquea varias señales de citoquinas, lo que resulta en la regulación de la inmunidad y la inflamación. Por lo tanto, es muy importante considerar la selectividad como un factor favorable. En los estudios con iJAK en células dendríticas derivadas de monocitos, se observó una

reducción en las moléculas con expresión inducida por IFN-I (CD-80 y CD86), así como en la producción de IFN-I. La inhibición de IFN-I también conllevó a la supresión de la diferenciación de las células B, IL-12 y 23, y la proliferación de células T.

Estado de desarrollo de iJAK en LES

Tofacitinib

Inhibe JAK 1 y 3. Se han llevado a cabo tres ensayos clínicos. El primero (fase Ib) evaluó seguridad donde observó que las infecciones respiratorias leves y moderadas eran la reacción adversa más frecuente. Los otros dos ensayos fase I/II han finalizado aunque sin resultados publicados.

Baricitinib

Inhibe selectivamente JAK 1 y 2. En dos estudios fase 2b se observó que baricitinib 4 mg alcanzaba resolución de síntomas cutáneos y articulares en pacientes con LES en la semana 24. Posteriormente, se realizaron 2 estudios fase III. En el primero (BRAVE-I), baricitinib 4 mg mejoró las tasas de SRI-4 en la semana 52 respecto a placebo o baricitinib 2 mg. Sin embargo, en el segundo ensayo (BRAVE II) no hubo diferencias en SRI-4 en la semana 52 entre grupos. En cuanto a la seguridad, se dieron efectos adversos graves en 29 pacientes (11%) en el grupo baricitinib 4mg,

35 pacientes (13%) en baricitinib 2mg y 22 pacientes (9%) con placebo. Tampoco se alcanzaron los objetivos secundarios del ensayo (reducción de corticoides, tiempo hasta brote grave).

Upadacitinib

Inhibidor selectivo JAK1 y parcial de JAK2. Se han realizado dos ensayos fase II (con o sin elsubrutinib) en pacientes con LES moderado-grave incluyendo en total 341 pacientes. Los mejores resultados se alcanzaron en el grupo upadacitinib 30mg + elsubrutinib 60mg, donde el 54,8% alcanzó SRI-4 y redujo a menos del equivalente de 10 mg de prednisona al día en la semana 24. Este valor fue significativamente superior a placebo. En cuanto a seguridad, se cumplió el perfil conocido, sin tener nuevos hallazgos. A raíz de estos resultados se ha iniciado un ensayo fase III para upadacitinib en monoterapia.

Filgotinib

Inhibidor altamente selectivo de JAK1. Se realizó un estudio fase II que estudió la eficacia de filgotinib (17 pacientes), y lanraplenib (19 pacientes) frente a placebo (9 pacientes) en pacientes con LES moderado-grave con síntomas cutáneos. El objetivo primario fue la mejora de CLASI-A en la semana 12. Esta tendía a ser mayor en el grupo de filgotinib, pero sin ser significativo. Se realizó otro estudio fase II que estudió la eficacia de filgotinib (5 pacientes) y lanraplenib (4 pacientes) frente a placebo en pacientes con nefritis lúpica y nefropatía membranosa. La mediana de niveles de proteína en orina de 24h se redujo un 50,7% en el grupo de filgotinib. A pesar del número reducido de pacientes, este estudio anima a realizar más estudios con este fármaco.

Deucravacitinib

Inhibidor selectivo de TYK2. Se espera inhiba las señales de IL-12, IL-23 e IFN- γ . Se realizó un ensayo fase II en pacientes con LES

activa, su objetivo primario fue la respuesta SRI-4 en la semana 32 y en ambas dosis estudiadas se obtuvo una diferencia significativa respecto a placebo. También se obtuvieron diferencias significativas favorables a Deucravacitinib en las escalas BICLA, CLASI-50 y LLDAS. En cuanto a seguridad, se obtuvieron mayores tasas de infección de piel en el grupo de Deucravacitinib. Se están realizando dos ensayos fase III.

Brepocitinib

Inhibidor JAK1/TYK2. Actualmente está siendo evaluado en un ensayo fase II.

Otros

También se han estudiado otros fármacos como solcitinib, pero no se evidenció eficacia y sí se notificaron efectos adversos graves por lo que el ensayo se interrumpió. También se está realizando otro ensayo fase II con baracetinib que está actualmente activo.

La señalización de los JAK es esencial en numerosos procesos homeostáticos que incluyen hematopoyesis, diferenciación celular o crecimiento, es necesario pensar en el perfil de seguridad que puedan tener los inhibidores de esta vía. El herpes zoster es un efecto adverso de los iJAK que puede tener un riesgo más alto en pacientes con LES en los que la incidencia ya es alta. Los procesos trombóticos también tienen una incidencia elevada en pacientes con LES, especialmente asociados al síndrome antifosfolípido. En 2021 la FDA lanzó una nota de seguridad relacionando los iJAK con mayor riesgo de eventos cardiovasculares y muerte. Por tanto, habrá que hacer screening previo al inicio y monitorización, en especial en pacientes con LES asociado a síndrome antifosfolípido.

En relación al riesgo de aparición de tumores con la terapia iJAK, deucravacitinib podría reducir este riesgo al ser selectivo de TYK2 sin alterar la vía IL-2/IL-5. Además de

los iJAK, otras dianas como las células dendríticas (anti-BDCA2 litifilimab), inhibidores de preteasoma (iberdomide) está siendo estudiadas. Por último en un futuro se desarrollarán fármacos cuya estructura molecular mejore la selectividad como la deuteración.

Comentarios

Al igual que ha ocurrido con otras moléculas estudiadas para el LES, los iJAK están evidenciando una limitada eficacia. En algunos casos, la suspensión de los ensayos se ha debido a la falta de eficacia y a un perfil de seguridad desfavorable. Los riesgos asociados con este grupo terapéutico aumentan algunos de los riesgos preexistentes en los pacientes con LES, como el riesgo de eventos cardiovasculares o tromboembolismo venoso. En noviembre de 2022 la Agencia española del medicamento y productos sanitarios publicó una nota de seguridad advirtiendo del riesgo que tenían los pacientes en tratamiento con iJAK que fueran mayores de 65 y fumadores o exfumadores que fumaron durante largos periodos de tiempo de desarrollar neoplasias malignas, eventos cardiovasculares mayores, tromboembolismo venoso, infecciones y muerte.¹

En la actualidad, se están llevando a cabo numerosos ensayos clínicos para evaluar la eficacia de este grupo de fármacos, algunos de ellos en fase III. Los resultados de estos estudios permitirán determinar si los iJAK son eficaces y seguros en el tratamiento de esta patología, asegurando al mismo tiempo la seguridad de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves AEMPS Fecha de publicación: 2 de noviembre de 2022

EL VALOR DE LA PERSISTENCIA EN EL MODELO DE LA MEDICINA 5P EN ENFERMEDADES CRÓNICAS

Borras-Blasco J, Ramírez-Herráiz E, Navarro Ruiz A. *J Healthc Qual Res.* 2023 Nov 8;S2603-6479(23)00061-1. Spanish. doi: 10.1016/j.jhqr.2023.10.005.

En este artículo se describe la inclusión de la persistencia en el ecosistema de la Medicina 5P que le da al modelo la posibilidad de determinar el valor de un tratamiento concreto para un paciente específico que padece una enfermedad crónica. El concepto de Medicina 5P incluye la medicina Psicocognitiva: Personalizada, Predictiva, Preventiva, Participativa y Poblacional. Esta definición 5P abre infinitas posibilidades para la prevención y el tratamiento de las enfermedades crónicas relacionadas con el envejecimiento, como pueden ser las enfermedades inflamatorias inmunomediadas, los distintos cánceres, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o las enfermedades degenerativas.

El concepto de Personalizada se relaciona con la necesidad de conocer al paciente que tiene la enfermedad es más importante que conocer la enfermedad que tiene el paciente. Utilizar la genómica para elegir el tratamiento más adecuado para cada paciente individual considerando sus características específicas. La medicina Predictiva persigue calcular el riesgo de desarrollar una enfermedad para un paciente individual. Utilizando algoritmos se puede anticipar el desarrollo de una patología concreta. Preventiva porque evitará el debut de una enfermedad basándose en una

serie de intervenciones médicas, análisis de patrones y datos de la historia clínica. Poblacional permite hacer el sistema de salud más eficiente permitirá tratar a un mayor número de pacientes usando la misma cantidad de recursos. El objetivo es no dejar a nadie sin tratar. Por último, Participativa: requiere establecer equipos multidisciplinares coordinados entre sí y enfocados en las necesidades de salud del paciente, y que asuman la responsabilidad plena de las intervenciones. Es una solución que necesita de sistemas sanitarios centrados en el paciente, que incorporen PROMs (Patient-reported outcome measures [Medidas de resultados reportados por los pacientes]) y PREMs (Patient-reported experience measures [Medidas de experiencias reportadas por los pacientes]). Esta Medicina 5P permite proporcionar servicios de salud en cualquier parte, en cualquier momento, individualizando el sistema de acuerdo al estatus, el contexto, las necesidades, las expectativas, los deseos, etc., del asunto de salud y cuidado.

Según los autores, en esta Medicina 5P falta otra P que proporcione información del valor terapéutico de un fármaco concreto y mida su efectividad en la práctica clínica habitual. Por tanto, proponemos la necesidad de incluir una sexta P que nos permita determinar el valor de un fármaco comparado con otros en una línea de tratamiento específica porque, para una determinada enfermedad crónica, los resultados que se obtienen en un paciente naïve a un fármaco, ya sea sintético o biológico, son diferentes de los obtenidos en un paciente refractario a una o varias líneas de tratamiento. Introduciendo esta sexta P seremos capaces de presentar el valor de un tratamiento para cada

paciente individual con sus características únicas, el estado de enfermedad, sus diferentes comorbilidades y su recorrido como paciente.

Esta sexta P debería ser la persistencia. La persistencia se define como la duración temporal entre el inicio del tratamiento y la última dosis, que precede inmediatamente a la discontinuación. Tras la discontinuación, puede que haya un periodo de no persistencia hasta el final del periodo de prescripción. La persistencia es un indicador de una adecuada efectividad y seguridad y se asocia al éxito terapéutico y a una buena tolerabilidad. Desde la perspectiva del paciente, la persistencia significa conveniencia y satisfacción con el tratamiento. La persistencia debería asegurar el cumplimiento de objetivos terapéuticos óptimos para cada paciente según su línea de tratamiento. Además, el uso de la persistencia como herramienta para la evaluación de fármacos nos puede ayudar a tomar la decisión más adecuada para cada paciente individual, consiguiendo persistencias más altas, tasas de supervivencia de los tratamientos mayores, más satisfacción del paciente, mejor cumplimiento, mejorar su adherencia y menos impacto de la enfermedad crónica.

La inclusión de la persistencia en el ecosistema de la Medicina 5P le da al modelo la posibilidad de determinar el valor de un tratamiento concreto para un paciente específico que padece una enfermedad crónica. Permitirá cuantificar la asociación causal entre la persistencia y los resultados clínicos adversos, el uso de recursos sanitarios o los costes. Esto podría permitir la introducción de modelos de pago que premien a los proveedores de salud por mejoras en la persistencia y en los resultados en los pacientes.

HIPERTENSIÓN PULMONAR



Julio
Sánchez
Román ¹



Francisco J.
García
Hernández ^{1,2}



Rocío
González
León ^{1,2}

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

PREVALENCIA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

Hassan AB, Hozayen RF, Mustafa ZS, et al. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 Nov; 41(11):2301-2311. doi: 10.55563/clinexprheumatol/srma43. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37497727.

Se trata de una revisión sistemática y un metaanálisis, realizados conjuntamente por investigadores de varias instituciones de Baréin y Suecia, cuyo objetivo es valorar los conocimientos actuales acerca de la prevalencia (y su evolución a lo largo del tiempo), gravedad, mortalidad y factores predictivos de la hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad mixta del tejido conectivo (HAP-EMTC). Para ello, rastrearon en diferentes bases de datos (PubMed, Medline, Embase, Scopus y Web of Science, tanto ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECCA) como estudios observacionales/originales sobre HAP en pacientes con EMTC publicados entre enero de 1972 y diciembre de 2020. Inicialmente 2324 artículos que, tras el proceso de selección, se redujeron a 8 estudios, con un total de 983 pacientes con EMTC, 126 de ellos con HAP. La prevalencia agrupada de HAP en pacientes con EMTC fue del 12,53% [IC del 95% 8,30–

18,48%] con una considerable heterogeneidad estadística de nivel significativo ($\tau^2=0,30$, $\tau=0,55$, I^2 83,3%, $H=2,13$ Q (gl,7)=31,90, $p=0,001$). La HAP fue aislada en el 93% de los pacientes, mientras que 6% tenían tanto HAP como enfermedad pulmonar intersticial (EPI). No hubo asociación entre HAP y sexo femenino, edad o presencia de EPI. El porcentaje de muertes en los pacientes con EMTC, debido a HAP, fue muy variado de unos a otras fuentes analizadas y alcanzó desde 0 hasta el 81,8% en el periodo estudiado. Desde el punto de vista evolutivo, observaron una reducción de tendencia de prevalencia de HAP-EMTC durante las últimas cuatro décadas, siendo la menor en los estudios más recientes [29% (1984), 23% (1999), 9.3% (2005), 13% (2006), 17.8% (2013), 3.4% (2013), 7.9% (2013), 5.1% (2015)], pero comprobaron, al mismo tiempo, una mayor tasa de mortalidad.

Comentarios

La prevalencia de la HTP en pacientes con EMTC es poco conocida en contraste con la mejor establecida en pacientes con esclerosis sistémica (ES; 7.5–12% [12% en nuestra experiencia]) o lupus eritematoso sistémico (LES; 0.5–17.5% [5% en nuestra serie]), dificultad que depende, en parte, de la menor frecuencia de esta entidad en relación con las otras dos.

Este estudio constituye la primera revisión sistemática y primer metaanálisis que lo investigan. Tiene la ventaja de contar con un número de pacientes realmente importante y, además, de un origen geográfico ampliamente distribuido. La prevalencia media observada de HAP en EMTC, de un 12,53%, que comunican estos investigadores es llamativamente alta; al nivel de la que se comprueba en ES y mayor que la observada en LES. Según esto, el rastreo de HAP en este proceso debería hacerse con la misma frecuencia, anual, establecida para pacientes con ES (indicación mucho más restringida en pacientes con LES) sobre todo dado que la mortalidad que confiere es muy elevada (mortalidad que, al contrario de lo que ocurre en pacientes con LES o con ES, no ha disminuido con el paso del tiempo). Por el contrario, la prevalencia de HAP-EMTC ha disminuido progresivamente a lo largo de los años, lo que atribuyen los autores a los avances en los métodos de diagnóstico, a la claridad sobre la definición y criterios diagnósticos de HAP y a la disponibilidad de nuevas terapias para prevenir complicaciones clínicas.

El trabajo es de libre acceso en <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/srma43>

SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO

Chen X, Quan R, Qian Y, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Nov 2;62(11):3555-3564. doi: 10.1093/rheumatology/kead103. PMID: 36912696; PMCID: PMC10629783).

Trabajo realizado por investigadores perteneciente a nueve instituciones chinas. Sus objetivos son estudiar la tasa de supervivencia, a 10 años, y los factores pronósticos relacionados con ella, en pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada con enfermedad del tejido conectivo (HAP-ETC). A partir de los datos obtenidos proceden a comparar las modificaciones en el tratamiento y la evolución de la supervivencia entre los pacientes inscritos, antes y después de 2015, y a validar el poder de discriminación del modelo de cuatro estratos, recomendado a partir de las guías ESC/ERS de 2022, para predecir la supervivencia a 10 años durante el seguimiento en pacientes chinos.

Este estudio se derivó de otro previo, prospectivo y multicéntrico, del registro nacional chino, que recoge entre 2009 y 2019 pacientes con HAP, y en el que se implican 34 centros médicos terciarios. Se recopilaron los datos de los registros médicos, al inicio y en el seguimiento, incluida la terapia, tanto dirigida a HAP como binaria (para la ETC como para la HAP) de un total de 266 pacientes con HAP-ETC: lupus eritematoso sistémico (LES) 35,3%; síndrome de Sjögren primario (SSp, 23) 7%; enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) 12,4%; esclerosis sistémica (ES) 7,9%; y artritis reumatoide (AR), 6,4%. La tasa de supervivencia a 10 años (con una mediana de tiempo de seguimiento: 4,85 años) fue del 59,9%. Los factores de riesgo independientes relacionados con la supervivencia a 10 años

fueron la ETC subyacente (especialmente ES y LES), la distancia recorrida basalmente en la prueba de la marcha en 6 minutos (PM6M) y la saturación de O₂ (SatO₂).

La proporción de pacientes que recibieron terapia combinada dirigida a la HAP aumentó del 10,1 % (2009-2014) al 26,5 % (2015-2019), y la terapia binaria aumentó del 14,8 % al 35%. La tasa de supervivencia a 1 año aumentó del 89,8% (2009-2014) al 93,9%, y la de supervivencia a 3 años aumentó del 80,1% (2009-2014) al 86,5% ($p > 0,05$ en ambos casos). La estrategia de cuatro estratos resultó muy acertada en la predicción de la supervivencia a 10 años (índice C = 0,742)

Comentarios

Estudios previos estaban enfocados a valorar la supervivencia, en pacientes con HAP-ETC, a 1, 2, 3 y 5 años. Mediante este trabajo se informó por primera vez la tasa de supervivencia a 10 años en estos pacientes y su modificación a lo largo del tiempo basándose en el modelo de cuatro estratos. El pronóstico a 10 años fue malo, pero se observó una tendencia a tratamiento más estandarizado y una mejor supervivencia en aquellos pacientes que se inscribieron después de 2015, año a partir del cual las directrices europeas recomiendan, al inicio, la terapia de combinación en la mayoría de los pacientes con HAP incidente. El modelo de cuatro estratos, útil en el seguimiento de los pacientes con HTP, en general, puede predecir también eficazmente la supervivencia a 10 años también en el subgrupo de pacientes con HAP-ETC. Los inconvenientes fundamentales son el carácter retrospectivo del estudio y el estar basado exclusivamente en población japonesa; aunque, provisionalmente, podemos inferir unos resultados semejantes para población europea, recordemos que la frecuencia relativa de las distintas ETC, entre nosotros, es muy diferente de la que se observa en China, donde la de LES no solo

se supera la de EMTC sino incluso la de ES, cuando el tipo de ETC asociada, como se observa en esta publicación, condiciona la supervivencia.

El trabajo es muy minucioso y profundiza de manera notable en muchos aspectos importantes del tema, por lo que recomendamos su lectura detallada.

Es de libre acceso en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10629783/pdf/kead103.pdf>

BIOMARCADORES PROTEÓMICOS Y SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA ASOCIADA A HIPERTENSIÓN PULMONAR

Mismetti V, Delavenne X, Montani D et al. *Respir Res*. 2023 Nov 7;24(1):273. doi: 10.1186/s12931-023-02578-0.

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y la hipertensión pulmonar (HP) representan las principales causas de mortalidad en la esclerosis sistémica (ES). Los pacientes con ES y combinación de HP y EPI (ES-HP-EPI) generalmente tienen el peor pronóstico. Actualmente faltan, para ellos, predictores útiles de supervivencia y de beneficio potencial del tratamiento. El objetivo de este trabajo, realmente complejo, consiste en identificar patrones específicos de expresión de proteínas plasmáticas asociados con la supervivencia en pacientes con ES-HP-EPI a partir de un análisis post-hoc de un estudio francés, multicéntrico y prospectivo, en una cohorte internacional de pacientes con HP-EPI. Se realizó un análisis proteómico no dirigido, mediante espectrometría de masas, para identificar los cambios en las proteínas plasmáticas asociados con supervivencia general a largo plazo en el subgrupo de pacientes con ES-HP-EPI. Se

incluyeron en el análisis 32 pacientes, 13 de los cuales fallecieron durante el seguimiento (mediana de supervivencia: 76,5 meses). Al inicio del estudio, los supervivientes tenían un deterioro hemodinámico menos grave [resistencia vascular pulmonar de 4,4 Unidades Wood (RIC 3-5,2) vs. 6,2 Unidades Wood (RIC 4,2-10,7)] y mayor capacidad de difusión de monóxido de carbono [mediana 39% (RIC 35-44%) vs. 25% (RIC 22-30,5%)], que los 13 pacientes que fallecieron. Siete proteínas asociadas a la hemostasia y fibrosis, se expresaron diferencialmente según la supervivencia de los pacientes. En el grupo de supervivientes, se detectaron dos proteínas aumentadas (ADAMTS13, SERPIND1) y cinco

disminuidas (PTGDS, OLFM1, C7, IGFBP7, FBN1) en comparación con los no supervivientes.

Comentarios

El pronóstico de los pacientes con ES-HP-EPI es muy desfavorable. Este trabajo ahonda desde el punto de vista fisiopatológico en el estudio de la problemática de inclusión de estos pacientes, bien en el grupo 1 o bien en el grupo 3 de la clasificación actual de la HP, cuyos planteamientos terapéuticos y de previsión de supervivencia son complejos e incompletamente establecidos: mientras que el tratamiento específico para la HAP se ha comprobado que es muy efectivo en el grupo 1, su eficacia y seguridad en el grupo 3 han sido objeto

de debate. El enfoque proteómico encontró 7 proteínas plasmáticas (implicadas en las vías de hemostasia y fibrosis) asociadas con la supervivencia, que pueden ser, en la opinión de sus autores, consideradas como biomarcadores muy útiles en el establecimiento del pronóstico en estos pacientes especialmente complejos. No obstante, aunque el trabajo puede abrir un nuevo panorama en su valoración, el número de pacientes incluidos es realmente pequeño para generalizar conclusiones que, en todo caso, deben ser validadas en series más extensas. Es de acceso libre en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10629050/pdf/12931_2023_Article_2578.pdf

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



Julio Sánchez Román ¹



Francisco J. García Hernández ^{1,2}



Rocío González León ^{1,2}

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

PRONÓSTICO A LARGO PLAZO DE LA DERMATOMIOSITIS, CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL, POSITIVA PARA ANTICUERPOS ANTI-MDA5 (MELANOMA DIFFERENTIATION-ASSOCIATED GENE 5)

Sasai T, Nakashima R, Tsuji H, et al. J Rheumatol 2023; 50:1454-61.

Trabajo llevado a cabo por investigadores pertenecientes a Departamentos de Inmunología y

Reumatología de varias instituciones japonesas. Está enfocado a valorar la respuesta a nuevas opciones terapéuticas de pacientes con Dermatomiositis con enfermedad pulmonar intersticial (DM-EPI) fuertemente asociada con positividad para anticuerpos anti-MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5). En esta entidad las manifestaciones cutáneas típicas de DM cursan con escasa o nula afectación miopática (DM clínicamente amiopática, DMCAM) y la EPI es de progresión rápida y de muy mal pronóstico, especialmen-

te en japoneses. La mortalidad alcanzaba un 50% a los 6 meses de presentación de la EPI cuando el tratamiento consistía en glucocorticoides (GC) solos o asociados a inhibidores de calcineurina (ICN). Estos mismos autores habían informado previamente acerca de la eficacia, en estos pacientes, de una terapia combinada, triple, que comprende dosis altas de GC + ICN + ciclofosfamida intravenosa (CFiv), en un ensayo clínico multicéntrico (UMIN000014344), de un solo brazo. En él logran un incremento del 89 % en la

supervivencia a los 6 meses en comparación con la lograda con el tratamiento convencional. En el presente estudio, se evalúan los resultados a largo plazo de la terapia de inducción en el mantenimiento de pacientes que han alcanzado la remisión, comparando retrospectivamente los sometidos a terapia triple o a incompleta. Todos los participantes del ensayo anterior fueron seguidos durante > 5 años y otros 73 se integraron retrospectivamente para su posterior análisis. Sesenta y ocho pacientes lograron la remisión y sobrevivieron durante > 6 meses. Los pacientes se clasificaron en 2 grupos: (1) grupo T (n = 56), con la citada terapia de triple combinación, y (2) grupo C (n = 12), con monoterapia o terapia dual. Las tasas de supervivencia y de supervivencia libre de recurrencia a los 5 años fueron del 100% y las de retirada acumulativa a los 5 años, para ICN y GC, del 70% y 53%, respectivamente para los participantes en el estudio inicial. En un análisis exhaustivo, las tasas libres de recurrencia en el grupo T fueron más altas que las del grupo C (90% vs 56%; $P < 0,05$). Las tasas de retirada para ICN y GC, a los 10 años, en el grupo T también fueron superiores a las del grupo C (79% frente a 0% y 43% frente a 0%, respectivamente; $P < 0,05$). Adicionalmente comprueban que los resultados son mejores, en el grupo T, cuando la CFiv se instaura de manera precoz (dentro de la primera semana de tratamiento con GC).

Comentarios

Es el primer estudio realizado, a largo plazo, sobre el efecto superior de la terapia de combinación triple, en la fase de inducción, en pacientes con DMCAM-EPI anti-MDA5 positivos. El número de pacientes estudiado es considerable teniendo en cuenta la rareza de esta enfermedad. La conclusión de los autores es que, con esta

terapia, en la que CFF refuerza la respuesta, especialmente si se inicia de forma precoz, se puede reducir el riesgo de recurrencia y facilitar la retirada de fármacos. Otros trabajos recientes plantean otras opciones como sería añadir, a pacientes refractarios a pesar de la mencionada terapia triple, recambio plasmático, rituximab, daratumumab o inhibidores de quinasa Janus (JAKi, como tofacitinib) o la sustitución de CFiv por micofenolato de mofetilo. En el futuro es de desear que contemos con estudios comparativos de las distintas opciones. El trabajo comentado tiene varios inconvenientes mencionado por los autores, como es el carácter retrospectivo de su planteamiento, analizar pacientes menos graves (los que han alcanzado remisión en 6 meses) o el estudiar más específicamente la afectación respiratoria (obviando más o menos la cutánea). A ello tendríamos que añadir que se limita estrictamente a población japonesa, en la que la gravedad de esta entidad es especialmente intensa.

NUEVA GUÍA PARA DETECCIÓN DE CÁNCER ASOCIADO A MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

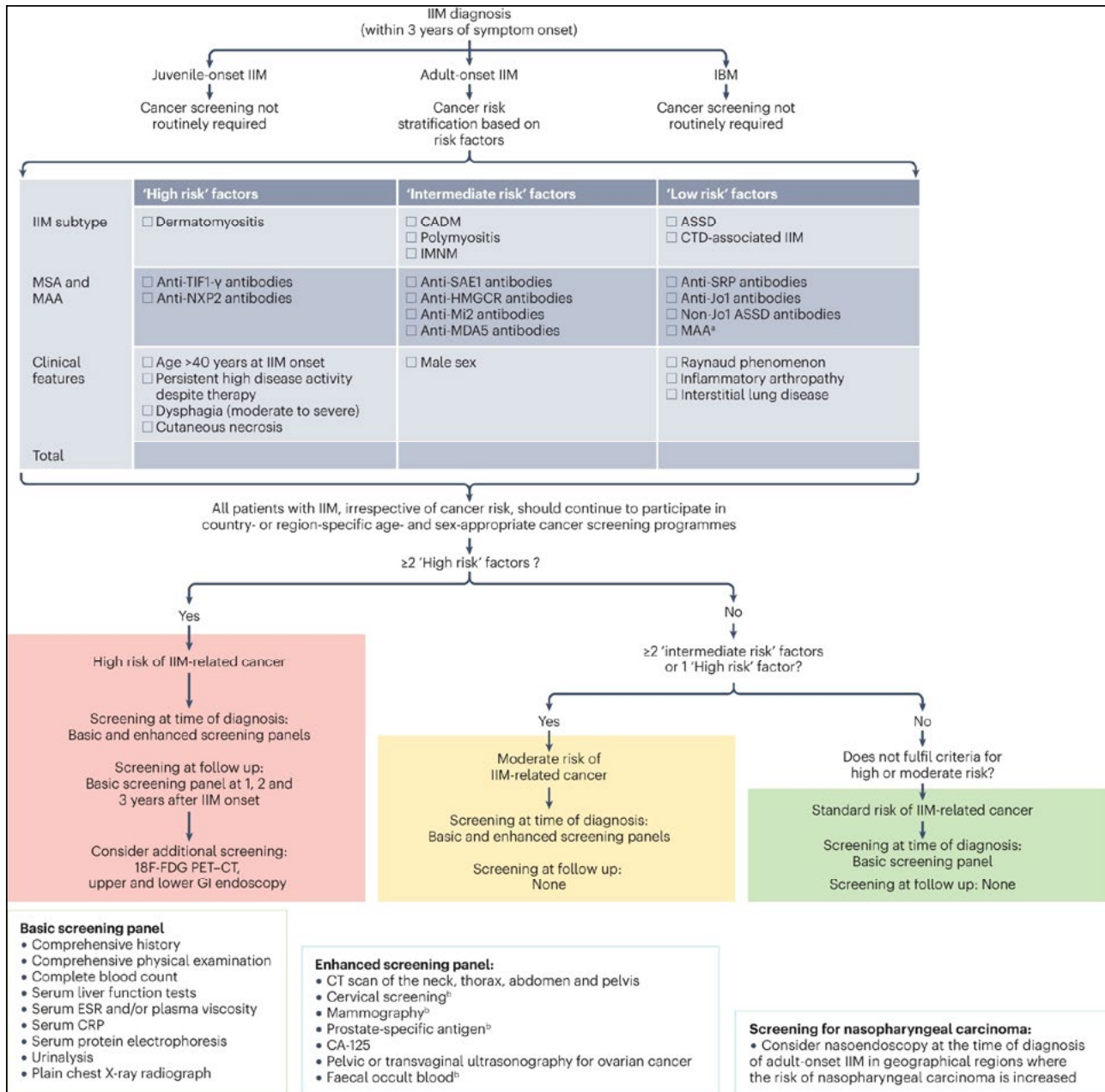
(Oldroyd AGS, Callen JP, Chinoy H, et al. International Guideline for Idiopathic Inflammatory Myopathy-Associated Cancer Screening: an International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) initiative *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Nov 9. doi: 10.1038/s41584-023-01045-w. Epub ahead of print. PMID: 37945774.).

Las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), de inicio en la edad adulta, se asocian con mayor riesgo de cáncer dentro de los 3

años anteriores y posteriores a su inicio. Las recomendaciones basadas en evidencia y consenso pueden mejorar los resultados del rastreo. Esta guía, elaborada por un "apabullante" número de reconocidos expertos e instituciones internacionales, proporciona recomendaciones para abordar la estratificación, detección, modalidades y frecuencia de dicho riesgo. En primer lugar, permite su detección en un paciente individual, estratificándolo en "estándar", "moderado" o "alto" según el subtipo de MII, patrón de autoanticuerpos y características clínicas. En segundo lugar, las recomendaciones describen un panel de detección "básico" (radiografía de tórax y pruebas preliminares de laboratorio) y un panel de detección "mejorado" (TC y marcadores tumorales). En tercer lugar, las recomendaciones aconsejan sobre el momento y frecuencia del cribado mediante paneles básicos y mejorados, según el estado de riesgo. Las recomendaciones también aconsejan considerar la endoscopia gastrointestinal o inferior, nasoendoscopia y PET-TC con ^{18}F -FDG en poblaciones específicas.

El trabajo es extraordinariamente denso y meticuloso e incluye tablas y árboles de decisión muy detallados. Incluimos el gráfico que consideramos fundamental y que posee una gran utilidad práctica. Recomendamos la lectura (y el empleo como elemento de consulta) del trabajo completo, de libre acceso en:

<https://www.nature.com/articles/s41584-023-01045-w.pdf>



INCREMENTO DE AUTOINMUNIDAD RELACIONADA CON MDA5 Y NEUMONITIS INTERSTICIAL, COINCIDENTE CON LA PANDEMIA COVID-19

(Iqbal K, Sinha S, David P, De Marco G, et al. MDA5-autoimmunity and Interstitial Pneumonitis Contemporaneous with the COVID-19 Pandemic (MIP-C). medRxiv [Preprint]. 2023 Nov 5:2023.11.03.23297727. doi: 10.1101/2023.11.03.23297727. PMID: 37961408; PMCID: PMC10635254.)

Este es un estudio observacional retrospectivo, en fase de prepublicación, en el que se comprueba un aumento en la aparición de procesos autoinmunes relacionados con anticuerpos frente a MDA5 (y no otros anticuerpos asociados con miositis), entre enero de 2018 y diciembre de 2022, en Yorkshire, Reino Unido. La positividad de MDA5 se correlacionó con las características clínicas y evolutivas de los pacientes y con las tasas de vacunación y positividad regionales del SARS-CoV-2. Los patrones

de expresión genética de COVID-19 se compararon con la presencia de enfermedad pulmonar autoinmune y de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) para obtener conclusiones sobre la génesis del brote de DM/MDA5 + observado. Se comprobó la aparición de 69 nuevos casos anti-MDA5+ entre 2020 y 2022, con un incremento (llamativo para unos procesos tan poco corrientes), desde un 0,4% en 2019, a 2,1% en 2020, 4,8% en 2021, y 1,7% en 2022. Ocho de 60 tenían antecedentes de COVID-19 confirmado;

las tasas máximas se superpusieron con las tasas regionales de positividad comunitaria del SARS-CoV-2 en 2021 y el 58 % (35/60) había recibido vacunas ARN anti-SARS-CoV-2. Veinticinco de los 60 casos desarrollaron EPI que progresó rápidamente hasta la muerte en 8 casos. Entre los 35 casos sin EPI, 14 tenían miositis, 17 fenómeno de Raynaud y 10 erupciones del espectro de dermatomiositis. Los estudios transcriptómicos mostraron una fuerte inducción de IFIH1 (gen que codifica MDA5) en COVID-19 y EPI autoinmune, pero no en FPI, e IFIH1 se correlacionó fuertemente con una respuesta de interferón tipo 1 centrada en IL-15 y una firma de células T CD8+ activadas, que es una característica inmunológica de la EPI progresiva en el contexto de enfermedades autoinmunes sistémicas. La variante IFIH1 rs1990760TT mitigó dicha respuesta.

Comentarios

La dermatomiositis (DM) y, de manera más concreta, la Dermatomiositis Clínicamente Amiopática, (DMCA) positiva para anti-MDA5 (proteína 5 asociada a la diferenciación de melanoma), DM/MDA5, se caracteriza por asociar enfermedad pulmonar intersticial (EPI) rápidamente progresiva y una elevada mortalidad. La DM/MDA5 y la COVID 19 comparten mecanismos patógenos. Se ha comprobado un aumento de prevalencia de anti-MDA5 en los pacientes con COVID 19, ciertamente no muy marcado pero sí significativo, que, además, aumenta cuando se administra vacuna ARNm, provocando en ellos un incremento de la clínica y de la mortalidad. Por otra parte, MDA5 detecta ARN tanto mono como bicatenario (esta última es la forma que adopta el virus SARS-CoV-2 cuando se replica para propagar la infección) y es un receptor clave de reconocimiento de patrones para virus. Tanto DMCA/MDA5 como COVID-19 parecen compartir la activación de la vía de señalización Interferón tipo I. Así, la infección por

COVID-19 activa sensores virales citoplasmáticos de ARN, como el receptor RIG-I (retinoic acid-inducible gene 1), MDA5 (el más importante) y otros, unidos a las células epiteliales respiratorias, que desencadenan una respuesta inducida por interferón, clave en la defensa antiviral. Estas coincidencias sustentarían la hipótesis de los autores del trabajo de que el desarrollo de

un brote de casos con inmunidad MDA5, simultáneo con la circulación del virus SARS-CoV-2 durante la pandemia COVID-19, sugiere una inmunopatología compartida entre la presencia viral y la enfermedad pulmonar autoinmune.

El trabajo que comentamos es de libre acceso en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.11.03.23297727v1.full.pdf>

INFLAMACIÓN OCULAR



Encarnación Jiménez Rodríguez



Paloma Rivera de Zea



Carmen Alba Linero

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

RESULTADOS DEL ENSAYO MERIT EN EL TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR UVEÍTICO: RANIBIZUMAB, METOTREXATE O IMPLANTES DE DEXAMETASONA

Ophthalmology 2023; 130:914-923.

El propósito de este estudio es evaluar la eficacia de tres tratamientos intravítreos diferentes para el edema macular uveítico persistente o recurrente: el implante de dexametasona, el metotrexato y el ranibizumab. Para ello se diseñó un ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado, a simple ciego, con 225 ojos de 194 pacientes de 33 centros. En la semana 12 de seguimiento todos los grupos demostraron una disminución del grosor central medido con "spectral-domain" OCT, respecto a los valores iniciales (35%, 11% y 22% respectivamente en los gru-

pos tratados con dexametasona, metotrexate y ranibizumab). La reducción fue significativamente mayor en el grupo tratado con dexametasona, y además sólo este grupo de pacientes demostró una mejoría estadísticamente significativa en la agudeza visual durante el seguimiento. La elevación de la presión intraocular fue más frecuente en el grupo tratado con dexametasona, aunque los picos de presión intraocular por encima de 30 mmHg fueron poco frecuentes y sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La disminución de 15 o más letras en la agudeza visual fue común en el grupo tratado con metotrexato, y pudo atribuirse a la persistencia del edema macular.

Comentarios

El interés de este trabajo es que se trata de un ensayo aleatorizado que compara tres tratamien-

tos con diferente mecanismo de acción para el edema macular uveítico persistente o recurrente, en el que el examinador de la agudeza visual y la OCT desconoce el tratamiento aplicado a cada paciente. El período de valoración de la semana 12 fue así estipulado porque se consideró un período de tiempo suficiente para que los tres tratamientos hubieran podido hacer su efecto completo. El pico de efecto de la dexametasona se considera entre las semanas 8 y 10, pero la superioridad frente a

los otros tratamientos fue ostensible incluso en la semana 12.

Por otra parte, el corto seguimiento del estudio, de sólo 12 semanas, hace que no sea posible extraer conclusiones a largo plazo, ni del efecto de los fármacos ni de los posibles efectos secundarios que tardan más en desarrollarse, como la catarata.

En conclusión, la dexametasona demostró ser superior al metotrexate y ranibizumab para el tratamiento del edema macular persistente o recurrente en pacientes con uveítis

inactiva o mínimamente activa a la semana 12 de tratamiento. El riesgo de presentar una elevación en la presión intraocular fue mayor en el grupo de pacientes tratados con dexametasona, aunque el riesgo de elevaciones de 30 mmHg o mayores y la necesidad de precisar cirugía de glaucoma fue mínimo, y sin diferencias entre grupos. En nuestra opinión, son necesarios más estudios, con mayor número de pacientes, y mayor tiempo de evolución, para poder establecer conclusiones más allá de estos datos.

INMUNOLOGÍA



Francisco Javier Muñoz Vico

Unidad de Inmunología.
Hospital Torrecárdenas, Almería

TÉCNICAS PROTEÓMICAS PARA DESCUBRIMIENTO DE BIOMARCADORES EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Julia Åkesson, Sara Hojjati, Sandra Hellberg, et al. Nat Commun 2023; 14:6903

Los métodos habituales de evaluación de los pacientes con esclerosis múltiple (MS) son insuficientes para valorar su evolución y personalizar sus tratamientos. Para identificar nuevos biomarcadores son necesarias aproximaciones más exhaustivas, como la proteómica a gran escala en líquido cefalorraquídeo (LCR). El ensayo de extensión de proximidad (PEA) junto a secuenciación de nueva generación (NGS) permite investigar casi 1500 proteínas en un pequeño volumen de muestra, y ofrece la oportunidad de identificar biomarcadores proteicos que están a muy baja concentración en la misma.

Comenzar pronto con el tratamiento en EM se asocia a mejores resultados clínicos y puede retrasar la progresión de la discapacidad neurológica, ya que se puede minimizar la desmielinización y el daño neuroaxonal, presentes desde los primeros estadios de la enfermedad. Por ello, el descubrimiento de biomarcadores tempranos de mala evolución puede predecir la progresión ulterior de la enfermedad.

Con el objetivo de identificar conjuntos de proteínas que se expresen de forma diferente entre pacientes de EM y personas sanas (DEPs), y comprobar su capacidad de predecir actividad de la enfermedad a corto plazo y empeoramiento clínico a largo plazo, los autores han examinado la expresión de 1463 proteínas en muestras pareadas de plasma-LCR, en dos cohortes de personas: la primera (de “Descubrimiento”) contaba con 92 enfermos con MS en los primeros estadios

de la enfermedad (pwMS) y 23 controles sanos (HC) y provenía del Hospital Universitario de Linköping, mientras que la segunda (de “Replicación”), procedente del Hospital Universitario Karolinska, participaba con 51 y 20, respectivamente.

Entre pwMS y HC, se observan 52 DEPs en el análisis de los LCR (ninguna en plasma) en la cohorte de Descubrimiento, y 25 en la de Replicación, de las que 23 proteínas solapaban entre ambas cohortes. Tras análisis sobre bases de datos genéticas (GWAS, DisGeNET, y de biomarcadores), este conjunto está enriquecido en genes relevantes para MS, lo que los convierte en candidatos a biomarcadores y fueron usados en los siguientes modelos predictivos.

Utilizando regresión logística univariada y estimación mediante área bajo la curva (AUC), algunas de estas 52 proteínas adquieren un valor **diagnóstico**; las cinco con

mayor capacidad predictiva fueron MZB1, CD79B, CD27, TNFRSF13B e IL-12p40, de las cuales las primeras 4 están relacionadas con activación de los linfocitos B.

Empleando la misma estrategia, la cadena ligera de neurofilamentos (NfL) en CSF mostró la mayor AUC para predecir la **actividad** a corto plazo (2 años) de la MS; en plasma no se encontraron proteínas con suficiente valor predictivo. La adición de un índice que combina duración y eficacia de tratamiento añadió poder predictivo a la NfL. El cut-off predictivo óptimo (737 pg/ml) y su umbral NPX (1.14) que da lugar a la máxima exactitud, están muy correlacionados.

Para evaluar el progreso de la discapacidad a largo plazo los autores usaron una versión normalizada por tiempo de seguimiento de la puntuación para MS relacionada con la edad (nARMSS). Usando un modelo de regresión lineal paso a paso, 11 proteínas y la edad fueron predictores; la robustez de este modelo se refleja en la fuerte correlación entre nARMSS predicho con el verdadero en ambas cohortes, y en su capacidad de asignar correctamente a los individuos pwMS a uno de los tres niveles pronósticos de su discapacidad. Al evaluar el potencial del modelo para predecir nARMSS con muestras plasmáticas, sólo NfL junto a la variable “edad”, fueron suficientes; corroborando investigaciones anteriores, el poder predictivo de evolución adversa de la MS del NfL plasmático es superior al NfL medido en LCR.

Con las 11 proteínas del modelo nARMSS y las 23 DEPs solapantes los autores construyeron una red funcional usando STRING, que resultó ser mucho más interconectada de lo esperado, lo que indica funcionalidad biológica compartida. La red incluye 11 proteínas intermedias (también enriquecidas en genes MS), de las cuales 5 no estaban en el perfil inicial de 1463 proteínas. Por análisis con Gene Ontology, este conjunto está enriquecido sobre todo en proce-

sos relacionados con la respuesta inmune, y por análisis KEGG, en vías como la interacción citoquina-receptor y adhesión celular.

Comentarios

Mediante el novedoso método PEA-NGS, los autores han sido capaces de obtener en pacientes con MS perfiles proteómicos (“firmas”) que pueden predecir diagnóstico, actividad a corto plazo, y discapacidad a largo plazo.

Con el hallazgo de biomarcadores de incremento en el riesgo de progresión de discapacidad a largo plazo tenemos la oportunidad de tratar eficazmente a estas personas en su primer diagnóstico, individualizando protocolos. Es interesante no encontrar correlación significativa entre EDA y nARMSS, reflejando así que la discapacidad

a largo plazo puede ocurrir de forma independiente de la actividad inflamatoria asociada a recaída, por lo que hay que estudiarlos por separado.

Entre los aspectos metodológicos destacables, se trata del primer estudio que utiliza la tecnología PEA combinada con NGS. La utilización de cohortes procedentes de dos centros independientes incrementa la generalizabilidad y replicabilidad del estudio, sobre todo al no realizar ajuste ni reentrenamiento de los modelos obtenidos en la cohorte de Descubrimiento sobre la de Replicación. Por último, el análisis de redes funcionales ha permitido detectar proteínas relevantes no incluidas en el conjunto inicial, que pueden, mediante la validación en futuros estudios, convertirse en futuros biomarcadores.

INFECCIONES Y AUTOINMUNIDAD



Leopoldo Muñoz Medina ¹



Javier de la Hera Fernández ²

¹ Unidad de Enfermedades Infecciosas.

² Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada

NUESTROS COMPAÑEROS LOS GLUCOCORTICOIDES

Daniel B Chastain, Megan Spradlin et al. *Clinical Infectious Diseases*, 2023. doi.org/10.1093/cid/ciad474

Se presenta una revisión en la que se evalúa el riesgo de infecciones oportunistas (IO) en pacientes con terapia corticoidea. Se evalúa, a su vez, la influencia de la dosis, duración y potencia de los glucocorticoides (GC), así como los fac-

tores biológicos asociados y los factores clínicos del huésped junto con la terapia inmunosupresora concomitante.

Se plantea la publicación con una serie de preguntas que intentaran responder y que resumo por puntos:

—Propósito de la revisión: examinar los efectos inmunosupresores cuantitativos y cualitativos de los GC a largo plazo y otros

factores para dilucidar el riesgo individualizado de IO. Ofrecerá además recomendaciones de prevención.

- Descripción de los efectos inmunológicos de los GC: Se ofrece un detallado resumen de la actuación de los GC sobre el sistema inmune, aportando gráficas y cuadro resumen muy útil en su comprensión.
- Traducción de los hallazgos experimentales en la práctica clínica: Asumen que la susceptibilidad individual es multifactorial.
- Riesgo de infecciones e IO en pacientes que requieren corticoides: evaluando pacientes con enfermedades autoinmunes inflamatorias o eventos adversos del sistema inmune relacionados con inhibidores de checkpoint. En los primeros revisa lo descrito en relación con las dosis de GC que suponen un riesgo en diferentes IOs (PJP, M tbc y no tbc, VVZ, infecciones fúngicas y parásitos como strongyloides). En el segundo caso y relacionados sobre todo con neoplasias y sus tratamientos actuales apoyados con GC, evaluando duración dosis y relación sobre todo con infecciones bacterianas en diferentes localizaciones.
- Se pregunta si el riesgo de IO es posible estimar y cómo hacerlo. Refleja a usencia de datos definitivos para ello y la presencia de múltiples factores de riesgo adicionales. Existen scores y calculadoras que no dan respuestas definitivas.
- Plantea actuaciones ante la prevención de infecciones o reactivación de IOS en paciente que requieren corticoides: Finalmente acepta las recomendaciones de profilaxis descritas en la literatura para conocidas y diferentes IOs.

Al final en las conclusiones, si bien no hace recomendaciones diferentes a las ya establecidas, vuelve a plantear una revisión de los diferentes aspectos que condicionan la aparición de las IOs, como evitarlas y abordarlas y aunque no va más allá el conocimiento de por qué suceden nos acerca a un manejo óptimo.

Comentarios

Se trata de esas pequeñas joyas que encontramos ocasionalmente en la bibliografía y que desglosan un tema discutido frecuentemente intentando dar una respuesta, inicialmente muy concreta, a dudas que nos plantea nos diariamente.

La explicación que ofrece del mecanismo de acción de los GC y su influencia en las infecciones es al tiempo completa y sencilla.

Intenta ir más allá en la valoración de dosis de GC de los conocidos términos de “dosis alta” o “dosis baja” y del equivalente de prednisona. Para nada intenta simplificar la complejidad de las preguntas, es más, explícita de forma sencilla y a la vez completa como decíamos antes, con esquemas y figuras incluidas, el funcionamiento y la implicación que supone la administración de GC en las diferentes situaciones desglosando por enfermedades oportunistas. Intenta hacer una recopilación de los diferentes acercamientos en la literatura de las dosis, tiempo y su influencia. También se acerca a las diferentes implicaciones que suponen las enfermedades en sí, tanto las autoinmunes inflamatorias como las que alteran el sistema inmune por otros caminos.

Al final expresa la ausencia de calculadoras de riesgo definitivas o de más conocimiento sobre los efectos inmunológicos, y a su pesar respeta la experiencia que se tiene con los conceptos de “dosis alta” o “dosis baja” y del equivalente de prednisona y acepta las recomendaciones actuales.

BELIMUMAB VS. INMUNOSUPRESORES CLÁSICOS, VICTORIA POR KO A LAS INFECCIONES

Materne E, Choi H, Zhou B et al. *Arthritis Rheumatol.* 2023 Nov;75(11):1994-2002. doi: 10.1002/art.42620

Las infecciones son una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes con LES, generadas tanto por la propia actividad de la enfermedad, las alteraciones inmunes que ésta produce y los tratamientos inmunosupresores empleados. Es bien conocido el aumento del riesgo de las mismas con los inmunosupresores (IS) clásicos como azatioprina (AZA), metotrexate (MTX) y micofenolato (MF). Sin embargo, hasta la fecha, desconocemos si el uso de belimumab (BEL) conlleva también a un mayor riesgo de infección.

Para ello los autores evalúan de forma observacional retrospectiva una base de datos electrónica multicéntrica de los Estados Unidos incluyendo 21.481 pacientes con LES sin afectación renal. Identifican 4 grupos diferentes de pacientes: los que iniciaron tratamiento con BEL (3955), los que lo hicieron con AZA (6957), los que iniciaron MTX (8917) y los que lo hicieron con MF (8617) entre los años 2011 y 2021. Se utilizaron “propensity scores” para equilibrar todas las variables estudiadas entre los diferentes grupos comparadores. El objetivo fue evaluar el riesgo de infecciones graves y hospitalizaciones por infecciones graves entre los pacientes que iniciaron BEL vs. AZA, los que iniciaron BEL vs MTX. y BEL vs. MF durante un seguimiento de 5 años. Siendo consideradas infecciones graves: bacteriemias, neumonías, infecciones cutáneas y de partes blandas, osteomielitis, meningitis y gastrointestinales.

La media de edad fue 45 años, el 94% mujeres con una diversidad étnica clara, pues cerca del 50% de la cohorte fueron de raza no-caucásica y de las diferentes regiones de los EEUU, tanto urbanas como rura-

les y tanto en instituciones privadas como públicas. Más del 50% estaban tomando glucocorticoides (GC) e hidroxicloroquina siendo el uso de rituximab y ciclofosfamida poco frecuente.

El inicio de BEL en comparación con el resto de inmunosupresores clásicos (AZA, MTX y MF) se asoció a menor riesgo de desarrollar infecciones graves. De igual modo se asoció a menor riesgo de hospitalización en relación con infecciones graves en comparación con AZA y MF pero no con MTX.

Ya conocíamos las bondades de BEL en el sentido del ahorro del consumo de GC, estabilización de la enfermedad y control de brotes pero no teníamos resultados comparadores con los IS clásicos en cuanto al desarrollo de infecciones y hospitalizaciones secundarias a ellas.

También, curiosamente, se observó una incidencia mayor de infecciones graves e ingresos en los pacientes con MF en comparación con el resto de grupos (BEL, MTX y AZA). Otros estudios reflejan también el mayor riesgo en los pacientes con MF y AZA en comparación con un menor riesgo en los que inician MTX. Sin embargo, al analizar detenidamente los pacientes con MF existía un mayor porcentaje de pacientes con mayor actividad de la enfermedad (con LES moderado/grave) que en los pacientes con MTX y además tenían una mayor comorbilidad. Así, por tanto, MF se utilizaba en pacientes con mayor gravedad y comorbilidad lo que podría explicar ese mayor riesgo de desarrollar infecciones graves e ingresos.

Se trata así del primer estudio que compara eventos adversos en pacientes en tratamiento con BEL en comparación con otros IS. Contrastando con los estudios previos, que son principalmente los ensayos clínicos de desarrollo del fármaco donde se evalúa BEL frente a placebo añadido al tratamiento estándar de la enfermedad; en ellos se objetivó un riesgo de infección similar al placebo. Aquí, sin embargo, como

sucede en la práctica diaria, BEL es considerado y estudiado como una alternativa frente a AZA, MTX y MF evaluando su riesgo directamente frente sus comparadores.

Comentarios

En incontables ocasiones nos enfrentamos a un brote de la enfermedad complicado por una infección o un debut de la propia enfermedad en el seno de una infección grave muchas veces detonado por la misma. En dichos momentos las alternativas terapéuticas se nos agotan o nos preocupan en exceso, poder apoyarnos en estos resultados nos alivia a la hora de poder contar con fármacos con un perfil de seguridad mayor como es el caso de BEL.

Utilizar así fármacos con dianas más específicas de forma precoz nos va a ayudar a evitar tratamientos con más efectos adversos e interacciones y que requieren unos controles de inmunosupresión mayores. De igual manera facilita-

rán el control de la actividad de la enfermedad, el ahorro de GC y así disminuir lo máximo posible las complicaciones infecciosas graves y hospitalizaciones secundarias que tanto restan en la calidad de vida de nuestros pacientes con LES, conllevan a un mayor daño crónico y en ocasiones un serio riesgo para la vida.

Finalmente decepciona algo que no dé una respuesta diferente y algo más concreta, tras un planteamiento inicial muy atractivo, pero el artículo merece la pena por la visión global que ofrece como hemos comentado anteriormente

La ausencia de números concretos, dosis, tiempos y respuestas tipo binario, sí o no, hacen una vez más del arte de nuestra profesión un desafío y nos animan a personalizar en el paciente el conocimiento que se adquiere en el estudio y la búsqueda de respuestas a los problemas que ellos mismos nos plantean en el día a día.

VASCULITIS



José Luis Callejas Rubio



Manuela Moreno Higuera

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

OJO CON RITUXIMAB, HIPOGAMMAGLOBULINEMIA Y PULSOS DE CORTIS EN PACIENTES CON VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA: EL TRIÁNGULO DE LAS INFECCIONES GRAVES

Liberatore J, Nguyen Y, Hadjadj J, et al. J Autoimmun. 2023 Nov 11;142:103130.

Rituximab (RTX) es un tratamiento ampliamente empleado en la fase de inducción y mantenimiento de las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) que puede producir hipo-

gammaglobulinemia que potencialmente puede conducir a infecciones graves. Se ha demostrado que los pacientes tienen más probabilidades de desarrollar hipogammaglobulinemia cuando presentan una depleción de linfocitos B más prolongada (superior a 12 meses). Otros factores podrían influir en su desarrollo, así como en el riesgo de infecciones graves y de recidivas.

El objetivo de este estudio retrospectivo es identificar factores de riesgo asociados con descenso de gammaglobulinas y la rela-

ción entre la hipogammaglobulinemia y el riesgo de recidivas y de infecciones graves. Los niveles de gammaglobulinas se midieron antes del tratamiento de inducción (mes -6), en el momento de iniciar el tratamiento de mantenimiento (mes 0) y cada 6 meses durante la fase de mantenimiento con RTX hasta la recidiva o el final del seguimiento. Dado que los niveles de gammaglobulinas descendieron principalmente entre la fase de inducción y la fase de mantenimiento, los pacientes se categorizaron en varios grupos en el mes 0, es decir, al inicio del tratamiento de mantenimiento con RTX.

Se usaron diferentes definiciones de descenso de las gammaglobulinas: niveles <6 g/L después de la inducción, >25% de descenso de las gammaglobulinas entre la fase de inducción y de mantenimiento, y ambas. Este punto de corte del 25% se eligió porque fue la media de descenso de las gammaglobulinas entre las dos fases. Las infecciones se graduaron del 1 al 5 de acuerdo con el *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), considerándose graves como grados 3, 4 ó 5.

De los 246 pacientes que estaban recibiendo RTX como terapia de mantenimiento, 98 cumplieron los criterios de inclusión. En el análisis de supervivencia se incluyeron 70 pacientes que habían recibido dos años de RTX y 28 con tratamientos más prolongados. El tiempo medio de seguimiento fue de 47 (36-72) meses.

Al inicio de la fase de mantenimiento 26 pacientes (26,5%) tuvieron niveles de gammaglobulinas <6 g/L y 6 (6,1%) <4 g/L. En el análisis multivariante, los factores asociados con niveles <6 g/L fueron la edad >60 años (OR 2,8), unos niveles basales de <10 g/L (OR 13,9) y el uso de pulsos de metilprednisolona en la fase de inducción (OR 3,8); entre la fase de inducción y mantenimiento 49 pacientes (50%) tuvieron

un descenso >25%, siendo el único factor asociado el uso de pulsos de corticoides (OR 4,5).

Respecto a las infecciones graves 28 pacientes (28,6%) presentaron al menos una infección grave durante el tratamiento de mantenimiento con RTX; con una media de tiempo de 19 meses, lo que supone 5,5 casos/100 pacientes/año. En el análisis multivariante el riesgo de infección grave fue mayor en pacientes con niveles <6 g/L y >25% de descenso de las gammaglobulinas (HR 2,3) y en aquellos que habían recibido pulsos de metilprednisolona (HR 5,6). No se observó correlación entre el descenso de las gammaglobulinas y el riesgo de recidiva. El mecanismo de la hipogammaglobulinemia inducida por corticoides no es bien conocida pero puede deberse a un descenso en su síntesis consecuencia del incremento en la apoptosis de las células plasmáticas, el incremento del catabolismo de las inmunoglobulinas y la redistribución de poblaciones de precursores de células B.

Los autores concluyen que la edad, los niveles bajos de gammaglobulinas y el uso de pulsos de corticoides en la fase de inducción aumentan la probabilidad de descenso de gammaglobulinas en la fase de mantenimiento y que este descenso se relaciona con el riesgo de infecciones graves, pero no de recidivas de la vasculitis. Los pulsos de metilprednisolona en la inducción tienen un impacto independiente negativo en los niveles de gammaglobulinas y el riesgo de infecciones.

Comentarios

Consideramos de gran importancia la vigilancia de la aparición de infecciones en los pacientes con VAA en los que utilizemos RTX entre la fase de inducción y mantenimiento, sobre todo en mayores de 60 años que presenten hipogammaglobulinemia y han sido tratado con pulsos de corticoides.

POSICIONANDO A AVACOPAN EN EL TRATAMIENTO DE LAS VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA

Geetha D, Dua A, Yue H, et al. *Ann Rheum Dis.* 2023 Nov 18:ard-2023-224816. doi: 10.1136/ard-2023-224816.

En el ensayo clínico fase 3 ADVOCATE que incluyó a pacientes con granulomatosis con poliangeítis (GPA) y poliangeítis microscópica (PAM), avacopan, un antagonista selectivo oral del receptor C5a fue superior a prednisona para mantener la remisión sostenida en la semana 52 en pacientes tratados con rituximab (RTX) o ciclofosfámid (CF)/azatioprina (AZA).

Como RTX es actualmente el tratamiento habitual para la inducción a la remisión y mantenimiento en este tipo de vasculitis, este análisis ad hoc del ADVOCATE estudia la eficacia y seguridad de avacopan en los pacientes que recibieron RTX en la inducción. Incluyó a pacientes con GPA y PAM con un filtrado glomerular (FG) >15 mL/min y al menos un ítem mayor o 3 ítems no mayores o al menos los dos ítems renales de hemo-turia y proteinuria del BVAS. De los múltiples objetivos primarios y secundarios nos quedamos con la eficacia para alcanzar la remisión, definida como un BVAS de 0 en la semana 26 y 52 sin corticoides y sin recidivas entre la semana 26 y 52. En pacientes con afectación renal basal, se evaluó el FG y el cociente albúmina/creatinina en orina (Alb/Cr). El FG se estudió también en pacientes con FG <30 mL/min.

De los 331 pacientes incluidos en el ADVOCATE, 214 (64,8%) recibieron RTX. Se administró avacopan (30 mg/12 horas) o placebo, junto a la pauta descendente de corticoides con inicio a dosis de 60 mg/día con suspensión en la semana 20 o placebo. 163 pacientes (76,2%) tuvieron vasculitis renal y 125 (58,4%) eran pacientes de nuevo diagnóstico.

La remisión a la semana 26 y la mantenida a la 52 se alcanzó en 83/107 (77,6%) y 76/107 (71%) de los pacientes en el grupo del avacopan y en 81/107 (75,7%) y 60/107 (56,1%) en el grupo de corticoides, respectivamente.

Centrándose en el grupo de pacientes con afectación renal, el FG mejoró en 5,8 mL/min en el grupo avacopan vs 2,8 mL/min en el grupo de corticoides, partiendo de una función renal de 50,8 mL/min y 46,8 mL/min, respectivamente. Para pacientes con FG <30 mL/min basal, el incremento en el FG fue de 8,7 mL/min frente a 6,6 mL/min en el grupo de corticoides. El descenso de la albuminuria ocurrió más rápidamente en el grupo del avacopan comparado con el de corticoides, de tal forma que en la semana 4 hubo un descenso del 42% en el cociente Alb/Cr frente al 6% en el grupo de corticoides. No obstante, en la semana 52, no hubo diferencias en el cociente Alb/Cr entre ambos grupos. Respecto a las recidivas se observaron en 8,7% (9/104) en el grupo de avacopan frente al 20,2% (21/104) en el grupo de corticoides, lo que supone un 58% de reducción de riesgo de recidiva. Las recidivas, recuperación de la función renal, velocidad de descenso en la albuminuria y la toxicidad inducida por corticoides favoreció al grupo del avacopan.

Los autores concluyen que en pacientes con vasculitis asociada a ANCA que reciben RTX, la eficacia del tratamiento con avacopan comparado con el brazo de descenso de corticoides fue similar a semana 26 y 52. Además, avacopan se asoció con una mejora en el pronóstico renal y una menor toxicidad por corticoides.

Comentarios

El uso de avacopan en los pacientes con vasculitis asociada a ANCA va más allá del simple hecho de reducir corticoides. Su administración se ha relacionado con una

mejoría en el FG en pacientes con FG entre 15 y 30 mL/min (no sabemos en pacientes con <15 mL/min porque se excluyeron) y una disminución del riesgo de recidivas de la vasculitis, aspectos muy importantes como para que incluyamos a avacopan en el arsenal terapéutico de estas vasculitis..

SARILUMAB, ¿UN NUEVO MONOCLONAL PARA LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES?

Schmidt WA, Dasgupta B, Sloane J et al. *Arthritis Res Ther.* 2023 Oct 16;25(1):199.

Sarilumab es un inhibidor del receptor de la IL-6 aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y la polimialgia reumática, con gran afinidad por el receptor alfa de la IL-6. En este ensayo fase 3 doble ciego el objetivo principal fue comparar la eficacia definida como remisión sostenida a la semana 52 después de comparar dos dosis diferentes de sarilumab frente a placebo en pacientes con arteritis de células gigantes (ACG) durante 26 semanas. Como objetivos secundarios se incluyeron la valoración de la remisión parcial en la semana 24 y la dosis acumulada de corticoides. También se analizó, lógicamente, la seguridad.

El diagnóstico de ACG se realizó de acuerdo con los criterios de edad >50 años, VSG >50 mm/h o PCR >25 mg/L, síntomas craneales inequívocos de ACG o PMR y presencia de biopsia temporal positiva y/o evidencia de vasculitis de grandes vasos en pruebas de imagen. Se incluyeron pacientes de reciente diagnóstico o casos activos refractarios a corticoides, ninguno en tratamiento con metotrexate ni tocilizumab. De los 320 pacientes inicialmente planificados, sólo 83 fueron alea-

torizados y 36 incluidos en el análisis de la semana 52. Se aleatorizaron para recibir sarilumab 200 y 150 mg con una reducción gradual de corticoides de 26 semanas o placebo con una reducción gradual de 52 o de 26 semanas. El estudio se suspendió precozmente por pandemia COVID-19, por lo que sólo se presentan estadísticas descriptivas.

Aunque el número de pacientes incluidos y en seguimiento fue bajo, al menos la mitad de los tratados con sarilumab 200 y 150 mg vs. placebo durante 26 semanas alcanzaron la remisión sostenida en la semana 24 y 56, superior a la observada en el grupo placebo. La mayoría de los pacientes tuvieron efectos adversos en forma de manía, reacción en el sitio de la inyección, artralgias, diarrea y desarrollo de neutropenia. En el otro ensayo de sarilumab en polimialgia reumática se describen como efectos adversos frente a placebo la neutropenia (15% vs. 0%), las artralgias (15% vs. 5%) y la diarrea (12% vs. 2%). Los autores concluyen que dado el tamaño muestral es difícil extraer conclusiones, si bien no hubo hallazgos de seguridad inesperados.

Comentarios

La verdad es que, por el mecanismo de acción y similitudes con tocilizumab, sarilumab podría ser otra opción para el tratamiento de la ACG. En el estudio había pacientes con recidivas, pero ninguno con metotrexate ni tocilizumab. Además, preocupa el tema de la neutropenia, efecto adverso ya detectado en el ensayo en pacientes con polimialgia reumática. Consideramos que, salvo casos muy excepcionales sin respuesta o efectos adversos a tocilizumab, sarilumab es un fármaco que probablemente usaremos poco por ahora, hasta que no haya más evidencia sobre su eficacia.

NIVELES SÉRICOS DE RITUXIMAB EN VASCULITIS ASOCIADA A ANCA: LA IMPORTANCIA DE MONITORIZAR EL TRATAMIENTO

Khoudour N, Delestre F, Jabot-Hanin F, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(11):2003-13.

Existe una variabilidad interindividual en la respuesta a rituximab (RTX) en los pacientes con vasculitis asociada a ANCA (VAA). Es posible que aspectos genéticos, farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD) contribuyan en esta variabilidad. La relación entre los niveles plasmáticos de RTX y la PD ha sido estudiada en pacientes con linfoma. Los pacientes incluidos en el ya conocido y comentado en esta revista ensayo clínico MAINRITSAN 2 y que estaban en remisión clínica tras la fase de inducción fueron aleatorizados a recibir un esquema fijo de RTX o un esquema personalizado.

Este estudio complementario del ensayo MAINRITSAN 2 tiene como objetivos principales explorar la relación entre la concentración plasmática de RTX, los polimorfismos genéticos en los genes candidatos PK/PD y los resultados clínicos en forma de eficacia y seguridad. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de RTX durante la fase de mantenimiento en el momento 0 y a los 3 meses (CR3m). Se definieron niveles bajos los inferiores a primer decil, es decir $<4 \mu\text{g/ml}$. Se genotiparon muestras de ADN para el estudio de genes candidatos PK/PD.

El objetivo primario fue valorar el riesgo de recaídas mayores definidas como aquellas que afectaban la vida o al menos un órgano mayor. Los objetivos secundarios fueron la aparición de cualquier recaída, de efectos adversos graves incluyendo infección, y el análisis PK/PD para aquellos pacientes de los que se dispusiese la CR3m.

Se incluyeron 135 pacientes de los 162 pacientes de MAINRITSAN 2, de los cuales 89 (66%) habían re-

cibido ciclofosfamida como terapia de inducción y 46 (34%), RTX. Se dispuso de 226 muestras, 119 en el momento 0 y 117 a los 3 meses (CR3m). En el momento 0 los niveles de RTX fueron de $16,9 \pm 23,4 \mu\text{g/ml}$ en los pacientes tratados durante la fase de inducción con RTX y obviamente 0 en los que no lo recibieron. La CR3m fue estadísticamente más baja en el grupo de terapia personalizada ($11,6 \pm 14,4 \mu\text{g/ml}$) que en la pauta fija ($29,3 \pm 18,4 \mu\text{g/ml}$). En la cohorte de 107 pacientes en los que se hizo PK/PD el tiempo hasta la recaída fue de 22,7 meses, 23% en esquema personalizado y 14% en la pauta fija. La frecuencia de pacientes infraexpuestos ($<4 \mu\text{g/ml}$) en el grupo de esquema fijo fue estadísticamente menor que en el grupo personalizado (2% vs 18%; $p=0,02$). Durante el seguimiento hubo una diferencia significativa en las recaídas mayores en función de la CR3m 4/11 (36%) si $<4 \mu\text{g/ml}$ y 7/92 (8%) si $>4 \mu\text{g/ml}$ ($p=0,009$). De forma similar, también hubo diferencias entre todas las recaídas 15/92 (16%) si $>4 \mu\text{g/ml}$ y 5/11

(45%) si $<4 \mu\text{g/ml}$ ($p=0,03$). Una CR3m baja, $<4 \mu\text{g/ml}$, fue un factor de riesgo independiente para recaída mayor (OR de 6,56) en el mes 28, para recaída mayor (HR de 2,7) y recaída (HT 2,7). No se observó correlación entre CR3m con los niveles de CD19. STAT4 rs2278940 y PRKCA rs8076312 se asociaron significativamente con la CR3m, pero no con la recaída mayor en el mes 28.

Los autores concluyen que la monitorización de RTX podría ser de utilidad para individualizar el esquema de la administración del tratamiento durante la fase de mantenimiento.

Comentarios

Aunque probablemente la monitorización de los niveles de RITUX no estén disponibles a corto plazo en la mayoría de los hospitales, este estudio nos parece súper interesante y que abre otra herramienta más para el manejo de la fase de mantenimiento con RTX en las VAA, además de las subpoblaciones linfocitarias y los títulos de ANCA.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

NUEVOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO, ACR/EULAR 2023. ¿COMPLEJOS, COMPLETOS, ÚTILES?

Barbhaiya M, et al. *Ann Rheum Dis* 2023;82:1258-1270. doi:10.1136/ard-2023-224609

Para argumentar la necesidad de actualizar los criterios de clasificación del síndrome antifosfolípido (SAF), los autores sostienen que en la clasificación de Sapporo revisada en Sídney en 2006 no se tienen en consideración las manifestaciones no trombóticas asociadas al síndrome (p. ej., livedo racemosa,

trombocitopenia), ni los factores de riesgo trombotico arterial y venoso y, además, no se incluyen con claridad las entidades clínicas relacionadas con la enfermedad microvascular -microangiopatía trombotica-, o no se definen con suficiente precisión algunas de las manifestaciones asociadas al síndrome (p. ej., en el caso de la morbilidad obstétrica). En este sentido, las definiciones de los diferentes dominios clínicos y de laboratorio quedan ampliamente descritas en esta versión ACR/EULAR. Por otro lado, utilizando dos cohortes, estos nuevos criterios obtienen una sensibilidad del 83%-84% y una especificidad del 99%.

De modo similar a los criterios de LES de 2022 de ACR/EULAR, existen unos criterios iniciales de necesario cumplimiento que incluyen la presencia de uno o más dominios clínicos del 1 al 6, más la positividad de al menos un anticuerpo antifosfolípido (de los tres clásicos), dominios 7 y 8, en un período de tres años.

Los dominios clínicos son los siguientes: D1. Enfermedad macrovascular venosa. D2. Enfermedad macrovascular arterial. D3. Enfermedad microvascular. Livedo racemosa, vasculopatía livedoide, nefropatía, hemorragia pulmonar, miocardiopatía, hemorragia adrenal. D4. Obstétrico. D5. Enfermedad cardíaca valvular (engrosamiento o vegetación). D6. Hematológico. Trombocitopenia.

Los dominios de laboratorio son dos: D7. Positividad del anticoagulante lúpico. D8. Positividad de anticardiolipinas o de beta-2 GP-1.

Cada dominio contiene ítems con diferente puntuación: p. ej., el engrosamiento valvular puntúa 2 y la presencia de vegetaciones valora un 4.

Cumplida la premisa de entrada (criterios iniciales de necesaria observancia) y en ausencia de justificación alternativa o mejor explicación de los criterios clasificatorios que cumple el paciente, si se obtiene una puntuación clínica de al menos 3 puntos y de laboratorio

también de 3 o más, se cumplirían los criterios de clasificación de SAF con intención o propósito de investigación.

Comentarios

Los nuevos criterios de clasificación del síndrome antifosfolípido (SAF) son más complejos que los de Sapporo (Wilson WT et al. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-11) y Sídney (Miyakis S et al. *J Thromb Haemost.* 2006. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x). Básicamente, en la revisión de la clasificación de Sapporo en 2006 se mantuvieron los criterios clínicos, mientras que los de laboratorio fueron objeto de modificaciones, entre ellas la inclusión de los anticuerpos antibeta-2 GP-1, o el intervalo para la confirmación serológica, que pasó de 6 a 12 semanas. La revisión de 2023 propuesta por ACR/EULAR define de un modo más preciso los diferentes dominios e incluye por primera vez manifestaciones clínicas claramente relacionadas con el síndrome, p. ej., la nefropatía por microangiopatía trombotica.

Aunque los criterios de clasificación no lo son de diagnóstico en el contexto de las enfermedades autoinmunes, en nuestra actividad asistencial necesitamos dar soporte a las decisiones terapéuticas que generan incertidumbre, lo que lleva en la práctica a utilizar estos criterios como un elemento de ayuda inestimable en el diagnóstico del síndrome o de la enfermedad que creemos debe o podría tener el paciente.

Basados en los criterios de Sídney, se pueden distinguir tres situaciones: ser portador de anticuerpos antifosfolípidos (AAF), presentar el síndrome o, en tercer lugar, sospechar que nos encontramos ante un SAF seronegativo. De modo genérico, en el primer caso podríamos valorar la antiagregación, en el segundo, un SAF establecido, indicar la anticoagulación o realizar un tratamiento intensivo durante la gestación, y en el tercero no habría consenso para guiar nuestra actitud terapéutica.

Con esta nueva clasificación ACR/EULAR 2023 probablemente no quedan establecidas con claridad las situaciones clínicas expuestas en el párrafo que antecede. Por ejemplo, si seguimos el algoritmo clasificatorio del SAF de 2023, y asumiendo que se reúnen los criterios de entrada, p. ej., un dominio del 1 al 6 (clínico) y uno del 7-8 (laboratorio), podríamos "diagnosticar" de SAF a pacientes en quienes la decisión de tratamiento no quedaría tan claramente establecida como podía suceder al aplicar los criterios de Sídney. En este sentido, ¿cuál sería la actitud ante una hemorragia alveolar difusa -HAD- en una paciente con valvulopatía mitral reumática anticoagulada y positividad de AAF? ¿Cuál es el papel de los AAF en el desarrollo de la HAD? ¿Y el de la anticoagulación? ¿Actuarían los AAF de acuerdo con la hipótesis del "second hit", por la cual se necesitaría un desencadenante adicional para el desarrollo de un evento vascular en portadores de AAF? (Thromboprophylaxis in carriers of antiphospholipid antibodies (APL) without previous thrombosis: "Pros" and "Cons". *Autoimmun Rev.* 2012. doi: 10.1016/j.autrev.2011.10.014).

En otro ejemplo, un paciente con livedo reticularis, trombocitopenia de presumible origen autoinmune y portador de AAF cumpliría criterios clasificatorios. Sin embargo, ¿tiene interés o por el contrario añade un elemento de duda o confusión que sea diagnosticado de SAF cuando no existe consenso sobre la necesidad de antiagregar o anticoagular a los pacientes con trombocitopenia atribuida a este síndrome? (Thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome: Is anticoagulation and/or antiaggregation always required? *Autoimmunity Reviews.* doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103417).

Por último, existe una amplia bibliografía acerca de la presencia de "otros" AAF no incluidos en los criterios de clasificación pero que han (de) mostrado una estrecha relación con la clínica trombotica

y obstétrica y que, por tanto, podría ser esperable que hubieran sido incluidos -alguno de ellos-, o considerados al menos, en la presente actualización de los criterios de Sídney. Entre otros muchos trabajos publicados sobre este particular, nosotros realizamos un estudio en pacientes con (sospecha de) SAF seronegativo, en quienes determinamos, además de los anticuerpos clásicos, estos otros AAF no clasificatorios: antifosfatidilserina, complejo antifosfatidilserina/protrombina, anti-β2-GPI dominio-I, antifosfatidiletanolamina y anticardiolipina/vimentina. Observamos que un tercio de los pacientes seronegativos para los tres anticuerpos clásicos eran portadores de al menos uno de estos anticuerpos no incluidos en los criterios de clasificación (Closing the Serological Gap in the Antiphospholipid Syndrome: The Value of "Non-criteria" Antiphospholipid Antibodies. *J Rheumatol.* 2017. doi: 10.3899/jrheum.170044).

Esto lleva a pensar que la consideración de la inclusión de un cuarto anticuerpo podría mejorar la sensibilidad, sin modificar la especificidad, en el diagnóstico del síndrome.

Por otro lado, si hacemos referencia al sistema de puntuación GAPSS de predicción del riesgo de trombosis (arterial) en pacientes con SAF, para su cálculo es necesaria la determinación de los anticuerpos antifosfatidilserina/protrombina (GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology.* 2013. doi: 10.1093/rheumatology/kes388).

En todo caso, la inclusión o no de estos "nuevos" autoanticuerpos no parece quedar reflejada en el documento de ACR/EULAR dentro de la agenda de elementos prioritarios de investigación para una futura actualización de estos criterios de clasificación.

Finalmente, mientras nos familiarizamos con la consulta de estos nuevos criterios, y sin desechar o

excluir todavía los "clásicos" criterios de Sídney, quedan, en opinión de los firmantes de este consenso ACR/EULAR, tres líneas prioritarias de investigación, que no dejen indiferentes y en algún caso añaden complejidad -cuando no perplejidad-, relacionadas, en primer término, con aquellos pacientes que muestran datos clínicos y serológicos de SAF pero que no suman la puntuación requerida; en segundo, con otros casos en quienes nuevos métodos de determinación serológica podrían añadir precisión sobre la positividad de los autoanticuerpos, de modo particular en el caso de los anti-beta-2 GP-1 y, por último y no menos intrincado, con portadores de autoanticuerpos clásicos que no presentan una clínica característica relacionada con el síndrome, en quienes se deberían establecer con mayor especificidad otras potenciales manifestaciones clínicas asociadas con la presencia de estos tres autoanticuerpos.

SARCOIDOSIS



Carlos Romero

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

INTELIGENCIA ARTIFICIAL APLICADA EN SARCOIDOSIS

Lew D, Klang E, Soffer S, Morgenthau AS. Current Applications of Artificial Intelligence in Sarcoidosis. *Lung* 2023; 201: 445-454

La sarcoidosis es una enfermedad compleja que puede afectar a casi cualquier órgano y aunque puede asintomática y descubierta de forma

casual, algunas manifestaciones se asocian a una morbilidad y mortalidad significativa como la fibrosis pulmonar o la afectación cardiaca.

Aunque se ha avanzado mucho en la sarcoidosis en los últimos años, todavía hay muchas cuestiones que aclarar y no cabe duda de que la IA podría utilizarse para avanzar en su conocimiento, sobre todo en lo que respecta al diagnóstico y el pronóstico.

Dentro del concepto de IA se incluyen diferentes procesos, y se comentan aquí tres tipos principales: *machine learning*, o aprendizaje automático, *deep learning*, o aprendizaje profundo, y radiómica (estas herramientas no suelen aparecer traducidas). Cada una de estas técnicas tiene puntos fuertes y limitaciones, y pueden equilibrarse para mejorar su rendimiento.

Sobreajuste

La utilidad de la IA en enfermedades infrecuentes como la sarcoidosis suele estar limitada por *overfitting* o sobreajuste. El sobreajuste se produce cuando un modelo aprende de los datos de entrenamiento, captando no sólo los patrones patológicos sino también el ruido o fluctuaciones aleatorias de los datos. El sobreajuste puede conducir a una mala generalización cuando se aplica a datos nuevos y desconocidos. En las enfermedades raras, una disponibilidad de muestras más limitada facilita el sobreajuste. Se puede atenuar el sobreajuste aumentando la muestra o reduciendo el número de características en el modelo.

Machine learning

El *machine learning*, una de las herramientas más consolidadas, consiste en introducir conjuntos de datos en un ordenador, que los procesa y transforma para producir el resultado deseado. Una ventaja del machine learning es que resulta razonablemente fácil entender cómo el algoritmo prioriza la información de entrada para llegar a las conclusiones deseadas y esto genera más confianza del usuario.

Un método de *machine learning* es el denominado *random forest* (o bosque aleatorio), un sistema en el que varios árboles de decisión se enlazan para proporcionar un único resultado. Un estudio usó random forest y permitió por las características de radiología diferenciar correctamente la sarcoidosis de la tuberculosis, en ausencia de datos clínicos o de laboratorio e identificó con mayor precisión la sarcoidosis pulmonar que los radiólogos.

Se ha usado el *machine learning* con finalidad pronóstica en sarcoidosis cardiaca. En un estudio se identificó como factores relacionados con mortalidad en sarcoidosis cardiaca la alteración electrolítica, disfunción hepáti-

ca o arritmias. En otro estudio se usó el machine learning para crear un algoritmo de predicción del riesgo de muerte súbita cardiaca introduciendo imágenes de resonancia magnética cardiaca y PET miocárdica para generar modelos cardiacos que identificara las regiones de cicatrización con mayor predisposición a la arritmia y, a su vez, cuantificar el riesgo de arritmia recurrente. Aunque el tamaño de la muestra del estudio era pequeño, que llevó a un sobreajuste moderado del algoritmo y a una aplicabilidad limitada, los resultados sugieren que este algoritmo podría utilizarse para identificar a los pacientes con sarcoidosis cardiaca que tienen más probabilidades de beneficiarse de la inserción de un DAI y podría llegar a obviar otras pruebas más invasivas, como la estimulación eléctrica durante las pruebas electrofisiológicas.

Se ha empleado otro algoritmo de machine learning en el diagnóstico de la uveítis sarcoidea, permitiendo realizar el diagnóstico diferencial con otras causas de uveítis con una precisión del 97%.

Deep learning

El *deep learning* utiliza redes neuronales artificiales (RNA) para interpretar imágenes e información más diversas. Siguiendo el modelo del cerebro humano, las RNA se componen de capas de neuronas artificiales en las que cada neurona representa una unidad de regresión logística. Las redes neuronales convolucionales (CNN), sin embargo, representan un tipo de RNA que se modela según los centros de procesamiento visual del cerebro humano. Como tales, las CNN se utilizan para reconocer imágenes y detectar objetos. Las CNN utilizan filtros y convoluciones para crear representaciones abstractas de imágenes que permiten realizar predicciones precisas a partir de datos de imágenes. Las neuronas tanto de las RNA como

de las CNN se refinan mediante la exposición a grandes volúmenes de información.

Como hemos comentado, una dificultad en el *deep learning* en la sarcoidosis es la falta de grandes conjuntos de datos. Se han ideado dos métodos principales para superar este reto. El primer método, denominado aprendizaje por transferencia, que reutiliza modelos preentrenados en un nuevo problema o una nueva enfermedad. El segundo método, derivado del aprendizaje por transferencia, aumenta artificialmente los datos girando o volteando las imágenes para volver a entrenar los algoritmos con imágenes que percibe como nuevas. Aunque los conjuntos de datos de entrenamiento en sarcoidosis son actualmente pequeños, el *deep learning* es el tipo de IA más estudiado, que muestra la mayor promesa para el diagnóstico de la sarcoidosis.

Varios estudios han desplegado sistemas de *deep learning* para evaluar las imágenes de pacientes con sarcoidosis pulmonar. En un estudio con sarcoidosis pulmonar grave, los autores esbozaron el perímetro pulmonar para desarrollar un algoritmo de entrenamiento para identificar las áreas enfermas del pulmón consiguiendo un rendimiento excelente en la delineación automática de los límites del parénquima pulmonar con condiciones patológicas.

En otro estudio usando solo radiografías de tórax, la red neuronal fue capaz de superar a los comités de expertos de neumólogos y radiólogos en el diagnóstico diferencial de la tuberculosis con la sarcoidosis. La aplicación de la CNN en la sarcoidosis cardiaca es más limitada. Un estudio con imágenes PET cardiacas creando mapas polares, la CNN fue capaz de distinguir a los pacientes con sarcoidosis cardiaca de los pacientes de control. Otro estudio, la CNN identificó regiones ecocardiográficas de interés en la sarcoidosis

cardiaca y sorprendentemente se identificó el área y movimiento de la válvula mitral con sarcoidosis cardiaca, incluso en pacientes con función ventricular normal. En un estudio con resonancia magnética la CNN, identificando áreas de alteración geométrica ventricular y la remodelación miocárdica que no observaron revisores humanos, siendo capaz de identificar un pronóstico adverso en la sarcoidosis cardiaca.

Radiómica

La radiómica es un método de IA en el que se entrena al ordenador para interpretar estudios radiológicos utilizando características de imagen indetectables por el ojo humano. Hasta la fecha, la aplicación de la radiómica en la sarcoidosis se refiere únicamente al diagnóstico. Una gran parte de la información utilizada en el procesamiento radiómico está relacionada con la textura del tejido. La información textural es útil para la evaluación de la enfermedad oncológica, y varios estudios predicen con fiabilidad la metástasis basándose en los hallazgos de las imágenes. En un estudio, los marcadores radiómicos identificaron las regiones pulmonares más comúnmente afectadas por la sarcoidosis, incluyendo cortes axiales superiores, cortes coronales medios y cortes sagitales exteriores. Según el algoritmo, la ausencia de adenopatías hiliares bilaterales fue la característica que identificó con mayor precisión a los pacientes con enfermedad inactiva. Otro análisis radiómico correlacionó la TC de alta resolución con las pruebas de función pulmonar. En otro estudio, usó la radiómica en el FDG-PET/TC para la sarcoidosis intratorácica mejorando la interpretación de las imágenes por parte de un radiólogo para diferenciar la sarcoidosis del linfoma.

La radiómica resulta especialmente prometedora para entrenar un algoritmo con un conjunto

de datos pequeño. La radiómica podría utilizarse algún día para discriminar la etiología de diferentes nódulos pulmonares y disminuir la necesidad de biopsia para diferenciar la sarcoidosis de sus imitadores. A pesar de estos hallazgos, en la mayoría de los casos, los análisis radiómicos nunca deben sustituir al juicio clínico humano.

Posibles direcciones futuras

Una característica de la sarcoidosis cuya investigación se beneficiaría de la aplicación de la IA es el fenotipado de la enfermedad. Hasta la fecha, los fenotipos de la sarcoidosis se han clasificado generalmente en función de la incidencia de la enfermedad intratorácica y extratorácica y evolución.

La *data mining* (minería de datos) no supervisada es una forma de deep learning, que puede utilizarse para explorar datos con el fin de identificar estructuras inherentes, patrones o grupos dentro de los datos cuando no existe una variable o resultado objetivo predefinido. Se ha usado esta herramienta para crear nuevos fenotipos clínicamente relevantes. Otro enfoque para identificar el inicio de la enfermedad, su gravedad y la afectación de órganos es el uso de biomarcadores. Hasta la fecha no se ha demostrado ningún biomarcador con una sensibilidad y especificidad adecuadas. De igual forma que se ha usado el *machine learning* para identificar biomarcadores predictivos del fallo orgánico en la anemia falciforme podría realizarse un trabajo similar para identificar marcadores formas de sarcoidosis de alto riesgo, como la enfermedad fibrosis pulmonar, la hipertensión pulmonar o la sarcoidosis cardiaca.

Un reto clínico común en pacientes con sarcoidosis es la decisión de cuándo tratar y con qué agentes. Un estudio en el que se utilizó FDG-PET demostró que los pacientes con mayor actividad

metabólica y, por tanto, más inflamación tenían respuestas más favorables al tratamiento con esteroides. Actualmente no hay consenso sobre la cantidad óptima de actividad metabólica para iniciar o aumentar el tratamiento con glucocorticoides. Esperamos que la IA pueda utilizarse pronto para diferenciar la enfermedad inflamatoria de la fibrótica, identificando así a los pacientes que se beneficiarían de un tratamiento sistémico. El deep learning se ha utilizado con un propósito similar en la fibrosis pulmonar idiopática.

La monitorización de la respuesta al tratamiento es otra área de incertidumbre clínica dentro de la sarcoidosis. Aunque todavía no podemos predecir qué pacientes responderán al tratamiento, es posible que podamos utilizar la IA para identificar cambios en las imágenes al principio del tratamiento, lo que predeciría una respuesta clínicamente significativa. Esto mejoraría los resultados, ya que evitaría a los pacientes el actual proceso de ensayo y error de las distintas opciones de tratamiento, ahorrando tiempo y dinero.

Por último, también la IA podría utilizarse para mejorar la creación y la eficacia de los ensayos clínicos.

Comentarios

Actualmente, el *machine learning*, el *deep learning* y la radiómica se están investigando como herramienta de ayuda o incluso mejorar en el diagnóstico, pronóstico de la sarcoidosis. Su principal limitación es ser una enfermedad poco frecuente. Podemos asegurar que su uso en esta parcela, al igual que en otras múltiples enfermedades irá en aumento. Por ello, los clínicos tendremos que ir acostumbrándonos a la IA adquiriendo conocimientos básicos de sus herramientas, como actúan, sus riesgos como supone el sobreajuste y sus posibles aplicaciones.

INTELIGENCIA ARTIFICIAL PARA LA DIFERENCIACIÓN RADIOLÓGICA ENTRE LA SARCOIDOSIS PULMONAR Y EL CÁNCER DE PULMÓN

Judson MA, Qiu J, Dumas CL et al. An Artificial Intelligence Platform for the Radiologic Diagnosis of Pulmonary Sarcoidosis: An Initial Pilot Study of Chest Computed Tomography Analysis to Distinguish Pulmonary Sarcoidosis from a Negative Lung Cancer Screening Scan. *Lung* 2023; 201:611-616.

El diagnóstico de sarcoidosis no posee de una prueba oro definitiva y se basa en la combinación de un cuadro clínico-radiológico compatible, asociado a una histología con presencia de inflamación granulomatosa no caseificante y exclusión de otras enfermedades que puedan asociar similar clínica e histología. Estos criterios, basados, en la subjetividad del médico, hacen que nunca debe considerarse un diagnóstico definitivo.

En las enfermedades difusas pulmonares, como la fibrosis pulmonar idiopática, puede poseer características radiológicas con suficiente especificidad como para evitar la biopsia. De igual forma hay patrones radiológicos altamente específicos de sarcoidosis.

Este estudio utiliza la herramienta de inteligencia artificial *deep learning* para el diagnóstico de sarcoidosis pulmonar comparando una población con sarcoidosis establecida con otra con pacientes fumadores con un screening negativo de cáncer de pulmón.

Para ello obtuvieron imágenes de tomografía computerizada (TC)

de 126 pacientes con sarcoidosis pulmonar que fueron revisados por un experto en el diagnóstico radiológico de sarcoidosis pulmonar basados en criterios internacionales y confirmados por un panel de radiólogos expertos. No se excluyeron patrones de forma específicas de la enfermedad

El grupo control eran 96 pacientes que se habían sometido a cribado de cáncer de pulmón por TC torácica según las recomendaciones americanas de 2021 (sujetos entre 50 y 80 años con historial de tabaquismo de al menos 20 paquetes al año, activos o si lo habían dejado en los últimos 15 años. Los exámenes de TC de tórax de estos pacientes eran estudios de baja o nula probabilidad, y considerados como normales o hallazgos mínimos de relacionados con el tabaco, por ejemplo enfisema leve.

En este estudio se aplicaron técnicas novedosas en el reconocimiento de imágenes como vision transformer (ViTs), combinándolo con la tecnología de Convolutional Neural Networks (CNNs). Las imágenes fueron clasificadas de forma binaria como sarcoidosis o no si la probabilidad era mayor de 0,5, utilizando los valores de probabilidad para crear curvas ROC para evaluar la capacidad discriminativa.

La sensibilidad global, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y la precisión del modelo para distinguir la sarcoidosis de pacientes fumadores con baja probabilidad de cáncer de pulmón fue al menos el 94%, siendo el área bajo la curva ROC de más del 97%.

Comentarios

Este artículo, con un interesante título, decepciona inicialmente un poco en cuanto a sus diseño y resultados. Este primer estudio piloto, presenta entre sus limitaciones la muestra que es pequeña (126 pacientes) y procedentes de un único centro. En segundo lugar el que solo se enfoque para diferenciar de una muestra de pacientes fumadores incluidos en un programa de screening de cáncer de pulmón. Es difícil entender que una muestra de TC de una población en la que ya se ha demostrado la ausencia de patología necesitemos una máquina que nos distinga sarcoidosis pulmonar. Sería muy interesante probar con múltiples enfermedades pulmonares, especialmente con aquellas pacientes con mayor dificultad de diferenciar de la sarcoidosis como puede ser el linfoma o la tuberculosis.

Como comentan los propios autores, la inteligencia artificial tiene un enorme potencial de utilidad en el análisis e interpretación de imágenes en TC de tórax como ya se ha demostrado en la detección de nódulos pulmonares, tuberculosis y neumonía. En el futuro, la inclusión de miles de pacientes de múltiples lugares y diferentes condiciones clínicas permitirá la precisión diagnóstica. Mientras tantos tendremos que seguir empleando los comités multidisciplinares con clínicos, patólogos y radiólogos como método óptimo para la atención de estas enfermedades.

Estimados Asociados:

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

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

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

Síguenos e interacciona con nosotros.

¡Juntos aprenderemos más y mejor!

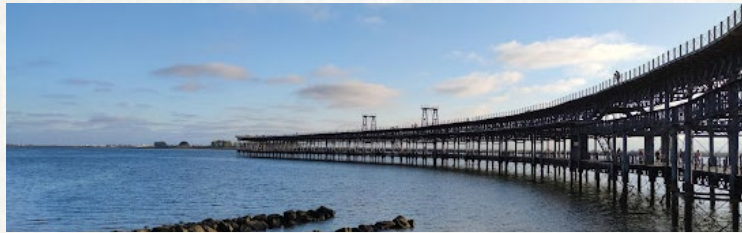




Próximos eventos:

Drs. Borrachero/ Martín Suarez

XII Congreso de la AADEA



El próximo XII Congreso de AADEA se celebrará en Huelva en el salón de actos del **Palacio de Congresos Casa Colón de Huelva los días 22 y 23 de febrero de 2024**, siendo precedido el día 21 por la tarde de jornada para pacientes. Hemos desarrollado un programa de gran interés científico que confiamos sea de vuestro agrado.

Os esperamos.

Ignacio Martín, Presidente AADEA

Más información e inscripciones en aadea.es

