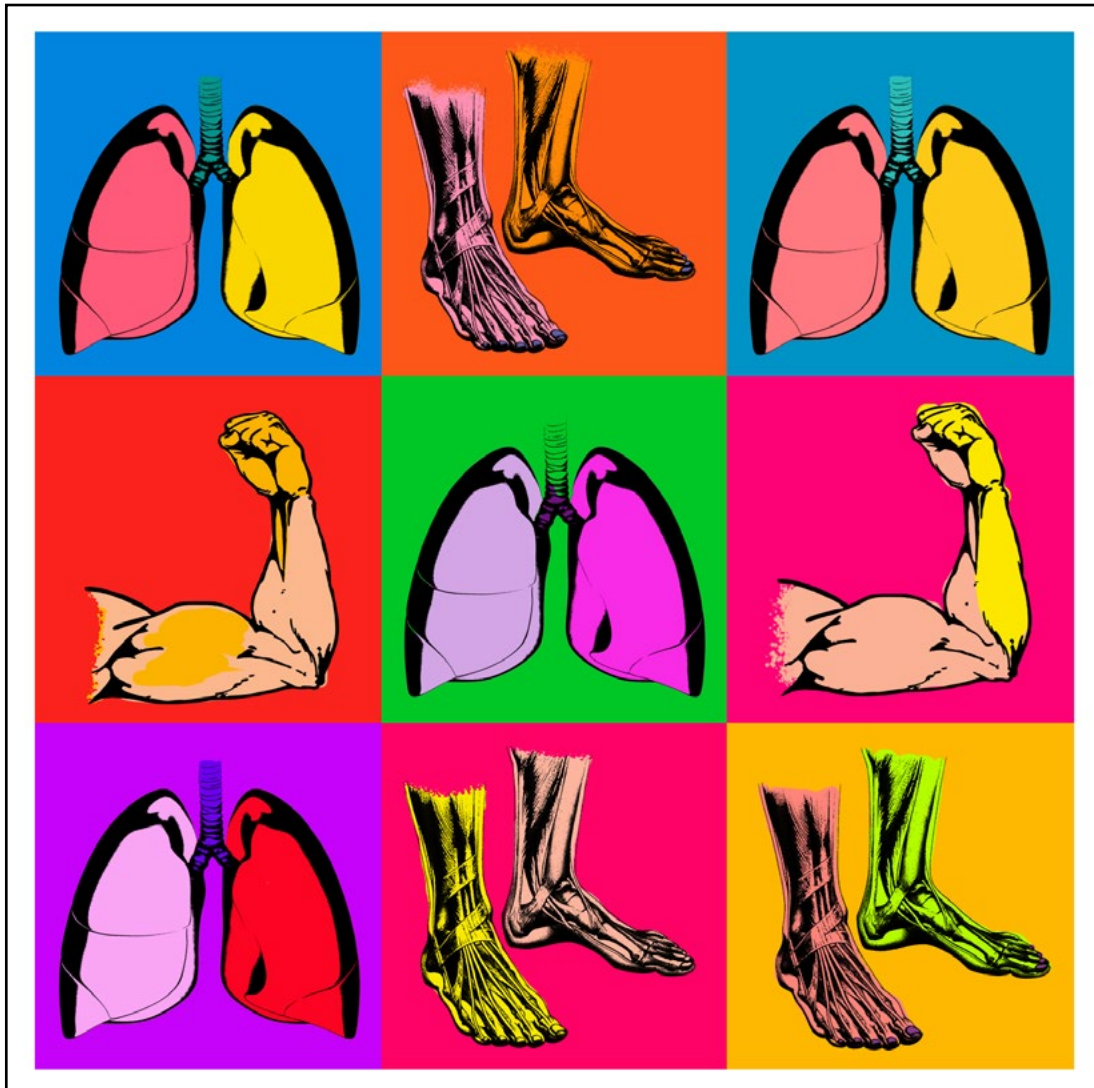


# AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes



## REVISIONES

**Síndrome por Anticuerpos Antisintetasa.**

**Aspectos a conocer en el proceso diagnóstico de las Enfermedades Autoinflamatorias Monogénicas en pacientes adultos.**

## Literatura Comentada

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

## Comunicado

Manifiesto de la AADEA sobre el artículo 47.2 de la Comisión de Reconstrucción Social y Económica de España.

- 3 Presentación**  
Norberto Ortego Centeno
- 4 Manifiesto de la AADEA sobre el artículo 47.2 de la Comisión de Reconstrucción Social y Económica de España**

### REVISIONES

- 5 Síndrome por Anticuerpos Antisintetasa**  
Albert Selva O'Callaghan  
Cristina Peña Arce  
María Terrones Peinador  
Joanna Rita Marqués Soares  
Ernesto Trallero Araguás
- 14 Aspectos a conocer en el proceso diagnóstico de las Enfermedades Autoinflamatorias Monogénicas en pacientes adultos**  
José Hernández Rodríguez

### LITERATURA COMENTADA

- 23 Lupus Eritematoso Sistémico**  
María del Mar Ayala Gutiérrez  
Enrique de Ramón Garrido
- 25 Artritis Reumatoide**  
Manuel Tenorio Martín
- 27 Síndrome Antifosfolípido**  
José Luis Rodríguez García
- 30 Esclerodermia**  
Norberto Ortego Centeno  
Raquel Ríos Fernández
- 33 Vasculitis**  
José Luis Callejas Rubio  
Manuela Moreno Higuera
- 35 Síndrome de Sjögren**  
José Antonio Vargas Hitos  
Mónica Zamora Pasadas  
Nuria Navarrete Navarrete  
José Mario Sabio Sánchez
- 37 Inflamación Ocular**  
Berta Sánchez Fernández  
Encarnación Jiménez Rodríguez  
Paloma Rivera de Zea
- 38 Dermatología**  
Ricardo Ruiz Villaverde
- 39 Enfermedad de Behçet**  
Gracia Cruz Caparrós  
Ana Celia Barnosi Marín
- 42 Sarcoidosis**  
Carlos Romero
- 45 Miopatías Inflamatorias**  
Francisco Javier García Hernández  
Julio Sánchez Román  
Rocío González León
- 47 Hipertensión Pulmonar**  
Francisco Javier García Hernández  
Julio Sánchez Román  
Rocío González León
- 50 Nefrología**  
Adoración Martín Gómez  
Francisco Roca Oporto  
Ana Ávila Bernabeu
- 56 Digestivo**  
María del Pilar Martínez Tirado  
Beatriz Zúñiga de Mora Figueroa  
Javier García Verdejo
- 58 Enfermedades Autoinflamatorias**  
Inés Losada López  
Juan González Moreno
- 59 Inmunología**  
Francisco Javier Muñoz Vico
- 61 Embarazo y Enfermedades Autoinmunes**  
Milagros Cruz Martínez
- 63 Genética**  
Gonzalo Villanueva Martín  
Javier Martín Ibáñez
- 64 Pediatría**  
Marisol Camacho Lovillo  
María José Lirola Cruz

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

Coordinador: Norberto Ortego Centeno

Colaboradores: Ana Ávila Bernabeu, María del Mar Ayala Gutiérrez, Ana Celia Barnosi Marín, José Luis Callejas Rubio, Marisol Camacho Lovillo, Gracia Cruz Caparrós, Milagros Cruz Martínez, Enrique de Ramón Garrido, Francisco Javier García Hernández, Javier García Verdejo, Rocío González León, Juan González Moreno, José Hernández Rodríguez, Encarnación Jiménez Rodríguez, María José Lirola Cruz, Inés Losada López, Joanna Rita Marqués Soares, Adoración Martín Gómez, Javier Martín Ibáñez, María del Pilar Martínez Tirado, Manuela Moreno Higuera, Francisco Javier Muñoz Vico, Nuria Navarrete Navarrete, Norberto Ortego Centeno, Cristina Peña Arce, Raquel Ríos Fernández, Paloma Rivera de Zea, Francisco Roca Oporto, Carlos Romero, Ricardo Ruiz Villaverde, José Mario Sabio Sánchez, Julio Sánchez Román, Albert Selva O'Callaghan, Manuel Tenorio Martín, María Terrones Peinador, Ernesto Trallero Araguás, José Antonio Vargas Hitos, Gonzalo Villanueva Martín, Mónica Zamora Pasadas, Beatriz Zúñiga de Mora Figueroa.

### CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

Año 13, Volumen 2. Agosto de 2020



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

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

# CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

TRIGESIMOPRIMER NÚMERO

Queridos amigos,

Ponemos a vuestra disposición un nuevo número de Cuadernos. En un momento de grandes dificultades para todos es especialmente de agradecer el esfuerzo realizado por todos los colaboradores para que, una vez más, nuestra revista vea la luz, aunque ya solo sea la luz de las pantallas de ordenadores y tabletas. En este número, junto con las clásicas colaboraciones, contamos con dos artículos de fondo de gran interés. El síndrome antisintetasa, que nos han actualizado el Dr. Albert Selva y colaboradores y las enfermedades autoinflamatorias monogénicas en el adulto, actualizadas por Pepe Hernández.

Estamos en un momento de gran inquietud por lo desconocido y por lo preocupante por su gravedad sanitaria, social y económica. No queda otra que irnos adaptando a la situación y, en este sentido, el Curso de Residentes, que desde hace años viene organizando la AADEA, este año se desarrollará, como tantos otros eventos, a través de internet.

En este número se incluye también una declaración de la AADEA respecto al Dictamen del Área de Sanidad y Salud Pública de la Comisión para la Reconstrucción Social y Económica del Congreso de los Diputados y, de manera particular, en lo relativo a la disposición que introduce el apartado 47.2 incluida en dicho dictamen —ya avalado por la mayoría parlamentaria del Pleno del Congreso—, y que ya ha recibido la respuesta de varias sociedades médicas.

Esperemos que el número sea de vuestro agrado y que este tiempo tan inquietante os sea benigno.

Un fuerte abrazo



**Norberto Ortego Centeno**  
Coordinador de "Cuadernos de Autoinmunidad"

## Manifiesto de la AADEA sobre el artículo 47.2 de la Comisión de Reconstrucción Social y Económica de España tras la crisis sanitaria provocada por la Covid-19 en España, aprobado en el Congreso de los Diputados el pasado 22 de julio de 2020.

*47.2. Tomar medidas para financiación pública de formación continuada de los profesionales sanitarios a cargo de las administraciones públicas, y para investigación independiente, divulgación/educación sanitaria y patrocinio de actividades de asociaciones de pacientes. Se prohibirá financiación de estas actividades, directa o indirectamente, por la industria.*

La Formación Médica Continuada (FMC) como hasta ahora se ha venido desarrollando, con congresos y cursos presenciales donde docentes y discentes pueden interactuar en diferentes espacios y momentos del evento, es indispensable para una Sanidad Pública de calidad y garantiza la igualdad en todo el territorio nacional. Esta FMC repercute en primera y última instancia en el tratamiento del paciente.

Se ha prohibido la financiación de la FMC como hasta ahora la conocemos sin aportar alternativas que garanticen dicha formación imprescindible. Sería hartamente difícil que el Estado dispusiera de la cuantía económica necesaria para soportar y garantizar la Formación Médica Continuada presencial, que ya hemos señalado como necesaria para el desarrollo de la investigación. **Suspendiendo o prohibiendo este modo que garantiza la formación igualitaria sin exponer alternativas, peligrará la calidad del servicio Médico hacia los pacientes.**

El sueldo de los médicos españoles está por debajo de la media de los del resto de Europa. La Sanidad española se sustenta en gran parte por estos sueldos rasos y el sacrificio de sus médicos y resto de sanitarios. El sueldo actual de estos médicos NO es lo mínimamente suficiente como para extraer de ahí lo necesario para la FMC. Además, los facultativos sacrifican su tiempo libre para la formación e investigación, ya que el tiempo que les proporciona la Administración es nulo en muchos centros o mínimo en otros, cuando en otros países europeos dicha formación e investigación se incluyen en su totalidad como parte de la actividad laboral.

La inmensa mayoría de los médicos se mantienen fieles a los conocimientos científicos y no a la Industria, independientemente de si dicha Industria les facilita la formación o no. En Andalucía además existen objetivos de prescripción por genérico y otros que contrarregulan/ contraofertan la prescripción por marca comercial. Existe un código ético y marco legal contundente para impedir irregularidades en la praxis médica al respecto, sobre el que puede trabajarse más si cabe hasta hacerlo máximo y sin fisuras.

La AADEA se adhiere a los manifiestos presentados por la Federación de las Asociaciones Científico Médicas Españolas (FACME), y se ofrece como una asociación más para deliberar sobre un modelo de reconstrucción eficaz, eficiente y efectivo, pero sin perjudicar a ningún pilar básico de la Sanidad Española.

[http://facme.es/ \[...\] Dictamen-Comisión-Reconstrucción.pdf](http://facme.es/ [...] Dictamen-Comisión-Reconstrucción.pdf)

[http://facme.es/ \[...\] Análisis-propuestas-Grupo-de-Trabajo-de-Sanidad\\_Comisión-Reconstrucción.pdf](http://facme.es/ [...] Análisis-propuestas-Grupo-de-Trabajo-de-Sanidad_Comisión-Reconstrucción.pdf)

[http://facme.es/ \[...\] Dictamen-Comisión-Reconstrucción.pdf](http://facme.es/ [...] Dictamen-Comisión-Reconstrucción.pdf)

## REVISIÓN



Albert Selva O'Callaghan <sup>1</sup>

Cristina Peña Arce <sup>2</sup>

María Terrones Peinador <sup>1</sup>

Joanna Rita Marqués Soares <sup>1</sup>

Ernesto Trallero Araguás <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Enfermedades Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Vall d'Hebron. Barcelona. España.

<sup>2</sup> Hospital Universitario de Móstoles, Madrid. España.

<sup>3</sup> Unidad de Reumatología. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Vall d'Hebron. Barcelona. España.

# SÍNDROME POR ANTICUERPOS ANTISINTETASA

## INTRODUCCIÓN

El síndrome por anticuerpos antisintetasa se caracteriza por un conjunto de manifestaciones clínicas (signos y síntomas) preferentemente de la esfera musculoesquelética (miositis y artritis) y pulmonar (neumopatía intersticial). Se asocia con un biomarcador característico, que es la presencia de anticuerpos dirigidos contra moléculas citoplasmáticas con una fracción proteica (aminoácido) y otra de RNA, las tRNA-sintetasas que participan en el complejo mecanismo de síntesis proteica<sup>1, 2</sup>.

Fueron Nishikai y Reichlin en 1980<sup>3</sup>, los que primero identificaron la presencia de estos anticuerpos estableciendo una más que probable relevancia clínica, que unos años más tarde se confirmaría a partir de series clínicas que recogían pacientes con anticuerpos anti-Jo-1 (histidil-tRNA sintetasa)<sup>4</sup>, y que posteriormente expandiría el espectro inmunológico a otros anticuerpos antisintetasa como los anti-PL7 (treonil-tRNA sintetasa) o PL-12 (alanil-tRNA sintetasa)<sup>5</sup> (Nótese PL de *precipitation line*). Desde entonces hasta la actualidad se han descrito hasta 8 anticuerpos antisintetasa<sup>6</sup> (Tabla 1), siendo el aminoácido que va unido al RNA el factor que diferencia a uno de otro autoanticuerpo.

## CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN. CLASS PROJECT E IPAF. ¿DOS CARAS DE LA MISMA MONEDA?

La identificación o diagnóstico de un paciente con síndrome antisintetasa, si se conoce el cuadro, no es en general difícil. Las manifestaciones mayores, o al menos algunas de ellas, en el contexto clínico adecuado sugieren el diagnóstico. Un cuadro de poliartrosis seronegativa no filiada, un paciente que ingresa para estudio de un patrón intersticial pulmonar o la aparición de debilidad muscular manifiesta, son formas de presentación que sugieren la existencia de este síndrome. Algunas pistas, consideradas menores, pero de gran relevancia clínica como la presencia de “manos de mecánico” o dilataciones capilares en el lecho ungueal (Figuras 1 y 2) permiten afinar aún más el diagnóstico. Sin embargo, a día de hoy todavía no se han establecido criterios diagnósticos validados de este síndrome, lo que lleva en ocasiones a confusión. Así, bajo el término IPAF (*Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features*)<sup>7</sup>, se agrupan pacientes con neumopatía intersticial y fenómenos autoinmunes, que no llegan a cumplir criterios clasificatorios definitivos de otras enfermedades auto-

inmunes sistémicas. Quizás el concepto es válido e interesante, sin embargo, la mayoría de pacientes con síndrome antisintetasa podría incluirse en el grupo<sup>8</sup>, cuando es evidente que se trata desde el punto de vista clínico-inmunológico de una entidad propia. Recientemente las asociaciones americana y europea de reumatología (ACR/EULAR) han financiado un estudio

(CLASS study - *Classification Antisynthetase Syndrome*) con el fin de delimitar y establecer unos criterios diagnósticos que sean validos y permitan individualizar a estos pacientes. A la espera de los primeros resultados de este estudio, los criterios propuestos por Connors<sup>9</sup> y recogidos en la Tabla 2 se consideran una buena aproximación.

**Tabla 1. Anticuerpos antisintetasa descritos hasta la actualidad (prevalencia en MII %)**

Anti-Jo-1	Histidil-tRNA-sintetasa	20-30%
Anti-PL12	Alanil-tRNA sintetasa	2%-5%
Anti-PL7	Treonil-tRNA sintetasa	5%
Anti-OJ	Isoleucil-tRNA sintetasa	1%
Anti-EJ	Glicil-tRNA sintetasa	1%
Anti-KS	Asparaginil-tRNA sintetasa	1%
Anti-YRS/Tyr	Tirosil-tRNA sintetasa	1%
Anti-Zo	Fenilalanin-tRNA sintetasa	1%
¿?	...	...

MII: miopatía inflamatoria idiopática

**Tabla 2. Criterios diagnósticos propuestos para el síndrome antisintetasa<sup>9</sup>**

<b>Obligatorio</b>
Anticuerpos antisintetasa (cualquiera de ellos) positivo
<b>Más una o más de las siguientes manifestaciones</b>
Evidencia de miositis según los criterios de Bohan y Peter
Evidencia de neumopatía intersticial según criterios de la ATS
Evidencia de artritis según exploración física, hallazgos radiológicos o según relata el propio paciente
Fiebre persistente (no filiada)
Fenómeno de Raynaud
Manos de mecánico

ATS: American Thoracic Society

**Figura 1. Manos de “mecánico” (flecha), y pies del “excursionista” (“Hiker feet”) (flecha)**



**Figura 2. Dilataciones capilares periungueales (flecha)**



## ESPECTRO CLÍNICO. ¿MARCA EL ANTICUERPO ANTISINTETASA EL FENOTIPO CLÍNICO?

Cuando los clínicos analizamos las manifestaciones propias del síndrome antisintetasa hay al menos dos preguntas que debemos responder. La primera, cual es la secuencia temporal de aparición de las principales manifestaciones clínicas. La segunda, si la presencia de determinados anticuerpos antisintetasa se acompaña de algunas manifestaciones propias que permiten diferenciarlos del resto de pacientes diagnosticados de síndrome antisintetasa. Vamos a intentar responderlas desde los estudios hasta ahora publicados.

Cohortes amplias de pacientes establecen diferentes frecuencias en relación a lo que podríamos considerar manifestaciones mayores que incluyen artritis, neumopatía intersticial y miositis. En un estudio sobre 148 pacientes con anticuerpos anti-Jo1 realizado en España por el grupo GEAS<sup>10</sup>, al inicio de la enfermedad, una cuarta parte presentaba miositis como única manifestación, un tercio afectación pulmonar intersticial, una quinta parte afectación articular en forma de poliartrosis, y finalmente en el resto coexistían la miopatía y la afectación pulmonar. Sin embargo, durante el seguimiento hasta 2/3 de los pacientes presentaron miositis y neumopatía intersticial (Figura 3).

Otro estudio<sup>11</sup>, llevado a cabo en distintos países de Europa y América, (AENEAS *collaborative study group*) establece una asociación entre el momento de aparición de la artritis y el patrón de afectación articular. Cuando aparece desde el inicio lo hace en forma de poliartrosis, pudiendo confundirse con una artritis reumatoide y cuando lo hace a lo largo del tiempo, o en el transcurso de la enfermedad, se expresa como una

oligoartritis asimétrica. Una vez más el factor tiempo se revela vital en la interpretación de las manifestaciones clínicas en los pacientes que padecen este síndrome.

El resto de manifestaciones clínicas propias de esta entidad puede también aparecer en distintas fases del curso clínico adquiriendo mayor o menor protagonismo. Así, un paciente con fenómeno de Raynaud, disfagia y alteraciones capilaroscópicas con anticuerpos anti-PL12, aun en ausencia de manifestaciones clásicas como artritis, miositis o neumopatía intersticial podría considerarse un síndrome antisintetasa. De igual manera un sujeto con síndrome febril prolongado y manos de mecánico (ver criterios diagnósticos propuestos, que no validados en Tabla 2). Es de esperar que el estudio CLASS (*Classification Antisynthetase Syndrome*) actualmente en curso, contribuya a delimitar más y mejor el espectro clínico de estos pacientes.

Por otra parte, parece que tiene sentido establecer una diferenciación entre las manifestaciones clínicas en función del anticuerpo antisintetasa, al menos entre los anti-Jo-1 (los más frecuentes) y el resto, clasificados globalmente como no-Jo-1, que incluyen preferentemente los anti-PL12 y anti-PL7 por frecuencia. En el primer grupo (anti-Jo1) la afectación intersticial se acompaña con frecuencia de miositis, mientras en el segundo grupo (no-Jo1) la frecuencia de miositis es menor y la manifestación predominante parece ser la afectación intersticial pulmonar, lo que en algún estudio se asocia a una disminución de la supervivencia en estos sujetos<sup>12-14</sup>. Inicialmente se pensó que los pacientes positivos para anti-PL7 tenían una mayor afectación pericárdica, pero el análisis de un mayor número de sujetos, demostró que esta asociación era probablemente espuria<sup>15</sup>. Lo más probable es que tratándose de un síndrome, las diferentes manifestaciones puedan aparecer en uno u otro momento, siendo muy difícil establecer asociaciones específicas de uno u otro signo o síntoma en un caso particular<sup>16</sup>. Sin embargo, si parecen existir algunos factores clínicos, inmunológicos o radiológicos que pueden considerarse marcadores pronósticos<sup>17,18</sup>, y que se recogen en la Tabla 3.

Otros estudios publicados, principalmente series de casos, no parecen encontrar diferencias significativas en relación a los anticuerpos antisintetasa menos frecuentes como EJ, OJ, Zo, o KS<sup>19-23</sup>.

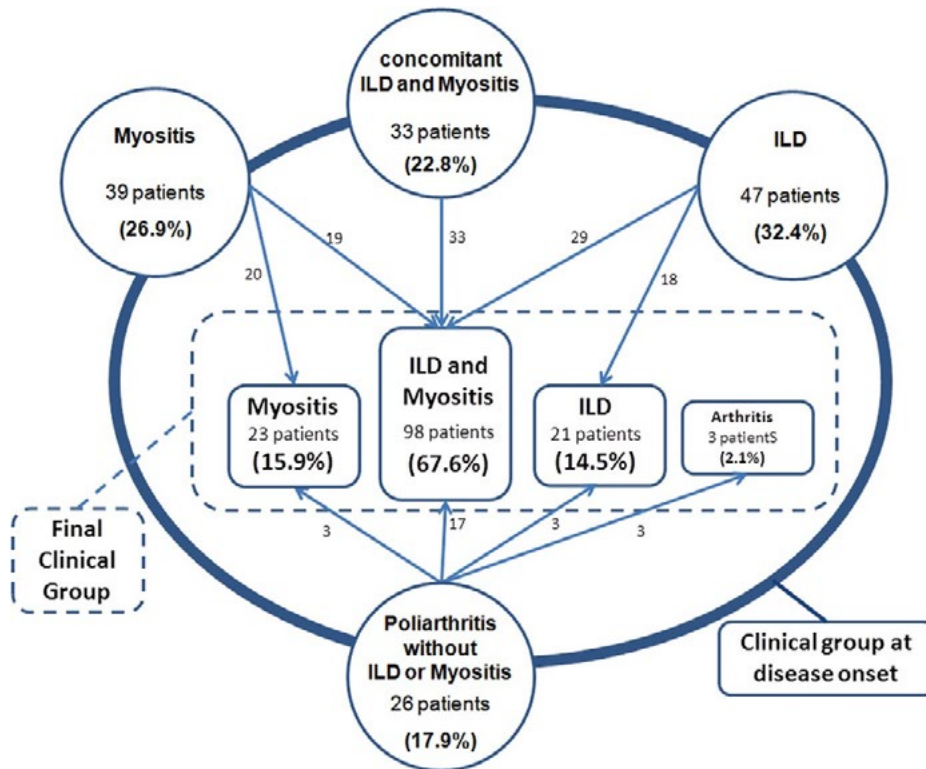
En general, la presentación clínica es subaguda, presentando un curso clínico estable durante al menos una década, a partir de entonces algunos pacientes se deterioran precisando terapia de soporte ventilatorio, oxigenoterapia o trasplante pulmonar<sup>10</sup>. Algunos fallecen. Sin embargo, y aun no siendo lo más frecuente la forma aguda de presentación existe y hay que tenerla presente<sup>24</sup>. La hipertensión pulmonar se ha descrito en un 7% de paciente si bien en general relacionado con la presencia de un patrón intersticial grave, sin poder descartar la presencia de un factor vascular propio en ocasiones o en el contexto de una tromboembolia pulmonar, no infrecuente en estos pacientes<sup>25, 26</sup>. Ante un empeoramiento de la disnea en un paciente en el que

la progresión de su neumopatía no parezca evidente, la practica de una angioTC y/o de un ecocardiograma puede ser de utilidad para desenmascarar la presencia de una hipertensión pulmonar acompañante de la causa que sea. Su presencia ensombrece el pronóstico de estos pacientes<sup>27</sup>.

Existe una cierta controversia en relación a la asociación entre este síndrome y la presencia de cáncer. Así como en los pacientes con dermatomiositis, amiopática o no, estudios epidemiológicos y de base poblacional establecen una asociación indiscutible entre ambos procesos<sup>28</sup>, no existen hasta la fecha es-

tudios similares centrados en el síndrome antisintetasa. Ciertamente que algunas series de casos o análisis en cohortes de pacientes con miositis parecen encontrar una asociación entre cáncer y síndrome antisintetasa en casos o series cortas<sup>29, 30</sup>, pero no una frecuencia mayor de la observada en pacientes de igual sexo y edad en la población estudiada<sup>10, 12, 13</sup>. Es difícil por tanto establecer que el síndrome antisintetasa pueda considerarse una manifestación paraneoplásica, quedando a día de hoy a criterio del clínico responsable la decisión de realizar un despistaje sistemático de cáncer en estos casos.

**Figura 3. Evolución temporal de las principales manifestaciones del síndrome en pacientes con anticuerpos anti-Jo-1<sup>10</sup>**



**Tabla 3. Factores de mal pronóstico pulmonar en pacientes con síndrome antisintetasa<sup>18</sup>**

Patrón radiológico (NINE mejor pronóstico que NIU)
Bronquiectasias de tracción en lóbulo medio (mal pronóstico)
Edad > 55 años y sexo masculino (mal pronóstico)
Perfil de autoanticuerpos (no anti-Jo-1 peor pronóstico que anti-Jo-1, coexistencia de Ro52 peor pronóstico)
Debilidad muscular
Fiebre y linfocitopenia CD3+CD4+ al diagnóstico

NINE: neumonía intersticial no específica; NIU: neumonía intersticial usual.



## ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

La etiopatogenia y fisiopatología del síndrome antisintetasa es poco conocida<sup>31</sup>. Una de las hipótesis más atractivas y lógicas, implica la modificación de antígenos del epitelio alveolar (i.e. histidil-tRNA-sintetasa) a partir de infecciones víricas o exposición a agentes ambientales diversos<sup>15, 32-37</sup>. Esta modificación antigénica generaría una activación de la inmunidad innata y adaptativa en el contexto de una cierta predisposición genética (HLA-DRB1\*03; HLA 8.1)<sup>34, 38, 39</sup> y la producción de autoanticuerpos antisintetasa específicos que actuarían en forma de reacción cruzada frente a antígenos ubicados en otros órganos de la economía (i.e. músculo). Según esta teoría, el insulto inicial en la mayoría de los pacientes radicaría en el pulmón. Aunque se han descrito polimorfismos genéticos en el gen *MUC5B* que codifica para la mucina 5B, principal constituyente mucoso en el epitelio respiratorio, responsables al menos en parte de la fibrosis pulmonar idiopática, alveolitis alérgicas o fibrosis asociada a artritis reumatoide, su implicación en la patología intersticial del síndrome antisintetasa no ha podido ser confirmada<sup>40</sup>.

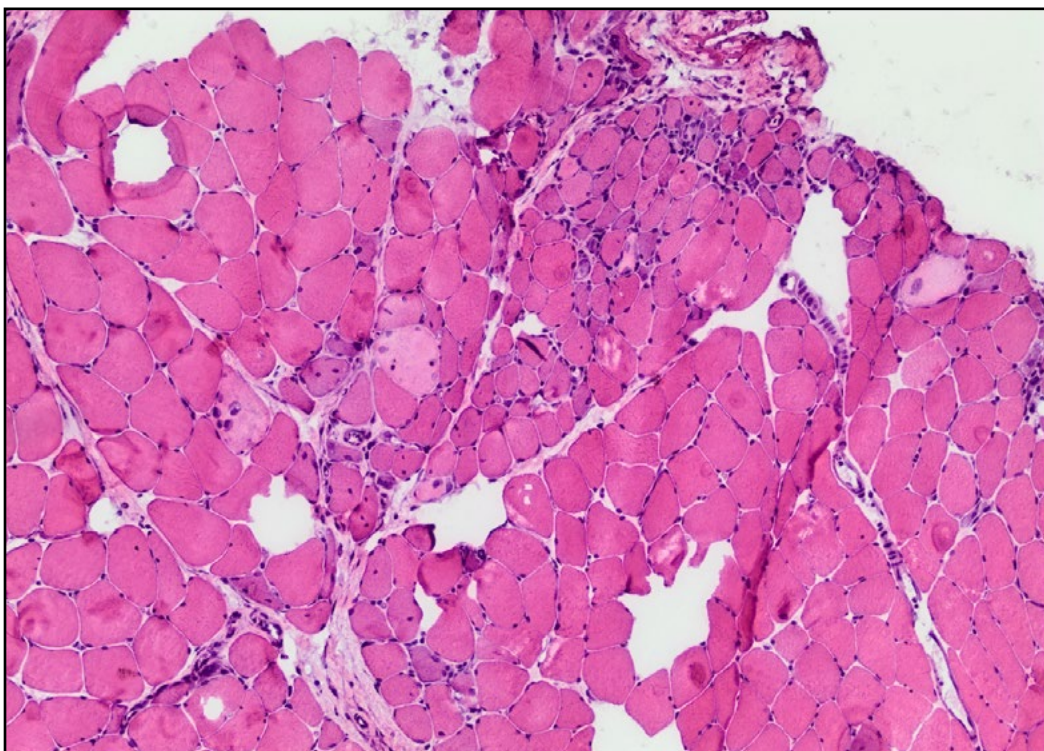
Lo que sí parece confirmarse en base a estudios histológicos en la biopsia muscular, es que el síndrome antisintetasa se puede considerar una entidad propia. La presencia de inclusiones actínicas nucleares en el tejido muscular de estos pacientes al estudio de microscopía

electrónica y la coexistencia de atrofia y necrosis perifascicular parecen ser hallazgos que individualizan esta entidad desde el punto de vista patológico<sup>41, 42</sup> (Fig. 4). Tanto es así, que actualmente la tendencia es a no aceptar los términos de “dermatomiositis con anticuerpos anti-Jo-1” sino que se aconseja hablar de “síndrome antisintetasa con lesiones similares a las de la dermatomiositis”<sup>43</sup>. Más allá de la diferencia semántica de ambos conceptos, la idea es traducir que tanto desde el punto de vista clínico como de su etiopatogenia se trata de una entidad distinta y así hay que considerarla.

## EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Existen algunas exploraciones complementarias que nos ayudan en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes. Entre las más importantes y utilizadas en relación a la afectación intersticial pulmonar, el funcionamiento respiratorio y las pruebas de imagen como la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR), son imprescindibles<sup>44, 45</sup>. Entre las primeras, los valores de capacidad vital forzada (CVF) en porcentaje o valor absoluto constituyen un buen parámetro, fiable, para

**Figura 4. Biopsia muscular que muestra la característica atrofia y necrosis perifascicular propia de los pacientes con síndrome antisintetasa**



Fuente: Prof. Josep María Grau Junyent, Grup de Recerca Muscular, IDIBAPS, Hospital Clinic, Barcelona, España.

establecer la evolución de estos pacientes a lo largo del tiempo. Se considera que cambios de un 10% tienen repercusión sobre la mortalidad de los pacientes. La difusión de CO (DLCO) parece ser un parámetro más preciso, pero tiene el inconveniente de presentar una gran variabilidad de una determinación a otra, lo que en ocasiones le hace perder una cierta fiabilidad. La TACAR es una prueba de imagen imprescindible en el diagnóstico de estos pacientes, permitiendo en ocasiones incluso sugerir el patrón patológico pulmonar sea neumopatía intersticial usual (NIU), neumopatía intersticial no específica (NINE) que suele ser la más frecuente, o neumopatía organizativa criptogénica (NOC), anteriormente conocida como bronquiolitis obliterativa con neumonía organizativa (BONO). Sin embargo, no se recomienda su repetición secuencial en el tiempo por el riesgo de una mayor exposición a radiaciones ionizantes. Solo en determinadas situaciones, como la sospecha de una neoplasia asociada o una infección intercurrente, o la progresión no esperada de la enfermedad pulmonar podría estar justificado repetir la TACAR. Este concepto aplica también a la práctica de procedimientos invasivos como la fibrobroncoscopia y técnicas derivadas (biopsia bronquial, lavado bronquiolo alveolar). La utilización de técnicas de imagen como la ecografía torácica y la detección de imágenes características como el “cometa pulmonar” o la “irregularidad pleural” se ha postulado como una alternativa<sup>46,47</sup> si bien no ha acabado de introducirse en la práctica clínica.

La videocapilaroscopia, técnica no invasiva, útil para visualizar los capilares del lecho ungueal, podría ser de interés en la evaluación y seguimiento de estos pacientes. La presencia de fenómeno de Raynaud, no infrecuente en estos pacientes, avala la posible utilidad de esta técnica. No obstante, los resultados de un amplio estudio multicéntrico, no parece conceder un papel relevante a esta exploración, al no detectarse una correlación significativa entre los hallazgos capilaroscópicos y el fenómeno de Raynaud<sup>48</sup>.

En cuanto al perfil inmunológico de estos pacientes, merece la pena resaltar que es frecuente la presencia de anticuerpos anti-Ro/Ro52 (complejo Jo-Ro) que en ocasiones puede sugerir un peor pronóstico de la función respiratoria<sup>49</sup>, e incluso la presencia de anticuerpos anti-péptido citrulinado, implicando el tabaco y la citrulinación de las proteínas (paso de arginina a citrulina) como mecanismos involucrados en la etiopatogenia del proceso, de forma similar a como ocurre en pacientes con artritis reumatoide<sup>11, 50</sup>.

## ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

El tratamiento de los pacientes con síndrome por anticuerpos antisintetasa, es en general órgano dependiente<sup>51</sup>. Si bien la mayoría de las manifestaciones

menores como la fiebre o las “manos de mecánico” se controlan con la administración de glucocorticoides a diferentes dosis o mediante tratamiento tóxico, cabe realizar un enfoque más preciso cuando nos referimos a órganos vitales como el pulmón o a manifestaciones consideradas mayores como la miositis o la artritis. La afectación pulmonar es la que en principio marca el pronóstico, y la estrategia terapéutica pasa por iniciar tratamiento con glucocorticoides a dosis de 1 mg/kg/día durante al menos 3-4 semanas para posteriormente iniciar una pauta descendente a lo largo de los próximos meses en aquellos pacientes con una afectación pulmonar de > 10% en la TACAR, disminución de la CVF por debajo del 70% o que hayan empeorado > 10%; en general se considera buena práctica clínica añadir al tratamiento un fármaco inmunodepresor. En nuestra experiencia, en pacientes jóvenes y sin factores de riesgo vascular como hipertensión arterial o diabetes la administración de inhibidores de la calcineurina son los fármacos de elección<sup>52</sup>. Otros inmunodepresores como la azatioprina (previa determinación del polimorfismo de la tiopurin-metil-transferasa) o el micofenolato de mofetilo, pueden ser también de opciones terapéuticas de interés<sup>53</sup>. El metotrexate, fármaco de probada eficacia en el tratamiento de las artritis en estos pacientes, queda relegado a un segundo plano cuando existe afectación pulmonar intersticial por su posible toxicidad pulmonar<sup>54</sup>. La leflunomida (10-20 mg/d) o el rituximab pueden ser útiles para el control de la afectación articular inflamatoria en estos pacientes. En 2013 se realizó un estudio de asignación aleatoria en pacientes con miositis refractaria que comparaba durante una fase del estudio la administración de rituximab con la administración de placebo, no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos<sup>55</sup>. Sin embargo, un subestudio posterior pareció dar ventaja a aquellos pacientes con síndrome antisintetasa<sup>56</sup>. En definitiva, existen numerosos estudios observacionales que confieren un papel a este fármaco biológico en el tratamiento de pacientes con el síndrome<sup>57-59</sup>.

El control de la miositis, expresada clínicamente como debilidad muscular y elevación de las creatininas se suele conseguir mediante la utilización de la combinación de glucocorticoides e inmunodepresores tal y como se ha comentado más arriba, si bien la administración de inmunoglobulinas e.v. (0,4 gr/kg/día x 5 días) es un tratamiento coadyuvante inestimable para el control de esta manifestación clínica, no así tanto en lo que hace referencia a la afectación intersticial pulmonar<sup>60</sup>.

La evitación de la exposición a la inhalación de partículas orgánicas o inorgánicas en el ámbito laboral o en el entorno próximo del paciente deberá llevarse a cabo en el caso de que se tenga constancia de una exposición de este tipo.

Las diferentes estrategias terapéuticas<sup>61</sup> se recogen en el Algoritmo 1.

Algoritmo 1. Estrategias terapéuticas en el síndrome por anticuerpos antisintetasa.

ARTRITIS	MIOSITIS	ENFERMEDAD INTERSTICIAL PULMONAR			
<i>Tratamiento</i>	<i>Tratamiento</i>	Escenario 1	Escenario 2	Escenario 3	Escenario 4
<b>1ª elección</b>	<b>1ª elección</b>	<i>Exploraciones complementarias</i>			
GC + MTX	GC + ICN + IGIV	TACAR < 10% de afectación	CVF < 70% o descenso del 10% de CVF respecto a control previo	CVF < 50%	NIRP
<i>Alternativas</i>	<i>Alternativas</i>	CVF > 70%			
LFN, RTX	MFM, AZA, MTX	<i>Sintomatología</i>			
	<b>Si refractariedad</b>	Asintomático (no disnea)	Disnea de esfuerzo Desaturación moderada al esfuerzo	↑↑ Disnea Oxigenoterapia	↑↑ Disnea Oxigenoterapia
	+ RTX	<i>Tratamiento</i>			
		No tratamiento (control 3-6m)	<b>1ª elección</b>	<b>1ª elección</b>	<b>1ª elección</b>
			GC + ICN	GC + ICN	GC + ICN
			<i>Alternativas</i>	<i>Alternativas</i>	<i>Alternativas</i>
			MFM, AZA	MFM, AZA	MFM, AZA
			<b>Si progresión</b>	<b>Si progresión</b>	
			+ RTX	1 + RTX	
				2	PMX-HP, PMF, UCI, IOT, ECMO
				3	TP

## PUNTOS CLAVE

- Aun no existiendo criterios diagnósticos validados, la presencia de manifestaciones clínicas características (artritis, miositis y neumonitis intersticial) deben orientar al clínico al diagnóstico correcto.
- Las diferentes manifestaciones clínicas pueden aparecer siguiendo una secuencia temporal a lo largo de la evolución del síndrome.
- En la mayoría de los casos el comportamiento clínico tras tratamiento inmunodepresor es hacia la cronicidad, presentando complicaciones o mal pronóstico algunos casos tras una década de seguimiento.
- El tratamiento en los pacientes con síndrome anti-sintetasa es en general órgano dependiente.

## TRATAMIENTO

- Estudios epidemiológicos sobre exposición a sustancias ambientales como factor etiopatogénico del síndrome.
- Cuantificación de la afectación parenquimatosa en la TACAR como parámetro pronóstico a valorar en ensayos clínicos
- Validación de criterios diagnósticos (CLASS Project).
- Ensayos clínicos con fármacos inmunodepresores y antifibróticos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol.* 2018; 17:816-828.
2. Riveiro-Barciela M, Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A. A 79-year-old man with dyspnea, dysphagia, and weakness. *Chest.* 2012; 142:252-255.
3. Nishikai M, Reichlin. Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis. Characterization of the Jo-1 antibody system. *Arthritis Rheum.* 1980; 23:881-8.
4. Hochberg MC, Feldman D, Stevens MB, Arnett FC, Reichlin M. Antibody to Jo-1 in polymyositis/dermatomyositis: association with interstitial pulmonary disease. *J Rheumatol.* 1984; 11:663-665.
5. Marguerie C, Bunn CC, Beynon HL, Bernstein RM, Hughes JM, So AK, et al. Polymyositis, pulmonary fibrosis and autoantibodies to aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Q J Med.* 1990; 77:1019-38
6. Labirua-Iturburu A, Trallero-Araguás E, Selva-O'Callaghan A. Anti-synthetase syndrome. *Med Clin (Barc).* 2011; 137:77-83.
7. Scirè CA, Gonzalez-Gay MA, Selva-O'Callaghan A, Cavagna L. Clinical spectrum time course of interstitial pneumonia with autoimmune features in patients positive for antisynthetase antibodies. *Respir Med.* 2017; 132:265-266.
8. Wilfong EM, Lentz RJ, Guttentag A, et al. Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features: An Emerging Challenge at the Intersection of Rheumatology and Pulmonology. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70:1901-1913.
9. Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest.* 2010; 138:1464-1474.
10. Trallero-Araguás E, Grau-Junyent JM, Labirua-Iturburu A, et al. Clinical manifestations and long-term outcome of anti-Jo1 antisynthetase patients in a large cohort of Spanish patients from the GEAS-IIM group. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 46:225-231.
11. González-Gay MA, Montecucco C, Selva-O'Callaghan A, et al. Timing of onset affects arthritis presentation pattern in antisynthetase syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2018; 36:44-49.
12. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Huapaya JA, et al. A longitudinal cohort study of the antisynthetase syndrome: increased severity of interstitial lung disease in black patients and patients with anti-PL7 and anti-PL12 autoantibodies. *Rheumatology.* 2017; 56:999-1007.
13. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. *Autoimmun Rev.* 2012; 12:210-217.
14. Aggarwal R, Cassidy E, Fertig N, et al. Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73:227-232.
15. Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Vincze M, et al. Anti-PL-7 (anti-threonyl-tRNA synthetase) antisynthetase syndrome: clinical manifestations in a series of patients from a European multicenter study (EUMYONET) and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2012; 91:206-211.
16. Cavagna L, Trallero-Araguás E, Meloni F, et al. Influence of Antisynthetase Antibodies Specificities on Antisynthetase Syndrome Clinical Spectrum Time Course. *J Clin Med.* 2019; 8:2013.
17. Yamakawa H, Hagiwara E, Kitamura H, et al. Predictive factors for the long-term deterioration of pulmonary function in interstitial lung disease associated with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies. *Respiration.* 2018; 96:210-221.
18. Gasparotto M, Gatto M, Saccon F, Ghirardello A, Iaccarino L, Doria A. Pulmonary involvement in antisynthetase syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2019; 31:603-610.
19. Liu Y, Liu X, Xie M, et al. Clinical characteristics of patients with anti-EJ antisynthetase syndrome associated interstitial lung disease and literature review. *Respir Med.* 2020; 165:105920.
20. Sasano H, Hagiwara E, Kitamura H, et al. Long-term clinical course of anti-glycyl tRNA synthetase (anti-EJ) antibody-related interstitial lung disease pathologically proven by surgical lung biopsy. *BMC Pulm Med.* 2016; 16:168.
21. Aiko N, Yamakawa H, Iwasawa T, et al. Clinical, radiological, and pathological features of anti-asparaginyl tRNA synthetase antibody-related interstitial lung disease. *Respir Investig.* 2020; 58:196-203.
22. Tansley SL, Betteridge Z, Lu H, et al. The myositis clinical phenotype associated with anti-Zo autoantibodies: a case series of nine UK patients [published online ahead of print, 2019 Oct 26]. *Rheumatology (Oxford).* 2019; kez504.
23. Sato S, Kuwana M, Hirakata M. Clinical characteristics of Japanese patients with anti-OJ (anti-isoleucyl-tRNA synthetase) autoantibodies. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46:842-845.
24. Tillie-Leblond I, Wislez M, Valeyre D, et al. Interstitial lung disease and anti-Jo-1 antibodies: difference between acute and gradual onset. *Thorax.* 2008; 63:53-59.
25. Selva-O'Callaghan A, Fernández-Luque A, Martínez-Gómez X, Labirua-Iturburu A, Vilardell-Tarrés M. Venous thromboembolism in patients with dermatomyositis and polymyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29:846-849.
26. Carruthers EC, Choi HK, Sayre EC, Aviña-Zubieta JA. Risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in individuals with polymyositis and dermatomyositis: a general population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75:110-116.
27. Hervier B, Meyer A, Dieval C, et al. Pulmonary hypertension in antisynthetase syndrome: prevalence, aetiology and survival. *Eur Respir J.* 2013; 42:1271-1282.
28. Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguás E. Myositis and Cancer. In: Graus F, Editor-in-Chief. *MedLink Neurology.* San Diego: MedLink Corporation. Available at [www.medlink.com](http://www.medlink.com). Last updated: [September 9, 2019].
29. Brandy-García A, Mozo-Avellaneda L, Olivé A. Association antisynthetase syndrome and cancer [published online ahead of print, 2019 Jul 19]. *Med Clin (Barc).* 2019; S0025-7753(19)30418-X. doi: 10.1016/j.medcli.2019.04.039.
30. Castañeda-Pomeda M, Prieto-González S, Grau JM. Antisynthetase syndrome and malignancy: our experience. *J Clin Rheumatol.* 2011; 17:458.
31. Gallay L, Gayed C, Hervier B. Antisynthetase syndrome pathogenesis: knowledge and uncertainties. *Curr Opin*

- Rheumatol. 2018; 30:664-673.
32. Selva-O'Callaghan A, Labirua-Iturburu A, Pinal-Fernandez I. Antisynthetase antibodies in World Trade Center rescue and recovery workers with inflammatory myositis: comment on the article by Webber et al. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67:2791.
  33. Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Zock JP, Orriols R, Martínez-Gómez X, Vilardell-Tarrés M. Occupational exposure in patients with the antisynthetase syndrome. *Clin Rheumatol.* 2014; 33:221-225.
  34. Chinoy H, Adimulam S, Marriage F, et al. Interaction of HLA-DRB1\*03 and smoking for the development of anti-Jo-1 antibodies in adult idiopathic inflammatory myopathies: a European-wide case study. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71:961-965.
  35. Kawano-Dourado L, Costa AN, Carvalho CR, Kairalla RA. Environmental triggers of autoimmunity in anti-synthetase syndrome: the lungs under the spot light. *Clin Exp Rheumatol.* 2013; 31:950-953.
  36. Lundberg IE, Gruntman C. Developments in the scientific and clinical understanding of inflammatory myopathies. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10:220.
  37. Levine SM, Raben N, Xie D, et al. Novel conformation of histidyl-transfer RNA synthetase in the lung: the target tissue in Jo-1 autoantibody-associated myositis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56:2729-2739.
  38. Miller FW, Chen W, O'Hanlon TP, et al. Genome-wide association study identifies HLA 8.1 ancestral haplotype alleles as major genetic risk factors for myositis phenotypes. *Genes Immun.* 2015; 16:470-480.
  39. Rothwell S, Chinoy H, Lamb JA, et al. Focused HLA analysis in Caucasians with myositis identifies significant associations with autoantibody subgroups. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78:996-1002.
  40. López-Mejías R, Remuzgo-Martínez S, Genre F, et al. Influence of MUC5B gene on antisynthetase syndrome. *Sci Rep.* 2020; 10:1415.
  41. Noguchi E, Uruha A, Suzuki S, et al. Skeletal Muscle Involvement in Antisynthetase Syndrome. *JAMA Neurol.* 2017; 74:992-999.
  42. Stenzel W, Preuße C, Allenbach Y, et al. Nuclear actin aggregation is a hallmark of anti-synthetase syndrome-induced dysimmune myopathy. *Neurology.* 2015;84(13):1346-1354.
  43. Mammen AL, Allenbach Y, Stenzel W, Benveniste O; ENMC 239th Workshop Study Group. 239th ENMC International Workshop: Classification of dermatomyositis, Amsterdam, the Netherlands, 14-16 December 2018. *Neuromuscul Disord.* 2020; 30:70-92.
  44. Waseda Y, Johkoh T, Egashira R, et al. Antisynthetase syndrome: pulmonary computed tomography findings of adult patients with antibodies to aminoacyl-tRNA synthetases. *Eur J Radiol* 2016; 85:1421-1426.
  45. Andersson H, Aaløkken TM, Günther A, et al. Pulmonary involvement in the antisynthetase syndrome: a comparative cross-sectional study. *J Rheumatol* 2016; 43:1107-1113.
  46. Pinal Fernández I, Pallisa-Núñez E, Selva-O'Callaghan A, Castella-Fierro E, Martínez-Gómez X, Vilardell-Tarrés M. Correlation of ultrasound B-lines with high-resolution computed tomography in antisynthetase syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32:404-407.
  47. Pinal-Fernandez I, Pallisa-Nuñez E, Selva-O'Callaghan A, et al. Pleural irregularity, a new ultrasound sign for the study of interstitial lung disease in systemic sclerosis and antisynthetase syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(4 Suppl 91): S136-S141.
  48. Sebastiani M, Triantafyllias K, Manfredi A, et al. Nailfold Capillaroscopy Characteristics of Antisynthetase Syndrome and Possible Clinical Associations: Results of a Multicenter International Study. *J Rheumatol.* 2019; 46:279-284.
  49. La Corte R, Lo Monaco A, Locaputo A, et al. In patients with antisynthetase syndrome the occurrence of anti-Ro/SSA antibodies causes a more severe interstitial lung disease. *Autoimmunity* 2006; 39:249-253.
  50. Meyer A, Lefevre G, Bierry G, et al. In antisynthetase syndrome, ACPA are associated with severe and erosive arthritis: an overlapping rheumatoid arthritis and antisynthetase syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2015;94: e523.
  51. Marco JL, Collins BF. Clinical manifestations and treatment of antisynthetase syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;101503.
  52. Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Martínez-Gómez X, Trallero-Araguás E, Labrador-Horrillo M, Vilardell-Tarrés M. Calcineurin inhibitors in a cohort of patients with antisynthetase-associated interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2013; 31:436-439.
  53. Huapaya JA, Silhan L, Pinal-Fernandez I, et al. Long-Term Treatment with Azathioprine and Mycophenolate Mofetil for Myositis-Related Interstitial Lung Disease. *Chest.* 2019; 156:896-906.
  54. Casal-Dominguez M, Pinal-Fernandez I, Huapaya J, et al. Efficacy and adverse effects of methotrexate compared with azathioprine in the antisynthetase syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2019; 37:858-861.
  55. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum.* 2013; 65:314-324.
  56. Aggarwal R, Bandos A, Reed AM, et al. Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66:740-749.
  57. Lepri G, Avouac J, Airò P, et al. Effects of rituximab in connective tissue disorders related interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34 Suppl 100:181-185.
  58. Andersson H, Sem M, Lund MB, et al. Long-term experience with rituximab in anti-synthetase syndrome-related interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford).* 2015; 54:1420-1428.
  59. Leclair V, Galindo-Feria AS, Dastmalchi M, Holmqvist M, Lundberg IE. Efficacy and safety of rituximab in anti-synthetase antibody positive and negative subjects with idiopathic inflammatory myopathy: a registry-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2019; 58:1214-1220.
  60. Huapaya JA, Hallowell R, Silhan L, Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Johnson C, et al. Long-term treatment with human immunoglobulin for antisynthetase syndrome-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2019; 154:6-11.
  61. Doyle TJ, Dellaripa PF. Management Considerations: Interstitial Lung Disease. In: *Managing Myositis. A Practical Guide.* Aggarwal R and Oddis CV (Eds.) Springer. 2020.

## REVISIÓN



José Hernández Rodríguez

Unidad de Vasculitis y Unidad Clínica de Enfermedades Autoinflamatorias,  
Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic de Barcelona,  
Universidad de Barcelona, Barcelona.

# ASPECTOS A CONOCER EN EL PROCESO DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS MONOGÉNICAS EN PACIENTES ADULTOS

## DEFINICIÓN E HISTORIA RECIENTE DE LAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

Las enfermedades autoinflamatorias son un grupo de síndromes clínicos que se presentan principalmente con episodios recurrentes o persistentes de fiebre y otras manifestaciones sistémicas y organoespecíficas variadas, además de una elevación de los marcadores inflamatorios. Se originan por una alteración del sistema inmune innato, sin que participen autoanticuerpos o de autorreactividad de linfocitos T o B. Dada su escasa prevalencia, todas ellas se engloban dentro de las denominadas enfermedades minoritarias o raras.

El término “enfermedad autoinflamatoria” se utiliza desde el año 1999, después que se descubrieran los genes *MEFV*, causante de la fiebre mediterránea familiar (FMF), *TNFRSF1A*, responsable del síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS o *TNF receptor associated periodic syndrome*) y *MVK*, asociado al síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica (HIDS o *hyper-immunoglobulin D syndrome*). Posteriormente se identificó el gen *NLRP3* o *CIAS1* como el causante de los síndromes autoinflamatorios asociados a criopirina (CAPS o *cryopyrin associated autoinflammatory syndromes*).

En 2002 se descubrió el inflamasoma NLRP3 como el mecanismo principal causante de estos síndromes y de otras enfermedades autoinflamatorias mediadas por interleucina (IL)-1, también conocidas como inflamomasopatías. El inflamasoma es un complejo proteico citoplasmático formado por moléculas (como la las proteínas pirina y criopirina) que participan en la cascada inflamatoria mediante la activación de la caspasa-1, que a su vez activa las formas inactivas de IL-1 $\beta$  e IL-18, con lo que se aumenta la producción y liberación de citocinas proinflamatorias activas al torrente sanguíneo. Este funcionamiento tiene lugar de manera fisiológica en respuesta a agentes microbianos exógenos y a moléculas endógenas de estrés. En los CAPS y otras inflamomasopatías se produce una activación anómala del inflamasoma de criopirina que conduce igualmente a la activación de la caspasa-1 y a un aumento descontrolado de IL-1 $\beta$  activa, lo que acaba produciendo una respuesta inflamatoria exagerada de forma patológica.

Desde la identificación en 1997 del primer gen (*MEFV*) implicado en una enfermedad autoinflamatoria (la FMF), de forma casi exponencial se han descubierto nuevos genes causantes de nuevas enfermedades autoinflamatorias, de las que también se ha llegado a la caracterización clínica y genética. Además, se han identificado nuevas vías etiopatogénicas que comportan mecanismos autoinflamatorios diferentes, como las del factor de transcripción NF- $\kappa$ B, la ubiquitina y la del interferón.

## CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

Según su origen, las enfermedades autoinflamatorias se pueden dividir en:

- **Enfermedades autoinflamatorias monogénicas:** son aquellas causadas por mutaciones en genes que codifican proteínas implicadas en vías inflamatorias, cuya alteración conduce a una respuesta inflamatoria sistémica exagerada por la producción descontrolada de citocinas proinflamatorias, como la IL-1 $\beta$ , en el caso de las inflamomasopatías. La mayoría son heredadas y sigue un patrón de herencia mendeliana dominante o recesiva, aunque algunas enfermedades se han descrito asociadas a mutaciones de nueva aparición o *de novo*.
- **Enfermedades autoinflamatorias poligénicas o multifactoriales:** son enfermedades con una base autoinflamatoria pero de las que todavía se desconocen las causas genéticas u otros factores involucrados en su patogenia. Algunas de ellas aparentemente están mediadas por la IL-1, ya que responden a su bloqueo específico. Entre éstas se encuentran el síndrome de fiebre periódica con estomatitis aftosa, faringitis y adenitis laterocervical (*periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis* o síndrome PFAPA), el síndrome de Schnitzler, la enfermedad de Behçet, la enfermedad de Crohn, la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, la enfermedad de Still del adulto y la gota, entre otras.
- **Enfermedades autoinflamatorias indiferenciadas** (también conocidas como indefinidas o inclasificables): corresponden a aquellos cuadros o síndromes clínicos que cursan con fiebre recurrente o persistente, normalmente junto a otras manifestaciones inflamatorias, en los que se han descartado las causas infecciosas, neoplásicas y autoinmunes, y el estudio genético de las enfermedades autoinflamatorias monogénicas es negativo o no concluyente (p.ej. presencia de variantes genéticas benignas o de penetrancia incompleta, no asociadas con la expresión clínica). Además, suelen responder a fármacos utilizados en las enfermedades monogénicas, como la colchicina, dosis altas de glucocorticoides y/o agentes anti-IL-1, como anakinra.

A modo de ejemplo de experiencia en vida real, en un estudio de pacientes atendidos en un centro especializado de adultos, de aquellos individuos en los que se realizó un estudio genético por sospecha inicial de una enfermedad autoinflamatoria, solamente un 19% se pudo diagnosticar de una enfermedad monogénica (porcentaje similar al comunicado en otros centros de adultos y en centros pediátricos de referencia). Los casos diagnosticados de enfermedades autoinflamatorias poligénicas e indiferenciadas, representaron el 12-15% y el 12-22% de los casos atendidos, respectivamente. En casi la mitad de los pacientes se llegó a un diagnóstico alternativo que no incluía ninguna enfermedad autoinflamatoria.

## ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS MONOGENICAS

### Epidemiología y entidades más frecuentes

Aunque su epidemiología global es poco conocida, su rareza hace que las enfermedades autoinflamatorias monogénicas sean consideradas minoritarias. Con diferencia, la más frecuente es la FMF, con una prevalencia de alrededor de 1-5 pacientes por cada 10.000 habitantes, seguida del TRAPS, con 1-9 casos/1.000.000 habitantes y de los CAPS, con menos de 3 pacientes/1.000.000 habitantes. En el resto de enfermedades la prevalencia no se conoce o es inferior a un caso por millón de habitantes.

Por tanto, entre las enfermedades autoinflamatorias monogénicas más frecuentes y conocidas se incluyen las inflamomasopatías FMF, TRAPS, HIDS y los CAPS. Los CAPS incluyen tres formas o fenotipos distintos (de menor a mayor gravedad): el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS o *familial cold induced autoinflammatory syndrome*), el síndrome de Muckle-Wells (MWS o *Muckle-Wells syndrome*) y el síndrome infantil crónico neurológico, cutáneo y articular (CINCA o *chronic infantile neurologic, cutaneous and articular*), también conocido como enfermedad inflamatoria multisistémica de debut neonatal (NOMID o *neonatal onset multisystem inflammatory disease*).

Otras inflamomasopatías menos comunes incluyen el síndrome de artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné (síndrome PAPA o *pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne*) y la deficiencia del antagonista del receptor de la IL-1 (síndrome DIRA o *deficiency of the IL-1 receptor antagonist*). Entre entidades en las que participan otros mecanismos etiopatogénicos se encuentran la deficiencia de adenosina desaminasa 2 (síndrome DADA2), la vasculopatía de inicio en la infancia asociada a mutaciones en el estimulador de genes de interferón (síndrome SAVI o *STING-associated vasculopathy with onset in infancy*), la haploinsuficiencia de A20 y otras enfermedades autoinflamatorias con un fenotipo predominantemente cutáneo, como el síndrome DITRA (*deficiency of interleukin-36 receptor antagonist*) y el síndrome CANDLE (*Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated temperature*).

### Generalidades clínicas y biológicas

Las enfermedades autoinflamatorias monogénicas suelen manifestarse en la edad infantil. Sin embargo, también se ha descrito su inicio en pacientes adultos. El proceso diagnóstico, tanto en niños como en los pacientes adultos, suele ser complejo y normalmente implica un retraso diagnóstico destacable en la mayoría de los casos, que es incluso mayor en los adultos. Como ya se ha comentado, el grado de complejidad diagnóstica aumenta si se considera que el porcentaje de detección de mutaciones en pacientes en los que se sospecha una enfermedad autoinflamatoria es aproximadamente del 20%, tanto en estudios pediátricos como en adultos.

Las principales características genéticas, clínicas y terapéuticas de las enfermedades autoinflamatorias más frecuentes se describen en la Tabla 1. En las enfermedades autoinflamatorias monogénicas no existen marcadores biológicos de actividad ni autoanticuerpos específicos, y si bien el análisis genético puede acabar con la confirmación diagnóstica en la mayoría de los casos, también puede tener un papel fundamental en la orientación diagnóstica de casos atípicos.

### Criterios diagnósticos y clasificatorios

Como la disponibilidad de las diferentes técnicas de diagnóstico genético todavía no es generalizable a todos los países y centros, aún se utilizan criterios clínicos que permiten la clasificación o el diagnóstico de estas enfermedades. En el caso de la FMF, en los últimos años se han propuesto diferentes criterios diagnósticos, entre los que destacan los criterios de Tel Hashomer (Israel, 1997), que posteriormente fueron modificados para pacientes pediátricos. También se han publicado criterios diagnósticos para los CAPS, y además se han propuesto unos criterios clasificatorios provisionales para las enfermedades autoinflamatorias monogénicas FMF, TRAPS, HIDS y CAPS (Tabla 2).

### Interpretación del análisis genético

Si el proceso diagnóstico suele ser complejo, el análisis de los resultados del estudio genético también puede llegar a ser dificultoso. Para evitar al máximo el sesgo de interpretación de los resultados genéticos, se han llevado a cabo varias guías de consenso realizadas por genetistas y clínicos expertos que agrupan las variantes genéticas en función del grado de implicación causal en la enfermedad.

Las variantes genéticas en las enfermedades autoinflamatorias se han dividido en:

- a) Variantes patogénicas:** mutaciones que por los cambios funcionales que producen están relacionadas de forma directa y clara con la expresión de la enfermedad, y por lo general implican una expresión clínica más grave.
- b) Variantes de penetrancia baja o incompleta:** variantes que tienen un significado incierto en la producción de la enfermedad, debido a que también se pueden encontrar con una frecuencia superior al 1% en la población general, así como en miembros asintomáticos de la misma familia. También se incluyen en esta categoría las variantes de nueva descripción (de las que no se dispone de datos funcionales ni de segregación intrafamiliar).
- c) Variantes benignas o polimorfismos genéticos:** variantes consideradas no causantes de enfermedad, ya que se detectan en un alto porcentaje de la población general.

Sin embargo, en la patogenia de algunas enfermedades autoinflamatorias, la participación de algunas variantes benignas o de baja penetrancia en homocigosis, o formando parte de heterocigotos compuestos junto con mutaciones patogénicas, no está totalmente aclarada todavía <sup>1</sup>.

Todas las variantes genéticas comunicadas en las diferentes enfermedades autoinflamatorias monogénicas se pueden encontrar actualizadas en la base de datos del registro internacional Infevers (<https://infevers.umai-montpellier.fr/web/>), en el que algunas de ellas ya han sido validadas por los expertos según su papel patogénico (como patogénicas, de significado incierto o benignas).

## ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS MONOGÉNICAS EN ADULTOS

Como se ha comentado, la mayoría de las enfermedades autoinflamatorias monogénicas, al ser producidas por defectos genéticos hereditarios, se manifiestan en la edad pediátrica. Sin embargo, algunos de los pacientes pediátricos se llegan a diagnosticar en la edad adulta, lo que implica un retraso diagnóstico considerable. Pero también es destacable que la presentación de algunas enfermedades autoinflamatorias monogénicas puede ocurrir en la edad adulta.

### Características clínicas y genéticas según la edad de presentación

Con respecto a la edad de presentación, se han identificado algunas características diferenciales clínicas y genéticas que predominan en cada grupo de edad (pediátrico y adulto):

- **En los niños:** las enfermedades autoinflamatorias suelen ser generadas por mutaciones patogénicas, y se manifiestan con una presentación más temprana, intensa y completa, y se asocian con mayor frecuencia al desarrollo de complicaciones a largo plazo, como la amiloidosis.
- **En los adultos:** la presentación clínica suele ser más variada, a menudo con síntomas no específicos y de menor intensidad o gravedad, y con un riesgo escaso de desarrollar complicaciones a largo plazo. Frecuentemente, las variantes genéticas que portan los pacientes adultos son de penetrancia incompleta, mutaciones somáticas o mutaciones en heterocigosis en enfermedades con un patrón de transmisión autosómico recesivo, en las que se esperarían mutaciones en homocigosis o heterocigotos compuestos.

### Tratamiento según la edad de presentación

En los niños afectados de enfermedades autoinflamatorias monogénicas, al presentar habitualmente un perfil de enfermedad más grave, los requerimientos terapéuticos suelen ser elevados, con dosis terapéuticas y continuadas, y a menudo con necesidad de utilizar fármacos biológicos. Sin embargo, la respuesta al tratamiento en pacientes adultos suele ser buena, o al menos parcial, con los fármacos convencionales. La colchicina es efectiva en la mayoría de pacientes afectados de FMF. Los glucocorticoides a dosis altas (0,5-1 mg/



kg/día) durante los brotes (a demanda) aportan algún beneficio en enfermedades como la FMF, TRAPS, CAPS y HIDS. Los fármacos biológicos, sobre todo bloqueadores de IL-1, también se llegan a utilizar con eficacia en hasta un tercio de los pacientes adultos cuando fallan las opciones previas.

Debido a la relativa levedad de los síntomas, existe un pequeño porcentaje de pacientes adultos que puede no precisar un tratamiento específico. Mientras que más de la mitad de pacientes llegan a requerir un tratamiento continuado, un tercio de los pacientes se pueden controlar con la administración a demanda de glucocorticoides o agentes biológicos, como el anakinra. Durante la evolución, algunos pacientes que en los que se inicia un tratamiento a demanda, pueden llegar a prolongar los periodos sin tratamiento o incluso no precisarlo.

### **Principales enfermedades autoinflamatorias monogénicas en adultos**

En los pacientes en los que la enfermedad autoinflamatoria monogénica se inicia en la edad adulta se han identificado algunas diferencias clínicas y genéticas con respecto a la presentación de la misma enfermedad en la edad pediátrica. Estas características diferenciales se describen a continuación y se resumen en la Tabla 3.

#### **FMF en pacientes adultos**

En los pacientes adultos, algunas manifestaciones clínicas, como las musculoesqueléticas, el dolor abdominal y torácico, y las lesiones erisipeloides distales en extremidades inferiores tienden a ocurrir con menor frecuencia que en los pacientes pediátricos. Además, los pacientes que debutan en la edad adulta suelen obtener una buena respuesta terapéutica con la colchicina y el desarrollo de amiloidosis secundaria es muy poco frecuente.

Con respecto a la genética, en los casos de inicio en la edad adulta predominan las variantes genéticas en heterocigosis o heterocigotos compuestos (formados por alguna mutación de penetrancia incompleta o polimorfismo), en lugar de mutaciones patogénicas en homocigosis, que son las más comunes en los niños.

#### **TRAPS en pacientes adultos**

En los pacientes en los que el TRAPS se manifiesta en la edad adulta, comparado con los que debutan en la infancia, las mialgias, la erupción cutánea dolorosa, el dolor abdominal, el edema facial y periorbitario, la conjuntivitis y las poliadenopatías son menos frecuentes. Sin embargo, el dolor torácico de origen pleuropericárdico parece ocurrir más a menudo en los pacientes adultos que en los niños. Los adultos también experimentan un curso clínico menos crónico y una menor probabilidad de desarrollar amiloidosis.

A nivel genético, la mayoría de los pacientes en los que el TRAPS se manifiesta en la edad adulta son portadores de mutaciones de penetrancia incompleta, entre las que predomina la R92Q. En los casos que debutan en la infancia son más frecuentes las mutaciones patogénicas (como la T50M o las formadas por residuos de cisteína). La agregación familiar de casos afectados de

TRAPS en los pacientes adultos es inferior a la que se observa en los niños.

En estudios realizados pacientes adultos afectados de TRAPS causado por la variante R92Q, se describen casos que presentan síntomas leves o con ataques poco frecuentes, que pueden controlarse únicamente con tratamiento sintomático (AINE) a demanda, y durante la evolución, hasta un 25% de pacientes puede llegar a prolongar los periodos sin tratamiento o presentar una resolución espontánea de los síntomas, sin que se precise ningún fármaco. Algunos pacientes adultos se pueden controlar con glucocorticoides a demanda. Sin embargo, hasta un 20% de los pacientes adultos llegan a ser tratados con fármacos biológicos (administrados de forma continua o a demanda).

#### **CAPS en pacientes adultos**

Todas las formas de CAPS predominan en la infancia, y en concreto el síndrome CINCA-NOMID es exclusivo de la edad pediátrica. En pacientes adultos se ha descrito el debut de formas leves de CAPS, principalmente FCAS y MWS, que se suelen asociar a la presencia de mutaciones de penetrancia incompleta y polimorfismos, como Q703K y V198M. Comparado con los niños, en los pacientes adultos se manifiestan con menor frecuencia exantemas cutáneos, mialgias, artralgiás e hipoacusia neurosensorial. Sin embargo, el edema periorbitario y facial, y el dolor abdominal y torácico parecen predominar en los pacientes adultos.

Recientemente también se han comunicado varios pacientes adultos afectados de formas leves de FCAS y MWS causado por mutaciones somáticas en el gen *NLRP3*. Sin embargo, un estudio británico ha identificado ocho pacientes afectados de CAPS con un fenotipo grave producido por mutaciones somáticas, en los que la enfermedad debutó en la edad adulta. Los síntomas se iniciaron sobre los 50 años, y la edad media en el momento del diagnóstico fue de 65 años. Todos los pacientes presentaban una reacción urticariforme, fiebre y sordera neurosensorial, y en algunos se detectó una afectación ocular y del sistema nervioso central, así como amiloidosis secundaria. El desarrollo de complicaciones a largo plazo probablemente se debe a la larga duración de la enfermedad antes de su diagnóstico y a la ausencia de un tratamiento administrado de forma precoz. Por tanto, las mutaciones somáticas no siempre se asocian con un fenotipo más leve en pacientes adultos.

#### **HIDS en pacientes adultos**

El inicio del HIDS en pacientes adultos se puede considerar excepcional. Sin embargo, recientemente, se han descrito tres casos en los que los síntomas se manifestaron en la edad adulta. Estos pacientes presentaron una erupción maculopapular y síntomas abdominales en forma de dolor abdominal, náuseas y vómitos, y no desarrollaron aftas orales ni adenopatías laterocervicales. Los resultados genéticos son controvertidos, ya que los tres casos presentaban variantes de dudoso significado, que han sido consideradas recientemente como probablemente benignas en el registro *Infevers*.

### Enfermedades autoinflamatorias monogénicas menos frecuentes en adultos

La Tabla 4 ilustra las características principales de las enfermedades autoinflamatorias monogénicas no tan prevalentes que también se pueden manifestar en la edad adulta.

## CONCLUSIONES

Las enfermedades autoinflamatorias monogénicas son enfermedades minoritarias causadas por defectos genéticos que alteran la inmunidad innata y producen una respuesta inflamatoria descontrolada en forma de cuadros febriles recurrentes o persistentes junto a otras manifestaciones inflamatorias. Son enfermedades típicamente pediátricas, ya que están producidas por defectos genéticos, aunque también pueden debutar en la edad adulta. Las manifestaciones en los adultos tienden a ser menos graves que en los niños y las mutaciones que las causan, con frecuencia incluyen mutaciones de baja penetrancia y mutaciones somáticas. El tratamiento también acostumbra a ser menos intensivo y con menos requerimientos de fármacos biológicos que en los niños. El proceso diagnóstico de las enfermedades autoinflamatorias, sobre todo en los pacientes adultos, suele ser largo y complejo. El diagnóstico diferencial incluye las infecciones, las neoplasias y las enfermedades autoinmunes. Finalmente, en el espectro de las enfermedades autoinflamatorias, si no encuentra una mutación responsable de una enfermedad monogénica, también se debe considerar la posibilidad de que trate una enfermedad autoinflamatoria poligénica o multifactorial o una enfermedad autoinflamatoria indiferenciada.

### BIBLIOGRAFÍA

- Aksentijevich I, Soriano A, Hernández-Rodríguez J. Editorial: Autoinflammatory Diseases: From Genes to Bedside. *Front Immunol* 2020;11:1177.
- McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97:133-44.
- Goldbach-Mansky R. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: update on monogenic autoinflammatory diseases: the role of interleukin (IL)-1 and an emerging role for cytokines beyond IL-1. *Clin Exp Immunol* 2012;167:391-404.
- Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 2002;10:417-26.
- Hernández-Rodríguez J, Ruiz-Ortiz E, Yagüe J. Monogenic autoinflammatory diseases: General concepts and presentation in adult patients. *Med Clin (Barc)* 2018;150:67-74.
- Aksentijevich I, Zhou Q. NF-kB pathway in autoinflammatory diseases: dysregulation of protein modifications by ubiquitin defines a new category of autoinflammatory diseases. *Front Immunol* 2017;8:399.
- Liu Y, Jesus AA, Marrero B, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med* 2014;371:507-18.
- Figueras-Nart I, Mascaró JM, Jr., Solanich X, Hernández-Rodríguez J. Dermatologic and dermatopathologic features of monogenic autoinflammatory diseases. *Front Immunol* 2019;10:2448.
- Hernández-Rodríguez J, Ruiz-Ortiz E, Tomè A, et al. Clinical and genetic characterization of the autoinflammatory diseases diagnosed in an adult reference center. *Autoimmun Rev* 2016;15:9-15.
- Simon A, van der Meer JW, Vesely R, et al. Approach to genetic analysis in the diagnosis of hereditary autoinflammatory syndromes. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:269-73.
- Muscari I, Iacoponi F, Cantarini L, et al. The diagnostic evaluation of patients with potential adult-onset autoinflammatory disorders: our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2012;12:10-3.
- Berkun Y, Eisenstein EM. Diagnostic criteria of familial Mediterranean fever. *Autoimmun Rev* 2014;13:388-90.
- Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis* 2016.
- Federici S, Sormani MP, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis* 2015;74:799-805.
- Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1599-605.
- Van Gijn ME, Ceccherini I, Shinar Y, et al. New workflow for classification of genetic variants' pathogenicity applied to hereditary recurrent fevers by the International Study Group for Systemic Autoinflammatory Diseases (INSAID). *J Med Genet* 2018;55:530-7.
- Soriano A, Soriano M, Espinosa G, et al. Current therapeutic options for the main monogenic autoinflammatory diseases and PFAPA syndrome: evidence-based approach and proposal of a practical guide. *Front Immunol* 2020;11:865.
- Ruiz-Ortiz E, Iglesias E, Soriano A, et al. Disease phenotype and outcome depending on the age at disease onset in patients carrying the R92Q low-penetrance variant in TNFRSF1A gene. *Front Immunol* 2017;8:1-9.
- Naselli A, Penco F, Cantarini L, et al. Clinical characteristics of patients carrying the Q703K variant of the NLRP3 gene: a 10-year multicentric national study. *J Rheumatol* 2016;43:1093-100.
- Mensa-Vilaro A, Teresa Bosque M, Magri G, et al. Brief Report: Late-Onset Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Due to Myeloid-Restricted Somatic NLRP3 Mosaicism. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:3035-41.
- Rowczenio DM, Gomes SM, Arostegui JJ, et al. Late-onset cryopyrin-associated periodic syndromes caused by somatic NLRP3 mosaicism-UK single center experience. *Front Immunol* 2017;8:1410.
- Tas DA, Dinkci S, Erken E. Different clinical presentation of the hyperimmunoglobulin D syndrome (HIDS) (four cases from Turkey). *Clin Rheumatol* 2012;31:889-93.

Tabla 1. Características generales de las principales enfermedades autoinflamatorias monogénicas.

Enfermedad	Gen	Proteína	Herencia (autosómica)	Edad de inicio (media)	Duración de fiebre/ataques	Principal afectación por órganos	Tratamiento
FMF	<i>MEFV</i>	Pirina	Recesiva	85% < 20 años	12-72 horas	Serosas, articular, cutánea	Colchicina, anti-IL-1, anti-TNF
TRAPS	<i>TNFRSF1A</i>	Receptor 1 del TNF	Dominante	3 años	1-4 semanas	Muscular (fascias), articular, cutánea, ocular	AINE, glucocorticoides, anti-IL-1, anti-TNF
CAPS							
FCAS	<i>NLRP3</i>	Criopirina	Dominante	Desde los 6 meses	12-48 horas	Cutánea, ocular, articular	glucocorticoides, anti-IL-1
MWS				Infancia	2-5 días	Cutánea, ocular, articular, peritoneal, meníngea, oído interno	Anti-IL-1
CINCA-NOMID				Neonatal	Continuo con exacerbaciones	Cutánea, ocular, articular, huesos, meníngea, oído interno	Anti-IL-1
HIDS	<i>MVK</i>	Mevalonato quinasa	Recesiva	6 meses	3-7 días	Adenopatías, cutánea, mucosa, articular	AINE, glucocorticoides, anti-TNF, anti-IL-1

**Abreviaciones:** CAPS = Síndromes periódicos asociados a criopirina; CINCA-NOMID = Síndrome crónico infantil neurológico, cutáneo y articular; HIDS= Síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica; FCAS = Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío; FMF= Fiebre mediterránea familiar; MWS= Síndrome de Muckle-Wells; TRAPS = Síndrome periódico asociado al receptor del TNF.

**Tabla 2. Criterios clasificatorios provisionales de Eurofever para FMF, TRAPS, CAPS y HIDS.\***

FMF		TRAPS		CAPS		HIDS	
Presencia	Puntuación	Presencia	Puntuación	Presencia	Puntuación	Presencia	Puntuación
Duración crisis <2 días	9	Edema periorbitario	21	Exantema urticariforme	25	Edad debut <2 años	10
Dolor torácico	13	Duración crisis >6 días	19	Hipoacusia neurosensorial	25	Aftas orales	11
Dolor abdominal	9	Exantema migratorio	18	Conjuntivitis	10	Adenomegalias generalizadas o esplenomegalia	8
Etnia mediterráneo – oriental**	22	Mialgias	6			Ganglios linfáticos dolorosos	13
Etnia mediterráneo – norte**	7	Familiares afectados	7			Diarrea (ocasional, frecuente)	20
						Diarrea (permanente)	37
<b>Ausencia</b>		<b>Ausencia</b>		<b>Ausencia</b>		<b>Ausencia</b>	
Aftas orales	9	Vómitos	14	Faringitis exudativa	25	Dolor abdominal	11
Exantema urticariforme	15	Aftas orales	15	Dolor abdominal	15		
Linfadenitis cervical	10						
Duración crisis >6d	13						
<b>Puntuación de corte</b>	<b>≥60</b>	<b>≥43</b>		<b>≥52</b>		<b>≥42</b>	

**Abreviaciones:** FMF= Fiebre mediterránea familiar; TRAPS= Síndrome periódico asociado al receptor del TNF;

CAPS= Síndromes periódicos asociados a criopirina; HIDS= Síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica.

\* Tanto la presencia como la ausencia de los parámetros clínicos y epidemiológicos suman para alcanzar la puntuación diagnóstica de corte.

\*\* Etnias mediterráneas orientales: turca, armenia, judía no asquenazi y árabe. Etnias mediterráneas del norte: italiana, española, francesa y griega.

**Tabla 3. Características principales de la presentación clínica según la edad de debut de las principales enfermedades autoinflamatorias monogénicas.**

Enfermedad	Características diferenciales en adultos (respecto a niños)	
	Clínicas	Genéticas
FMF	Menor frecuencia de dolor abdominal, artralgias, mialgias, pleuritis, lesiones cutáneas	Mayor frecuencia de variantes simples en heterocigosis y heterocigotos compuestos por mutaciones patogénicas y variantes de penetrancia incompleta (E148Q) o polimorfismos (R202Q)
TRAPS	Menor frecuencia de mialgias, eritema doloroso, conjuntivitis, edema periorbitario	Mayor frecuencia de variantes de penetrancia incompleta, con predominio de la variante R92Q
CAPS – FCAS – MWS	Menor frecuencia de eritema urticariforme, mialgias, artralgias e hipoacusia neurosensorial	Presencia de variantes de penetrancia incompleta y polimorfismos (V198M, A439V, Q703K) en fenotipos leves (FCAS y MWS). Ciertas mutaciones somáticas se pueden asociar con un debut adulto de FCAS leve, pero también con un fenotipo grave de FCAS y MWS en adultos, que cursa con hipoacusia neurosensorial y amiloidosis (probablemente debidas a un retraso diagnóstico y terapéutico)
HIDS	Predominio de síntomas abdominales y erupción maculopapular. No aftas orales ni adenopatías <i>* información de tres casos</i>	Presencia de la variante c.769.38 C>T (considerada como probablemente benigna), en homocigosis o en heterocigoto compuesto ( <i>información de tres casos</i> )

**Abreviaciones:** CAPS= Síndromes periódicos asociados a criopirina; HIDS= Síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica; FMF= Fiebre mediterránea familiar; FCAS= Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío; MWS= Síndrome de Muckle-Wells; TRAPS= Síndrome periódico asociado al receptor del TNE.

**Tabla 4. Características de las enfermedades autoinflamatorias monogénicas menos prevalentes que se pueden presentar en pacientes adultos**

CARACTERÍSTICAS	Enfermedad asociada con NLRP12 (o FCAS-2)	Enfermedad asociada con NLRC4 (o FCAS-4)	Síndrome DITRA	Artritis granulomatosa pediátricas (Síndrome de Blau / Sarcoidosis de inicio precoz)	Síndrome DADA2	Síndrome SAVI
Gen / Proteína	NLRP12 o MONARCH-1 / NLRP12	NLRC4 / NLRC4	IL36RN / Antagonista del receptor de la IL-36	NOD2 / NOD2	CECR1 / ADA2	TMEM173 / TMEM173 o STING
Herencia autosómica	Dominante	Dominante	Recesiva	Dominante	Recesiva	Dominante
Vía patogénica implicada	NF-κB	Inflamasoma	NF-κB	NF-κB	Proliferación/diferenciación de macrófagos	Interferón
Edad de inicio	Infancia Adultos	Infancia Adultos	Neonatal Adultos	Primera década Adultos (raro)#	Primera infancia Adultos (más raro)	Primera infancia Adultos (más raro)
Duración de fiebre / ataques	Brotos de 2-10 días de duración, tras exposición al frío	Brotos irregulares desencadenados por frío o infecciones	Brotos irregulares, desencadenados por infecciones, fármacos o menstruación	Continuo con exacerbaciones	Continuo con exacerbaciones	Continuo con exacerbaciones
Manifestaciones clínicas principales	Erupción urticariforme, artralgias, mialgias, dolor abdominal, cefalea, aftas orales, adenopatías, hipoacusia neurosensorial	Brotos de enterocolitis, mialgias y SAM. También brotos desencadenados por el frío de lesiones cutáneas urticariformes o nodulares y artralgias.  En adultos predomina el desarrollo de SAM (desencadenado por infecciones) y nódulos dolorosos en piernas/pies	Psoriasis pustulosa generalizada, acrodermatitis pustulosa, glositis migratoria, distrofia ungueal, artritis	Artritis no erosiva de grandes articulaciones, deformidades de dedos, uveítis, exantema maculopapular, eritema nodoso, vasculitis granulomatosa, afectación multisistémica Debut en un paciente adulto como exantema maculopapular y uveítis anterior (causado por una mutación somática)	Vasculitis tipo PAN (sobre todo cutánea y cerebral), rasgos sugestivos de inmunodeficiencia (citopenias, hipogammaglobulinemia)  En adultos se puede asociar con un fenotipo de PAN o arteritis (PAN) cutánea refractaria a tratamiento convencional	Vasculitis cutánea con isquemia distal (dedos, nariz, pabellones auditivos), inflamación/fibrosis pulmonar, marcadores de autoinmunidad
Tratamiento	Antihistamínicos, AINEs, glucocorticoides, anti-IL-1	AINEs y glucocorticoides, inmunodepresores convencionales, anti-IL-1 (anakinra, en casos graves - SAM)	Tópico (retinoides y glucocorticoide), glucocorticoides, inmunodepresores convencionales, anti-TNF, anti-IL-1	AINEs, glucocorticoides, inmunodepresores convencionales, anti-TNF (en casos graves)	Glucocorticoides (dosis altas), anti-TNF (etanercept), trasplante alogénico de médula ósea	Inhibidores de JAK

**Abreviaciones:** AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; DADA2: deficiencia de adenosina desaminasa 2; DITRA: deficiencia del antagonista del receptor de la interleucina-36; JAK: jannus quinasa; FCAS= Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío; PAN: poliarteritis nudosa; SAM: síndrome de activación macrofágica; SAVI: vasculopatía de inicio en la infancia asociada a mutaciones en el estimulador de genes de interferón o STING; TNF= Factor de necrosis tumoral.

## LITERATURA COMENTADA

# LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez

Enrique de Ramón Garrido

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

## UTILIDAD DE LOS INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Strand V, Simon LS, Meara AS, Touma Z.  
Lupus Sci Med 2020;7:e000373

El objetivo de esta revisión sistemática (OCEBM 2011, nivel 1) fue la evaluación de la información publicada sobre las propiedades psicométricas de los instrumentos de medición de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), MOS-SF-36, LupusQoL y FACIT-F, que son medidas resultado referidas por los pacientes (MRRP), así como su idoneidad como variables resultado en los ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECCA) y los estudios observacionales, en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Para identificar los estudios relacionados con el desarrollo y validación de estos instrumentos, hicieron una revisión de la literatura en lengua inglesa en las

bases de datos Medline y Embase. Las características que consideraron fueron las siguientes: reproducibilidad (consistencia interna y reproducibilidad test-retest), validez de contenido, validez de constructo (convergente y divergente) y capacidad de respuesta longitudinal de los instrumentos. Todos demostraron un importante consistencia interna, reproducibilidad y adecuadas validez de aspecto y contenido, indicando los ítemes de cada instrumento que miden los conceptos o constructos que se plantearon. SF-36 y LupusQoL demostraron reproducibilidad test-retest; aunque FACIT-F no tiene publicaciones sobre su reproducibilidad test-retest en pacientes con LES, se han confirmado aceptables coeficientes de correlación intraclase ( $>0.7$ ) en otras enfermedades autoinmunes sistémicas. Todos los instrumentos demostraron su validez convergente, comparados con otras MREP, así como su capacidad de valoración de la respuesta al tratamiento.

### Comentarios

Las escalas de CVRS evalúan múltiples y diferentes aspectos de función física y mental de los pa-

cientes (dolor, astenia, ansiedad, depresión, función física, función cognitiva, etc.), consecuencia de su enfermedad o del tratamiento empleado para su curación. Pueden ser genéricos (SF-36, FACIT-F) o específicos (LupusQoL). En el LES, ejemplo de proceso multidimensional, estos resultados solo pueden ser transmitidos por los pacientes. Como cualquier otro instrumento de medida, las escalas de CVRS deben ser reproducibles, válidas y sensibles al cambio. Las agencias sanitarias destacan y recomiendan la inclusión de MRRP para tomar decisiones sobre la aprobación de nuevos tratamientos (Lupus 2000;9:322). La importancia añadida de estas mediciones puede demostrarse por el carácter divergente de su validez cuando se compara, por ejemplo, con los índices de actividad de la enfermedad. Los autores concluyen en este artículo que los tres instrumentos de medición de CVRS (se centran solo en estos tres por estar disponibles y haberse utilizado en ECCA) pueden ser útiles como resultados “secundarios” en la valoración de las intervenciones terapéuticas utilizadas en el LES.

## MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN USA ENTRE 2006 Y 2016

Anastasiou C, Trupin L, Glidden DV, et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun 17. doi: 10.1002/acr.24356. Online ahead of print.

En este estudio, de ámbito poblacional (OCEBM 2011, nivel 2), se describe la tendencia temporal de mortalidad en pacientes adultos hospitalizados con lupus eritematoso sistémico (LES) entre los años 2006 y 2016 en USA. Su situación se compara con la de la población general (PG) y se evalúan los factores pronósticos asociados a un aumento del riesgo de fallecimiento. La información se obtuvo del HCUP Nationwide Inpatient Sample ([is.gd/1l1nU7](https://is.gd/1l1nU7); acceso 22/07/2020), que registra la mortalidad hospitalaria en adultos por todas las causas. De las 340.467.049 de hospitalizaciones analizadas, 1.903.279 tenían el diagnóstico de LES (CIE-9 o CIE-10). En el análisis ajustado para diferentes variables confundentes, mediante regresión de Poisson (exploraron varios modelos de ajuste, con y sin imputación para resolver los problemas de datos faltantes), el riesgo relativo de mortalidad hospitalaria fue disminuyendo en los pacientes con LES de 2.2% a 1.5% ( $p < 0.001$ ) entre 2006 y 2016. Todo el descenso de mortalidad en el LES se produjo entre 2006 y 2008, con estabilización posterior y con una tasa estadísticamente similar a la de la PG. Los ingresos hospitalarios de pacientes con LES negros, hispanos y de las etnias de Asia/islas del Pacífico, tenían más probabilidad de terminar en fallecimiento comparados con los de los blancos con LES o individuos de la misma raza/etnia no-blanca sin LES.

### Comentarios

Las grandes bases de datos permiten hacer investigación sanitaria de alta calidad (*JAMA* 2018;319:1317). Aunque la asociación no equivale a causalidad, estos estudios mejoran nuestro conocimiento de la

situación de las enfermedades, siempre y cuando se sigan las normas de investigación que eviten errores, sistemáticos o aleatorios, que distorsionen la realidad. En una reciente revisión sistemática sobre la tendencia temporal en la supervivencia de pacientes con LES, se observó una mejoría continua hasta mediados de los 90, con estabilización posterior. Esta situación se ha observado tanto en países desarrollados como en los del tercer mundo (*Ann Rheum Dis* 2017;76:2009). No obstante, el LES está entre las causas más frecuentes de mortalidad en mujeres jóvenes, por lo que es un importante problema sanitario (*Arthritis Rheum* 2018;70:1251-5). Sabemos que actualmente una mayoría de fallecimientos se producen en los hospitales ([is.gd/15VD3U](https://is.gd/15VD3U); acceso 22/07/2020). Este estudio, con una muestra de gran magnitud, concluye que los pacientes con LES están reduciendo su riesgo de mortalidad hospitalaria en US, aunque todavía ciertas etnias/razas se ven más desfavorecidas que los pacientes caucásicos, que pueden tener una situación similar a la de la población general.

## RITUXIMAB EN INDUCCIÓN DE REMISIÓN DE LA NEFRITIS LÚPICA. REVISIÓN SISTEMÁTICA

Stolyar L, Lahita RG, Panush RS. *Lupus* 2020;29:892-912

En esta revisión sistemática (OCEBM 2011, nivel 1) se incluyeron 31 estudios relativos a los resultados de remisión completa (RC) y parcial (RP) que se consiguen con el Rituximab (RTX) para el tratamiento de los brotes de nefritis lúpica (NL) clases I-VI. Como criterios de valoración de la respuesta se utilizaron los niveles de creatinina en sangre, la proteinuria y el sedimento urinario. Se excluyeron estudios realizados en pacientes pediátricos. Un ensayo clínico aleatorizado (ECA) mostró superioridad del RTX + Ciclofosfami-

da (CYC) frente a la CYC sola (64% vs 21% RC y 19% vs 36% RP). Seis estudios prospectivos y retrospectivos que utilizaron el RTX como monoterapia encontraron 66% RC o RP en todos los pacientes. Once estudios que investigaron el RTX en combinación con CYC o micofenolato de mofetilo (MMF) también encontraron 66% de RC o RP en todos los pacientes. En total, la RC en caucásicos, asiático del este e hispanos fue de 77%, 38%, y 28%, respectivamente. Con esta información los autores concluyen que el RTX parece tener “cierto beneficio”, pero que la mayoría de los estudios no habían sido adecuadamente aleatorizados o controlados, siendo heterogéneos en su diseño, el tipo de pacientes y clase de NL, por lo no eran comparables y deben interpretarse con precaución.

### Comentarios

A la vista de los resultados de su revisión de la literatura, los autores plantean la posibilidad de que el RTX no sea capaz de disminuir de linfocitos B a los pacientes con NL. Por otra parte, el RTX podría conseguir respuestas diferentes en pacientes con distintas características étnicas y raciales. Por último, como se ha comentado, otra explicación de los resultados obtenidos sería que existen amplias variaciones entre los pacientes incluidos hasta el momento en los estudios, por ejemplo, la clase histológica de la NL, el tiempo de duración de la enfermedad, la edad o el tratamiento inmunosupresor previo. En consecuencia, sugieren la necesidad de desarrollar un ECA con pacientes entre 18 y 65 años, con NL de clase IV y que no hubieran recibido ningún tratamiento inmunosupresor previo, estando representadas las diferentes etnias/razas que se ven afectadas por la enfermedad. Los grupos de tratamiento deberían ser, RTX, RTX + Belimumab, CYC y MMF, con pulsoterapia esteroidea durante la inducción. El mantenimiento podría hacerse con esteroides (no indican un descenso rápido o su ausencia en esta fase) y MMF. Las tasas de RC y RP deberían evaluarse a los 12 y 24 meses,



pero tampoco indican la necesidad de repetir biopsia renal. Por último, tampoco, se plantean la cuantía de la medida del efecto ([is.gd/lrUu8y](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-eular.869)) que sería adecuada y en consecuen-

cia el tamaño muestral necesario, aunque terminan diciendo que todo ello podría clarificar las posibilidades que tiene el RTX en el manejo de los episodios de actividad de la NL?

Por el momento, siguen apareciendo nuevas opciones para el manejo de pacientes con NL que pueden ser muy interesantes ([is.gd/r7YBoU](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-eular.869); acceso 21/07/2020).

# ARTRITIS REUMATOIDE



**Manuel Tenorio Martín**

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

## MORTALIDAD EN PACIENTES CON AR TRATADOS PARA CONSEGUIR UNA BAJA ACTIVIDAD

J. M. Maassen<sup>1</sup>, Y. Goekoop-Ruiterman, H. Van Groenendael, et al:  
Annals of the Rheumatic Diseases. June 2020. Vol 79. Suppl 1. P 136-137.  
First published as 10.1136/annrheumdis-2020-eular.869 on 2 June 2020

Se sabe que la artritis reumatoide está asociada con una mayor mortalidad a lo largo de los años en comparación con la población general. Sin embargo, en el estudio BeSt, no resultó así: 508 pacientes, tratados durante 10 años, entre abril de 2000 y agosto de 2012, al final del seguimiento inicial del estudio, la mortalidad observada en la cohorte de BeSt fue similar a la mortalidad en la población general, lo que no coincidía con lo publicado hasta entonces. Por eso, en el presente estudio evaluaron la mortalidad en la cohorte BeSt después de 17 años de seguimiento y la compararon con la población general holandesa.

En el estudio BeSt, 508 pacientes diagnosticados con AR temprana fueron asignados al azar a cuatro estrategias de tratamiento iniciales: 1. Monoterapia secuencial; 2. Terapia de combinación intensificada; 3. Terapia de combinación inicial con prednisona; o 4. Terapia de combinación inicial con infliximab. Durante el período de seguimiento de 10 años, el objetivo del tratamiento se dirigió a mantener una baja actividad de la enfermedad ( $DAS \leq 2.4$ ) y se ajustó cada tres meses cuando fue necesario. Después de 10 años, los pacientes fueron tratados y seguidos de acuerdo con la atención habitual. Exploran la mortalidad a través del Registro Estatal Holandés de Mortalidad y el tratamiento del reumatólogo. La mortalidad en la cohorte de BeSt se comparó con la población general holandesa, emparejada por sexo, edad y año calendario utilizando la tasa de mortalidad estandarizada (SMR). Las curvas de Kaplan-Meier y la prueba de log-rank se usaron para comparar la supervivencia entre las estrategias de trata-

miento inicial. La duración media del seguimiento en pacientes no fallecidos fue de 17 años (rango 16-18). En total, 143 pacientes murieron (28%) en comparación con un total de 105 (21%) muertes esperadas en la población de referencia. El SMR general después de 17 años fue de 1,37 (IC 95%: 1,16-1,61). Dentro de la población de estudio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia entre las cuatro estrategias de tratamientos iniciales. En conclusión, después de una media de seguimiento de 17 años, la mortalidad aumentó en el estudio de la Cohorte BeSt en comparación con la población holandesa en general. Por otra parte, no observaron diferencias en las curvas de supervivencia entre las cuatro estrategias de tratamiento inicial.

### Comentarios

Se trata de un estudio multicéntrico holandés de 7 hospitales publicado inicialmente en el Congreso virtual EULAR 02 - Junio- 202. Su aporta-

ción es oportuna y conveniente porque vuelve a poner de manifiesto la mayor SMR (tasa de mortalidad estandarizada) en el grupo de AR respecto a la población general, tras 17 años de seguimiento. Mientras que en el estudio inicial de esta cohorte BeSt de los 10 primeros años de seguimiento no había diferencias en la SMR entre el grupo AR y la población general. Sigue siendo necesario recordar que la AR es una enfermedad con mayores índices de mortalidad que la población general.

## EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS GLUCOCORTICOIDES EN LA ARTRITIS REUMATOIDE: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Raimon Sanmartí, Jesús Tornero, Javier Narváez y cols: *Reumatol Clin.* 2020; 16(3):222–228  
[www.reumatologiaclinica.org](http://www.reumatologiaclinica.org)

Se trata de una revisión sistemática realizada por un conjunto de 15 expertos reumatólogos de distintos hospitales españoles, cuyo objetivo fue básicamente el de analizar la eficacia y la seguridad del uso de los glucocorticoides (GC) en la AR y emitir una serie de recomendaciones prácticas, que sirvan de guía a los clínicos en la práctica diaria. Para esta revisión se han cribado las siguientes bases de datos bibliográficas: Medline, Embase y Cochrane Library (todas, desde su inicio hasta julio de 2017). Se localizaron 3112 artículos, de los que se seleccionaron 47, con los que se analizaron datos de más de 5000 pacientes.

Conclusiones principales y recomendaciones de la revisión

### Conclusiones

- 1 Se consideran dosis bajas de corticoides las iguales o inferiores a 7,5 mg/día de prednisona o su equivalente (NE –Naturaleza de la Evidencia– 5; GR –Grado de Recomendación– D)
- 2 Los corticoides en combinación con los FAME (fármacos modificadores de la enfermedad) ayudan a controlar la actividad de la en-

fermedad e inhibir la progresión radiográfica, especialmente en el corto-medio plazo y en las AR de inicio (NE 1b; GR A)

- 3 Los corticoides pueden mejorar otras variables como la función y el dolor (NE 1b; GR B)
- 4 Distintos tipos de corticoides y vías de administración son eficaces (NE 1ª; GR A)
- 5 Con la evidencia disponible no es posible definir una pauta estandarizada que sea claramente superior en la relación eficacia/seguridad en la dosis de inicio, desescalada y duración del tratamiento con los corticoides (NE 5; GR D)
- 6 Los AA (acontecimientos adversos) con el uso de corticoides son muy frecuentes, dependen de la dosis y el tiempo de administración y su gravedad es muy variable (NE 1ª; GR A)

### Recomendaciones

- 1 En pacientes con AR de inicio se recomienda el tratamiento con corticoides en combinación con FAME sintéticos (NE 1b; GR A)
- 2 En AR establecidas se recomienda individualizar el uso de corticoides como tratamiento sintomático (NE 5; GR D)
- 3 Se recomienda como terapia puente en la AR de inicio tanto el uso de corticoides a dosis bajas (7,5 mg/día de prednisona o equivalente) como a dosis medias (30 mg/día) en pauta descendente rápida (NE 1b; GR A)
- 4 En pacientes con AR se recomienda utilizar corticoides a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible (NE 1b; GR B)
- 5 Si se plantea el uso de corticoides en pacientes con AR se recomienda evaluar a los pacientes antes de iniciar el tratamiento para descartar comorbilidades y riesgo de infección (NE 5; GR D)
- 6 Si se pautan corticoides a medio-largo plazo en pacientes con AR se recomienda una monitorización estrecha de los factores de riesgo cardiovascular y de la densidad mineral ósea (NE 5; GR D)
- 7 Si se pautan corticoides a medio-largo plazo en pacientes con AR se recomienda la profilaxis de osteo-

porosis inducida por corticoides (de acuerdo con las recomendaciones de las guías internacionales) (NE 5; GR D).

### Comentarios

Esta revisión sistemática proporciona los fundamentos de una práctica generalizada en el tratamiento de la artritis reumatoide. Las seis conclusiones y siete recomendaciones son muy escuetas, pero están muy bien documentadas, lo que permitiría amplificar o desglosar el contenido de las mismas. Considero, por tanto, que las conclusiones y recomendaciones podían haber sido más explícitas. Como por ejemplo dedicar alguna recomendación al tratamiento intralesional (infiltraciones).

## ALTERACIONES TEMPOROMANDIBULARES Y ODONTOLÓGICAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Susana Aideé González-Chávez, César Pacheco-Tena, Rosa María Campos Torres y cols:  
*Reumatol Clin.* 2020;16 (4):262–271  
[www.reumatologiaclinica.org](http://www.reumatologiaclinica.org)

A nivel orofacial la AR puede producir manifestaciones que incluyen la afectación de la articulación temporomandibular (ATM), Síndrome de Sjögren secundario, periodontitis y neuropatía craneal, entre otras.

**Objetivo:** Caracterizar las afecciones oro-faciales en pacientes con artritis reumatoide (AR) y compararlas con las presentes en pacientes sin la enfermedad de la ciudad de Chihuahua, México. El estudio incluyó a 30 pacientes con diagnóstico de AR y 30 pacientes consecutivos en una consulta de odontología. A través de una revisión clínica odontológica, se compararon entre los grupos variables relacionadas con: 1) trastornos clínicos y radiográficos de la articulación temporomandibular, 2) análisis biomecánico cráneo-cervical, 3) estado de la dentición y necesidades de tratamiento, 4) estado periodontal, 5) estado de higiene oral y 6) dolor facial. Además se determinó

la asociación entre las variables estudiadas a través de pruebas de correlación. Los pacientes con AR tuvieron una mayor prevalencia de alteraciones en la articulación temporomandibular, tanto clínicas (100 vs. 60%;  $p < 0,001$ ) como radiográficas, incluyendo erosiones (50 vs. 16;  $p = 0,010$ ), en comparación con la población de referencia. Además los pacientes con AR tuvieron mayor cantidad de pérdidas dentales ( $6,9 \pm 5,7$  vs.  $3 \pm 2$ ;  $p = 0,001$ ), caries ( $13,4 \pm 5,4$  vs.  $4,9 \pm 6,5$ ;  $p = 0,001$ ), periodontitis ( $1,3 \pm 0,9$  vs.  $0,8 \pm 0,8$ ;

$p = 0,015$ ), higiene oral deficiente (43,3 vs. 13,3%;  $p = 0,005$ ) y más dolor facial (66,7 vs. 20%;  $p < 0,001$ ). El análisis de cefalometría de Rocabado mostró diferencias en el ángulo cráneo-cervical y triángulo hioideo entre AR y controles. Se obtuvieron correlaciones significativas entre las alteraciones orales y las temporomandibulares. En conclusión los pacientes con AR mostraron un mayor deterioro oro-facial, lo que refleja la importancia de atención multidisciplinaria incluyendo la evaluación odontológica periódica.

### Comentarios

Este artículo, realizado por un grupo de reumatólogos y odontólogos mejicanos, refresca la mayor frecuencia de alteraciones bucodontológicas en los pacientes con AR. En todas las variables estudiadas (alteraciones en articulación temporomandibular, pérdidas dentales, caries, higiene oral deficiente y dolor facial) la frecuencia era significativamente mayor en el grupo AR que en la población general.

# SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.  
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

## ¿SE ACABARÁ INCLUYENDO LA HIDROXICLOROQUINA COMO PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA EN LAS RECOMENDACIONES EULAR DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO?

Kravvaritia E, Koutsogiannia A, Samolib E, Sfikakisa PP, Tektonidou MG  
Autoimmunity Reviews 19 (2020) 102491  
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102491>

Estudio prospectivo aleatorizado, abierto, cuyo objetivo fue evaluar la seguridad y eficacia de la hidro-

xicloroquina (HCQ) en la prevención de la trombosis en 50 pacientes con síndrome antifosfolípido primario (SAFP) con una asignación 1:1 a tratamiento estándar (anticoagulación y/o antiagregación) con o sin HCQ, y además se estudió el efecto de la HCQ sobre los títulos de los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) en estos 50 pacientes y en 15 sujetos asintomáticos portadores de AAF.

Se observaron 7 eventos trombóticos en los pacientes con SAFP (TVP -2-, ictus isquémico, IAM, oclusión de carótida interna, oclu-

sión de arteria renal y trombosis de vena central de la retina) de los cuales 6 correspondían al brazo sin HCQ (4 tomaban antivitamina K -AVK- y dos AVK y AAS) y 1 recibía HCQ y AVK. En el análisis con intención de tratar, el uso de HCQ se asoció con una reducción del 85% de la incidencia de trombosis durante un seguimiento promedio de 2,6 años, con un riesgo (hazard ratio) de 0.09 (95% CI = 0.01-1.26,  $p = 0.074$ ) después de ajustar por edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, triple positividad de AAF, antecedentes de eventos

trombóticos recurrentes al inicio del estudio y pobre control de anticoagulación (niveles de INR dentro del rango terapéutico  $\leq 80\%$ ). Además, el uso de HCQ a largo plazo se asoció con una disminución en los títulos de anti- $\beta 2$ GPI IgG, anti- $\beta 2$ GPI IgM y aCL IgG, a excepción de los anticuerpos anticardiolipina IgM, que presentaron tendencia a disminuir a lo largo del tiempo con independencia de la asignación del tratamiento. No se observaron diferencias significativas en la tasa de efectos adversos entre ambos brazos.

### Comentarios

Aunque los antagonistas de la vitamina K son la base del tratamiento de los pacientes con SAF, el riesgo de trombosis recurrente en estos pacientes se aproxima al 17% a los 5 años a pesar de la anticoagulación. La HCQ ha mostrado reducción de la incidencia de trombosis en pacientes con LES asociado a no a la presencia de AAF positivos y ha demostrado efectos favorables sobre la actividad del LES y la prevención del daño orgánico acumulado.

Los resultados del ensayo clínico que comentamos sostienen que el uso de HCQ representa un tratamiento adyuvante seguro y efectivo en la prevención de la trombosis en el SAFF, resultados que están en la línea de estudios observacionales previos (Long-term use of hydroxychloroquine reduces antiphospholipid antibodies levels in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Immunol Res.* 2017;65:17–24).

Los autores establecen pues que el efecto de tromboprofilaxis de la HCQ podría deberse, al menos en parte, a la reducción de los niveles circulantes de AAF. Otros estudios han demostrado, o sugerido, que la HCQ actúa frente a la activación plaquetaria, la sobreexpresión del factor tisular soluble, la disfunción endotelial dependiente de óxido nítrico y la unión de  $\beta 2$ -GPI a los fosfolípidos de membrana. Además, ha reducido la expresión o la

producción de interferón y de TNF, inhibiendo de este modo la trombogénesis mediada por mecanismos inflamatorios.

Finalmente, señalan que se necesitan ensayos aleatorizados con mayor número de pacientes para confirmar estos resultados y que se debería investigar el papel trombotector de la HCQ en portadores de AAF asintomáticos. En este sentido, el ensayo clínico HIBISCUS (Hydroxychloroquine for the secondary prevention of thrombotic and obstetrical events in primary antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2018, doi: 10.1016/j.autrev.2018.05.012), que se está llevando a cabo en 53 hospitales de 16 países, tratará de dar respuesta a si la HCQ es eficaz en la prevención secundaria de eventos obstétricos y trombóticos en pacientes con SAF primario. De sus resultados, y de las evidencias clínicas y experimentales actualmente disponibles, podrá depender la posibilidad de que futuras recomendaciones EULAR en el síndrome antifosfolípido puedan recoger, de manera análoga a como ya sucede en el SAF obstétrico (EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213), la recomendación de HCQ en algún escenario clínico como parte del tratamiento antitrombótico en el síndrome antifosfolípido.

### EN EL SAF CATASTRÓFICO, ¿ES SEGURA, SE PUEDE PLANTEAR LA SUSPENSIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN?

Mesa CJ, Rife EC, Espinoza LR.

*Clinical Rheumatology*

<https://doi.org/10.1007/s10067-020-04997-6>

El síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC) es una complicación infrecuente del síndrome antifosfolípido (SAF) que ocurre en alrededor del 1% de los pacientes. Si

no se trata la mortalidad puede llegar al 50%. No se dispone de ensayos clínicos de intervención prospectivos, controlados, que permitan establecer el manejo óptimo de estos pacientes, si bien la experiencia clínica sostiene que la anticoagulación es uno de los pilares imprescindibles en el tratamiento. Por este motivo, los autores del estudio describen la experiencia en 7 pacientes con SAFC en quienes se suspendió la anticoagulación después de 6 meses de tratamiento. Estos pacientes fueron inicialmente tratados con una combinación que incluyó anticoagulación, glucocorticoides, plasmaféresis y/o inmunoglobulinas intravenosas. La edad de los pacientes osciló entre los 17 y los 57 años, con un predominio de mujeres 5:2. Cinco pacientes tenían LES. Los órganos más frecuentemente afectados por el SAFC fueron SNC, pulmón y riñón. Cuatro pacientes mostraban triple positividad de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) y en los 7 pacientes los niveles de AAF permanecieron estables. Se indicó anticoagulación (warfarina) durante seis meses y posteriormente los pacientes recibieron tratamiento antiagregante de mantenimiento con AAS en dosis bajas (81 mg/día). Todos tomaban hidroxycloquina. En un seguimiento medio de 5,5 años se observó recurrencia de trombosis en dos pacientes, en un seguimiento a 2 y 14 años respectivamente y teniendo ambos triple positividad de AAF. Ningún paciente desarrolló un SAFC.

### Comentarios

Los autores señalan que el SAFC puede tener un factor desencadenante conocido, como infección, embarazo, procedimientos quirúrgicos, neoplasias u otros trastornos autoinmunes asociados, si bien el estudio no describe la existencia de factores precipitantes en los pacientes del estudio y la importancia que ello podría tener a la hora de decidir suspender o no la anticoagulación. Tampoco se des-

cribe si la recurrencia en los dos pacientes fue arterial o venosa y no se discute sobre la importancia o no de la triple positividad en los pacientes que presentaron la recurrencia trombótica. Finalmente, no parece existir ninguna razón específica por la que sustituyó la anticoagulación por la antiagregación.

En la discusión los autores argumentan la baja probabilidad de un segundo episodio de SAF en pacientes anticoagulados (Erkan D. *Ann Rheum Dis* 62:530–533), y citan diversos estudios de SAF trombótico en donde la suspensión de la anticoagulación ha sido segura, señalando que los pacientes que tendrían un elevado riesgo de recaída trombótica serían hombres, con AAF persistentemente positivos o con triple positividad de los mismos, mientras que tendrían bajo riesgo de recaída los pacientes que toman aspirina o cuando se negativizan los AAF.

El mérito de este trabajo probablemente reside en que deja abierta la posibilidad de que algunos pacientes con SAF, como los mencionados de bajo riesgo de recaída, puedan seguir tratamiento antiagregante (junto a hidroxilcloroquina) a largo plazo evitando de este modo la anticoagulación crónica.

## COVID-19 Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS: MÁS EXPECTATIVAS QUE EVIDENCIAS

Borghesi MO, Beltagy A, Garrafa E, et al. *medRxiv*. 2020 Jun 19:2020.06.17.20134114. doi: 10.1101/2020.06.17.20134114. PMID: 32588001

Los pacientes con Covid-19 graves tienen un estado de hipercoagulabilidad que puede asociarse a eventos trombóticos venosos o arteriales, a fallo multiorgánico y a éxitus.

En este estudio se analizó el suero de 122 pacientes con Covid-19 para conocer la prevalencia de los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) y su correspondiente correlato clínico. De los 122, 16 pacientes habían presentado eventos trombóticos mayores. Los anti- $\beta$ 2 GPI IgG/IgA/IgM fueron los AAF más frecuentemente encontrados (en el 15.6%/6.6%/9.0% de los pacientes), mientras que los aCL IgG/IgM se detectaron en un 5.7%/6.6%. Los aPS/PT IgG/IgM se detectaron en el 2.5%/9.8%. No se observó asociación entre trombosis y presencia de AAF. Como conclusión, se observó una baja prevalencia de AAF en los pacientes con Covid-19 y estos no se asociaron a episodios trombóticos.

### Comentarios

Una de las primeras publicaciones sobre coagulopatía y AAF en pacientes con Covid-19 describía la positividad de aCL y anti- $\beta$ 2 GPI en tres pacientes con procesos trombóticos, uno de ellos con isquemia arterial de miembros y en los tres casos con imágenes de infartos cerebrales múltiples (Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMc2007575).

Otros autores en 56 pacientes con Covid-19 encontraron positividad del anticoagulante lúpico (AL) en 25 casos (45%), y en 5 de los 50 aCL o anti- $\beta$ 2GPI (10%, tres casos asociados a AL). Los autores no describen asociación con fenómenos trombóticos (*J Thromb Haemost*. 2020. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. doi: 10.1111/jth.14867). En otro estudio en el que se realizó un análisis retrospectivo del perfil de AAF en 25 pacientes con neumonía Covid-19 grave ingresados en UCI y que precisaron oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), el anticoagulante lúpico, los aCL y los anti- $\beta$ 2GPI fueron positivos en 23 (92%), 13 (52%) y 3 (12%) pacientes, respectivamente.

Ocho (32%) pacientes tenían positividad simple de AAF, 13 (52%) doble positividad y 3 (12%) la tenían triple. Los niveles de fibrinógeno estaban elevados en 18 (72%) y todos los pacientes presentaban una elevación muy significativa de los niveles de dímero-D. En 6 casos se diagnosticó un TEP masivo, todos con anticoagulante lúpico positivo. El TEP es una complicación infrecuente de la ECMO en pacientes con distrés respiratorio y ninguno de estos pacientes tenían antecedentes de LES o de SAF (High Frequency of Antiphospholipid Antibodies in Critically-ill COVID-19 Patients: a Link with Hypercoagulability? *J Intern Med*. 2020. doi: 10.1111/joim.13126). Finalmente, de 785 pacientes ingresados por neumonía Covid-19, 24 presentaron trombosis venosa profunda y/o TEP y sólo dos pacientes presentaban positividad débil de aCL IgM y de anti- $\beta$ 2 GPI IgM. Los autores concluyen que los AAF no estarían implicados en el desarrollo de complicaciones trombóticas en pacientes con neumonía Covid-19 (*Thromb Res*. 2020. Antiphospholipid antibodies are not elevated in patients with severe COVID-19 pneumonia and venous thromboembolism. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.017).

Como resumen, las observaciones que anteceden llevan a preguntarse si la infección Covid-19 puede inducir específicamente la producción de AAF, si estos anticuerpos persisten en el tiempo, si son responsables, al menos en parte, del estado protrombótico y cuál es el papel que desempeñan la elevación del fibrinógeno y del dímero D y el severo estado inflamatorio a nivel sistémico en la generación de eventos trombóticos. En todo caso, la mayoría de las evidencias disponibles actualmente sugieren que en pacientes infectados por el SARS-CoV-2 existe una baja prevalencia de AAF y una escasa capacidad patogénica de estos en el desarrollo de fenómenos trombóticos.

# ESCLERODERMIA



Norberto Ortego Centeno

Raquel Ríos Fernández

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

## NUEVOS INTENTOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS CUTÁNEA EN LA ESCLERODERMIA: RIOCIQUAT EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA DIFUSA EN FASE TEMPRANA DE LA ENFERMEDAD

Dinesh Khanna, Yannick Allanore, Christopher P Denton et al.  
Ann Rheum Dis 2020;79: 618-625

Hasta ahora el tratamiento para la esclerosis cutánea en la esclerodermia se está realizando con corticoides, metotrexate o micofenolato, pero a pesar de ello hay pacientes que responden mal. Por eso se sigue investigando en nuevos tratamientos. Uno de ellos es el Riociguat.

En un estudio piloto se ha visto que Riociguat incrementa el flujo digital en pacientes con Raynaud. Además, Riociguat tiene efectos antiproliferativos, antiinflamatorios y antifibróticos en modelos animales.

En este trabajo se pretende evaluar la eficacia y seguridad en la esclerodermia sistémica difusa.

Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en fase IIb, internacional, multicéntrico. El objetivo principal es el cambio del índice de Rodnan en la semana 52. Se incluyeron pacientes con esclerodermia difusa de menos de 18 meses de duración y un índice de Rodnan modificado de 10-22 unidades. Otros criterios de inclusión fueron una CVF >45% y una DLCO > 40%.

Se excluyeron pacientes que estaban en tratamiento concomitante con nitratos, inhibidores de la fosfodiesterasa u otros tratamientos para la esclerodermia.

La dosis que recibieron se fue ajustando cada 2 semanas desde 0.5 mg a 2.5 mg tres veces al día, durante las 10 primeras semanas. Se permitió terapia de rescate en la semana 26. Los pacientes se reevaluaron en la semana 12, 26 y 52, con valoración adicional del Rodnan y la función pulmonar en la semana 39.

Se aleatorizaron un total de 121 pacientes. Sesenta pacientes recibieron 0,5 mg -2,5 mg de Riociguat tres veces al día frente a 60 pacientes placebo. En cada grupo, 5 pacientes recibieron más de una terapia de rescate después de la semana 26. Se suspendió el tratamiento en un 30% de los tratados con Riociguat en la semana 18 y en 24,6% de los placebo. En la semana 52 se observó un cambio en el índice Rodnan de - 2,09 + 5,66 en 57 pacientes con Riociguat y de - 0,77 + 8,24 en 52 con placebo. Se observó progresión de índice de Rodnan (incremento >5 unidades y >25% desde el estado basal) en 18,6% en los tratados con Riociguat y en 36,7% en los tratados con placebo. Regresión (descenso >5 unidades y > 25% desde el estado basal) en el grupo de Riociguat del 45,7% frente al 30% en el placebo. En pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, la CVF disminuyó en -2,7% con Riociguat y -7,6% con placebo.

La DLCO bajó -2,31% (DS 1.08) con Riociguat y -4,09% (DS 12.19) con placebo. En pacientes con enfermedad pulmonar intersticial establecida los cambios en la DLCO con Riociguat fueron de -4,55 (DS 8.12) frente a -7,63 (DS 13.37) con placebo. En aquellos con una CVF basal 50-75% la DLCO aumentó 2.26 (DS 15,16) con Riociguat y cayó -7.32 (DS 17,24) con placebo. En la semana 14, el Raynaud mejoró en más del 50% en 19 de 46 pacientes con Riociguat (41,3%) y 13 (26%) de 50 pacientes con placebo. Nuevas úlceras digitales se desarrollaron en pacientes con Riociguat (3,3%) frente a placebo (9,8%) en la semana 14. Y respectivamente, 8,3% y 19,7 % en la semana 52. El 96,7% en los pacientes tratados con Riociguat y el 90,2% en los de placebo experimentaron efectos adversos. La mayoría fueron gastrointestinales (reflujo, diarrea o náuseas) o del sistema nervioso (mareo, cefalea). Hipotensión sintomática se dio en el 11,7% de pacientes con Riociguat frente al 9,8% con placebo. Falleció un paciente del grupo de Riociguat de IAM, 117 días después del tratamiento, y uno del grupo placebo de fallo ventricular izquierdo.

### Comentarios

Riociguat no muestra ser eficaz en la esclerosis cutánea en pacientes con esclerodermia. Sin embargo se puede seguir investigando su eficacia en otros objetivos planteados en este trabajo.

## ¿EXISTE UN NUEVO TRATAMIENTO PARA LOS SÍNTOMAS DIGESTIVOS EN LA ESCLERODERMIA? TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL EN ESCLEROSIS SISTÉMICA: ENSAYO CLÍNICO PILOTO ALEATORIZADO CONTROLADO CON PLACEBO

Håvard Frøtheim 1 2, Brian K Chung 2 3 4, Henriette Didriksen et al. PloS ONE 15(5): e0232739.

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune, con afectación multiorgánica y afectación gastrointestinal frecuente que cursa con disminución de la motilidad esofágica e intestinal, reflujo gastroesofágico, malabsorción intestinal e incontinencia fecal en más del 90% de los pacientes.

Hay estudios que muestran que la composición de la microbiota intestinal difiere de la de los pacientes sanos. El trasplante de la microbiota fecal está mostrando ser un arma terapéutica eficaz en algunas enfermedades pero no se ha usado en las enfermedades autoinmunes.

En este trabajo se intenta determinar la seguridad y eficacia del trasplante de microbiota fecal en pacientes con esclerodermia usando microbiota intestinal humana anaerobia obtenida por cultivos, disponible comercialmente.

Se trata de un estudio piloto en un único centro, doble ciego aleatorizado. El tratamiento se instaura con endoscopia digestiva alta dos veces con dos semanas de separación (Semana 0 y 2). Además estos pacientes se sometieron a una tercera gastroscopia en la última semana (semana 16) para una biopsia. La eficacia se valoró usando el cuestionario ULCA GIT 2.0, una escala de 7 ítems que medía los síntomas gastrointestinales altos y bajos. Además la incontinencia fecal fue registrada por un experto en cada visita. El objetivo

primario fue valorar la eficacia y seguridad. Los objetivos secundarios incluían los efectos sobre la incontinencia fecal, cambios en la composición de la microbiota, valoración del cambio en IgA e IgM del recubrimiento bacteriano, cambios en la concentración de los niveles de calprotectina fecal, en el Rodnan, función pulmonar, proteína C reactiva, VSG y valoración global del paciente y del médico. Todos estos ítems fueron recogidos desde la semana 0 a la 4 y/o desde la semana 0 a la 16.

Diez pacientes, todas mujeres y con esclerosis sistémica limitada, fueron aleatorizadas, 5 a recibir tratamiento y 5 a placebo en un estudio doble ciego, placebo-control durante 16 semanas. Todas las pacientes tenían síntomas moderados-graves tanto a nivel gastrointestinal alto como bajo, que incluían diarrea, flatulencia distensión, y/o incontinencia fecal. De los 10 se excluyó una del grupo placebo por presentar laringoespasma en la primera gastroscopia. Después de la primera intervención (semana 0) los 9 pacientes tenían síntomas gastrointestinales. En la semana 4 tres pacientes del trasplante de microbiota y uno del placebo refirió mejoría, que continuó durante la semana 16 en todos los pacientes. Se observó disminución de la flatulencia, diarrea y/o incontinencia fecal en 4 de los 5 pacientes en el grupo que recibió la microbiota (en la semana 4 y/o 16) y dos en los 4 del grupo placebo (en la semana 4 o 16). Con respecto a la incontinencia fecal tres pacientes del grupo de tratamiento referían incontinencia en la semana 0, que se resolvió en la semana 4. En el grupo placebo dos pacientes tenían incontinencia en la semana 0 con resolución sólo en una en la semana 4. Los efectos secundarios fueron moderados y transitorios. Dos controles tuvieron efectos secundarios graves; uno un laringoespasma en la semana 0 durante la endoscopia

y otro una perforación duodenal durante la endoscopia en la última semana (semana 16).

Se observaron niveles de calprotectina estables en el grupo placebo y un incremento en los 5 pacientes que recibieron tratamiento.

No se sabe cuál es el mecanismo por el que actúa la microbiota, pero se especula que puede ser una mezcla entre dismotilidad y disbiosis, modificando el patrón de motilidad.

### Comentarios

Este pequeño estudio tiene muchas limitaciones como el número escaso de pacientes, los síntomas gastrointestinales de los que se parte son moderados, sólo se incluyen mujeres con forma limitada... Además se observó recurrencia de los síntomas gastrointestinales alrededor de la semana 16 por lo que en caso de demostrarse su eficacia en estudios más amplios serían necesaria intervenciones repetidas para mantener su efecto.

### NOVEDADES Y FRACASOS DE LOS ENSAYOS RECIENTES EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA

Christopher P. Denton, Philip Yee, Voon H. Ong. Eur J Rheumatol 20 July 2020; 10.5152/eurjrheum.2020.19187

La esclerosis sistémica (SSc) es una enfermedad que ha demostrado ser muy difícil para diseñar ensayos clínicos. La enfermedad es heterogénea, puede acompañarse de un daño imposible de revertir, es poco prevalente..., lo que ha hecho que muchos de los ensayos clínicos clásicos no tengan la validez adecuada y hayan permitido extraer conceptos erróneos. En los últimos años se han ido mejorando las cosas en este sentido. Recientemente, por ejemplo, se ha

desarrollado un índice compuesto (CRISS) como punto de interés relevante, de igual manera a como se ha desarrollado en el LES y otras patologías.

En este artículo que comentamos, los autores hacen una revisión de los últimos estudios realizados y lo que han aportado:

**Inmunosupresores convencionales.** Hacen referencia a los estudios FAST, SLS y ESOS, con ciclofosfamida oral y micofenolato en fibrosis pulmonar y cutánea. Son la base de nuestros tratamientos actuales con estos fármacos, pero su diseño deja mucho que desear.

**Trasplante autólogo de médula ósea.** Los estudios ASTIS y ASSIST inicialmente y el estudio SCOT después apuntan al posible beneficio de este tratamiento en casos seleccionados de pacientes. Pero aún tiene que recorrer un largo camino antes de ser aplicado a la práctica cotidiana y, personalmente, creo que tienen un porvenir limitado.

#### Terapias biológicas.

El estudio dsSSC con **infiximab**, un fármaco anti-TNF, encontró una tendencia a la mejoría de la afectación cutánea, pero no como para recomendar este tratamiento en nuestros pacientes.

Un estudio con **basiliximab**, un antagonista de la IL-2, aportó cierta mejoría en la función pulmonar.

**Rituximab**, monoclonal anti-CD20, se utiliza en la práctica cotidiana, estando pendientes del estudio RECITAL, en la que se compara con ciclofosfamida porque, hasta ahora, las evidencias proceden de casos y series de casos.

**Abatacept**, que actúa impidiendo la activación de los linfocitos T, en el estudio ASSET solo mostró una tendencia al beneficio en la afectación cutánea, aunque sí una mejoría en la calidad de vida. Los autores, no obstante, destacan este estudio por lo que ha aportado en cuanto a calidad de diseño.

**Tocilizumab** despertó muchas esperanzas a raíz de diferentes datos fisiopatológicos. El estudio Safety and Efficacy of Subcutaneous Tocilizumab in adult with Systemic Sclerosis (faSScinate) mostró una disminución de la progresión de la afectación cutánea del 20%. En el estudio fase III focuSSced no publicado, pero presentado en forma de resumen en congreso, parece demostrar una estabilización de la función pulmonar en pacientes con formas difusas activas. Los autores lo dejan como las opciones abiertas en el momento actual.

#### Terapia antifibrótica

**Antagonistas del receptor ácido lisofosfatídico 1.** En un estudio fase II mostró una tendencia a la mejoría de la afectación cutánea.

**Tratamientos anti factor de crecimiento y transformación Beta.** Es la molécula por excelencia implicada en la génesis de la fibrosis y ha sido la diana de varios estudios. Metelimumab fue el primer monoclonal probado y no aportó datos de interés. Más recientemente frosolimumab mostró impacto en marcadores moleculares de esclerosis cutánea.

**Agonistas de los endocannabinoides. Lenabasum** es un mediador lipídico con selectividad por el receptor canabinoide tipo2. Es un potente inhibidor de la inflamación y posee, además, propiedades antifibróticas. Hay datos de un fase II prometedores y está en marcha un fase III.

**Suero hiperinmune de cabra.** Estimula la hormona estimulante melanocortina-alfa de potentes efectos antifibróticos, como lo demuestra algún estudio en animales y humanos.

**Agonistas de los receptores del proliferador activado de peroxisoma (PPAR).** Parece que la actividad de PPAR está disminuida en los procesos fibróticos. Por eso el

utilizar agonistas de estos receptores. Pero la información disponible no es alentadora

**Inhibidores de la tirosin kinasa Imatinib y nilotinib** no dieron resultados positivos y, además, se toleraban mal.

**Nintedanib**, sin embargo, ha demostrado frenar la progresión de la fibrosis pulmonar (50%), con una tolerancia aceptable (SENSCIS) independientemente de que se utilizara de forma conjunta con micofenolato y/o glucocorticoides.

#### Terapias utilizadas en la hipertensión pulmonar

**Bosentan** se ha probado en un ensayo clínico de 12 meses, sin resultados esperanzadores.

**Riociguat** también se ha probado, como se comenta en estos resúmenes. También sin éxito

Los autores concluyen que es bueno que se hayan puesto en marcha tantos ensayos clínicos en los últimos años. Además, de todos ellos, aunque sean negativos, se va aprendiendo. Se quedan con nintedanib y tocilizumab.

#### Comentarios

Los autores insisten en la bondad de tocilizumab y nintedanib dentro de las novedades. Nos parecen muy entusiastas cuando se refieren a los inmunosupresores clásicos. Pero, aquí entre nosotros, en los ensayos clásicos, se incluyeron enfermos que en la práctica clínica no trataríamos hoy en día y, que os voy a decir de la ciclofosfamida oral. Pues eso, que por mucho ensayo clínico nadie la utiliza. Nintedanib ejerce un efecto modesto que parece independiente del que pueda ofrecer micofenolato. En el estudio SENSCIS parece que la utilización conjunta de ambos fármacos, tiene más efecto, aunque no haya diferencias estadísticamente significativas. Hay que seguir esperando. Pero es cierto que van apareciendo nuevas moléculas y acabará apareciendo la definitiva.



# VASCULITIS



José Luis Callejas Rubio

Manuela Moreno Higuera

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

Hospital San Cecilio. Granada.

## IMPORTANCIA PRONÓSTICA DE LAS LESIONES CUTÁNEAS EN LAS VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA

Micheletti RG, Fuxench ZC, MD, Craven A, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2020 May 18. doi: 10.1002/art.41310. Online ahead of print.

Estudio transversal internacional que describe los hallazgos dermatológicos de las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) y su asociación con las manifestaciones sistémicas. Se reclutaron 1184 pacientes de 130 centros en base a los datos de los Criterios de Diagnóstico y Clasificación en el Estudio de Vasculitis (DCVAS): 656 (55%) con GPA, 302 (26%) con PAM y 226 (19%) con GEPA. Los pacientes con PAM eran en promedio mayores y con más frecuencia, mujeres y de origen asiático (todos  $p < 0,05$ ). Las manifestaciones cutáneas específicas registradas fueron: petequias/púrpura, lesiones dolorosas de la piel, erupción maculopapular, prurito, úlcera, livedo reticularis o racemosa, nódulos cutáneos sensibles, urticaria, gangrena, hemorragia en astillas, infarto cutáneo, nódulos cutáneos no sensibles y otras.

Las manifestaciones cutáneas fueron comunes en todos los subtipos de VAA (414/1184; 35%): GPA 223/656 (34%), PAM 85/302 (28%) y GEPA 106/226 (47%). La manifestación cutánea más frecuente para todos los tipos fue petequias/púrpura (N=181; 15%) seguida de las lesiones cutáneas dolorosas (N=98; 8%) y la erupción maculopapular (N=96; 8%). La livedo reticularis y

racemosa fue más frecuente en la PAM ( $p < 0,01$ ). Las lesiones cutáneas dolorosas y ulceraciones, fueron similares y significativamente más frecuentes en la GEPA y la GPA ( $p < 0,05$  para ambas). Las manifestaciones alérgicas y no específicas, como el prurito, la urticaria y la erupción maculopapular fueron más comunes en el GEPA que para los otros subtipos (todos  $p < 0,01$ ). La biopsia de piel, aunque poco utilizada (realizada en un 22-44%), fue frecuentemente diagnóstica (68-94%). En comparación con los pacientes sin manifestaciones cutáneas, aquéllos con lesiones cutáneas presentaban mayor frecuencia de manifestaciones sistémicas graves de vasculitis (como hemorragia alveolar y glomerulonefritis), específicamente aquéllos con GPA o GEPA, y aquéllos positivos para PR3-ANCA o negativos para ANCA (proporción de riesgo  $> 1,9$  para todos), pero no para aquéllos con PAM o MPO-ANCA ( $p < 0,01$ ).

Los autores concluyen que las manifestaciones cutáneas son comunes y variadas en las VAA y tienen una importancia a la hora del diagnóstico y pronóstico, al asociarse con la gravedad en pacientes con GPA, GEPA, PR3-ANCA y ANCA negativos.

### Comentarios

Interesante artículo que nos muestra que la piel está afectada en un porcentaje considerable en los pacientes con VAA y que puede aportarnos mucha información (y precoz). Por un lado para el apoyo/confirmación del diagnóstico, pues algunas lesiones cutáneas pueden ser características distintivas entre unas VAA y

otras, y además son accesibles para la realización de una biopsia. Por otro, pueden dar información pronóstica, especialmente en pacientes con GPA, GEPA, PR3-ANCA positivos o ANCA negativos, más propensos a presentar manifestaciones sistémicas graves. Por tanto, consideramos de interés el examen cutáneo y la evaluación dermatológica en estos pacientes.

## PLASMAFÉRESIS EN VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA GRAVES: “MÁS SAMBA Y MENOS TRABAJAR”, MENOS CORTIS Y NADA DE PLASMAFÉRESIS

Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. *N Engl J Med.* 2020;382(7):622-31.

Ensayo clínico para evaluar la eficacia de las plasmaféresis (PF) en paciente con vasculitis asociada a ANCA (VAA) graves definida por un filtrado glomerular inferior a 50 ml/min o por una hemorragia alveolar difusa. Los pacientes se aleatorizaron a recibir 7 sesiones de PF en los 14 días siguientes a la aleatorización frente a placebo; también a recibir un tratamiento estándar con corticoides (GC) o con una pauta de dosis reducida. Se realizó con un algoritmo con estratificación de acuerdo a la edad ( $> 60$  vs.  $< 60$  años) función renal (Cr  $< 5,6$  vs.  $> 5,6$  mg/dl o uso de diálisis), subtipo de ANCA (PR3 vs. MPO), gravedad de la hemorragia (no hemorragia vs. no grave vs. grave definida por  $SO_2 < 85\%$

con  $FiO_2=0,21$ ) y tipo de inducción (ciclofosfamida -CF- oral vs. iv vs. rituximab -RTX-). Todos los pacientes recibieron un tratamiento de inducción con CF (50% iv, 34% oral) o RTX (15%). Respecto a los GC, todos fueron tratados con pulsos durante 1-3 días, con una dosis máxima acumulada de 1-3 gramos; con posterioridad todos los pacientes los recibieron en función del peso (<50, 50-75 y >75 kg). La pauta habitual fue la empleada en ensayos y los que recibieron la reducida, recibieron la primera semana la misma dosis; a partir de la segunda semana recibieron el 50% de la dosis, de tal forma que a los 6 meses la dosis acumulada era inferior al 60% de la del régimen habitual. Después de 3-6 meses con CF, los pacientes recibieron azatioprina para mantener la remisión al menos la semana 52.

El objetivo principal es un combinado de muerte por cualquier causa o fracaso renal terminal definido por necesidad de terapia renal sustitutiva (hemodiálisis o diálisis peritoneal durante 12 ó más semanas continuas) o por trasplante renal, con un seguimiento a 7 años.

Se incluyeron 352 pacientes en el grupo de PF y 352 en grupo control; 353 pauta reducida de GC y 351 pauta habitual. La proporción MPO vs PR fue aproximadamente 60/40 en todos los grupos. Respecto a la hemorragia alveolar la presentaron menos del 30%, siendo considerada grave en menos del 10% en todos los grupos. No se observaron diferencias significativas en el objetivo principal (28,4 vs. 31%) en los pacientes con y sin PF respectivamente. No se observaron tampoco diferencias significativas entre los grupos por pautas de GC, con una menor riesgo de infecciones en el grupo de dosis reducida.

Los autores concluyen que el uso de PF en pacientes con VAA graves no reduce la incidencia de muerte o fallo renal, y que el régimen de dosis bajas de GC no es inferior. Se han publicado varias cartas al editor comentando los resultados del estudio, destacando la ausencia de biopsias renales, la no determinación de los títulos de ANCA y la pauta de PF.

## Comentarios

La verdad es que nos quedamos sin palabras con los resultados del estudio, pensando qué vamos a hacer con los enfermos que evolucionan mal. Parece claro que la evolución del riñón no se modifica con la PF pero, queremos seguir creyendo en dos situaciones: en los enfermos con insuficiencia renal rápidamente progresiva y, sobretodo, con hemorragia alveolar; básicamente porque son pocos los pacientes con hemorragias graves, y porque pensamos que puede ser un error en reponer la PF con albumina en lugar de plasma fresco congelado.

## TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON RITUXIMAB EN LAS VASCULITIS ANCA: "CONTRI MÁS TIEMPO MEJOR"

Charles P, Perrodeau É, Samson M, et al. *Ann Intern Med.* 2020;10.7326/M19-3827. doi:10.7326/M19-3827

El estudio MAINRISTSAN demostró la superioridad del rituximab (RTX) sobre la azatioprina para mantener la remisión de las vasculitis asociadas a ANCA (VAA), siendo recomendada en la actualidad la pauta semestral de 500 mg durante 18 meses. Sin embargo durante el seguimiento se observó una alta tasa de recidivas después de finalizar el RTX con una tasa libre de recidiva del 57,9% a los 32 meses de su última infusión.

El MAINRITSAN2 comparó dos estrategias de infusión de RTX para mantener la remisión en pacientes con VAA. En el grupo "a medida" los pacientes recibieron 500 mg los días 0 y 14 y, posteriormente, si reaparecían los linfocitos CD19, los ANCA o si los títulos de ANCA aumentaban significativamente. En el grupo de "dosis fija" se administraba RTX semestral hasta los 18 meses. El objetivo fue evaluado a los 28 meses, momento en que se inició el MAINRITSAN 3, diseñado para evaluar la eficacia de prolongar

el esquema de infusión de RTX en pacientes que habían alcanzado la remisión completa (RC) después de la primera fase de mantenimiento, comparada con placebo. Se incluyeron también aquellos pacientes que habían tenido una recidiva menor, definida como los que consiguieron mantener la RC sólo con la subida de la dosis de corticoides. Se definió RC como un BVAS de 0. Tras la aleatorización los pacientes recibieron una dosis fija de 500 mg a los 6,12 y 18 meses.

El objetivo principal fue supervivencia libre de recidiva a los 28 meses, definiendo recidiva como reaparición o empeoramiento de los síntomas de la VAA, es decir, un BVAS mayor de 0 puntos. Los objetivos secundarios incluyeron supervivencia libre de recidivas mayor y menor, definiendo mayor como la que afectase la vida o afectación de un órgano mayor, y menor como reaparición de síntomas con BVAS mayor de 0, pero sin ser recidiva mayor.

Se incluyeron un total de 97 pacientes, 68 (79%) con granulomatosis con poliangeítis y 29 (30%) con poliangeítis microscópica. Se asignaron a RTX 50 pacientes (52%) y 47 (48%) a placebo. El objetivo primario se alcanzó en 96% en el grupo RTX vs. 74% en placebo, con una diferencia del 22% y un hazard ratio de 7,5.

La supervivencia libre de recidiva mayor en el mes 28 fue del 100% vs. 87%, respectivamente. Al menos se desarrolló en 12 pacientes (24%) en el grupo RTX, con un aumento significativo del número de infecciones frente al placebo. No hubo ninguna muerte en ningún grupo.

Los autores concluyen que el tratamiento extendido con RTX se asoció con una menor incidencia de VAA comparada con tratamiento convencional.

## Comentarios

La primera condición para la eficacia de un tratamiento es el adecuado cumplimiento del mismo por parte del paciente. Esto no ocurre siempre y es muy frecuente el cumplimiento parcial que resulta una práctica perversa.

## TOCILIZUMAB EN ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES: DATOS DE NUESTRA PRÁCTICA CLÍNICA, MÁS ALLÁ DEL ESTUDIO GIACTA

Calderón-Goercke M, Castañeda S, Aldasoro V, et al. Clin Exp Rheumatol. 2020;38 Suppl 124(2):112-9.

Los autores comparan los datos clínicos y la respuesta a tocilizumab (TCZ) en una serie de pacientes de la práctica clínica diaria con arteritis de células gigantes (ACG) con los resultados del estudio GiACTA. Se incluyen los 251 pacientes del estudio GiACTA y 134 pacientes de nuestra práctica clínica diaria. El diagnóstico de ACG en los paciente del estudio GiACTA se realizó por criterios de la ACR, mientras que en los de la práctica clínica habitual se utilizaron no sólo criterios ACR, también se incluyeron aquéllos con una biopsia de arteria temporal positiva o con presencia de datos consistentes con vasculitis en las pruebas de imagen junto con síntomas craneales de ACG. Los pacientes del estudio GiACTA recibieron exclusivamente TCZ subcutáneo (162 mg cada 1-2 semanas) mientras que

los de la práctica clínica diaria recibieron TCZ iv (8 mg/kg/mes) o subcutáneo (162 mg/semanal).

Los pacientes de la vida real fueron mayores, tenían una duración mayor de la enfermedad y presentaban niveles mayores de la velocidad de sedimentación.

El 79,3% de los pacientes del estudio GiACTA y el 55,2% de los de la práctica clínica diaria presentaron manifestaciones craneales antes del inicio del TCZ y el 20% en ambos grupos presentaron clínica de polimialgia reumática en ausencia de síntomas craneales. No hubo diferencias en la frecuencia de biopsia positiva de la arteria temporal. La PET-TC se usó de forma significativa con más frecuencia en los pacientes de la vida real. Todos los pacientes recibían corticoides en el momento del inicio del tratamiento con TCZ, si bien la dosis fue significativamente mayor en el estudio GiACTA. Por contra, el uso de inmunosupresores, en concreto metotrexate, fue significativamente mayor en los pacientes de la práctica diaria (79,1% vs. 10,7%). No se observaron diferencias significativas, aunque si hubo una tenden-

cia a una mayor remisión sostenida en los pacientes de la práctica diaria (70,4% vs 54,6%). Respecto a los efectos adversos, tampoco se objetivaron diferencias, siendo la infección la más frecuente en forma de neumonías e infecciones del tracto urinario. Se tuvo que suspender TCZ en el 6% de los pacientes del estudio GiACTA y en el 12,7% de los de la práctica real. No se comunicó ninguna muerte en el estudio GiACTA pero sí 5 en nuestros pacientes

### Comentarios

Los resultados de este trabajo muestran, una vez más, que los pacientes de los ensayos se parecen poco a los de la vida real. A pesar de estas diferencias clínicas, TCZ fue igualmente efectivo en los dos estudios. Sin embargo, se objetivaron más infecciones graves en los pacientes con ACG reclutados de la práctica clínica diaria, siendo esta una llamada de atención en las conclusiones.

Con los resultados del estudio GiACTA y la experiencia en la práctica clínica diaria, TCZ se ha convertido en una de las principales armas terapéuticas en el tratamiento de la ACG.

# SÍNDROME DE SJÖGREN



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

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

## PRONÓSTICO A LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO Y AFECTACIÓN RENAL

Lin CY, Wu CH, Chen HA, et al. J Autoimmun. 2020 May 21:102483. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102483.

Este estudio se propone conocer la incidencia y riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes diagnosticados de síndrome de Sjögren primario (SSp). Para ello, los autores llevan a cabo este estudio de cohortes retrospectivo nacional que fija como población de

referencia a todos aquellos sujetos afiliados al sistema nacional de Salud de Taiwan entre los años 2000 y 2013 (un total de 105.030 sujetos). Como covariables se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, el nivel socioeconómico y la presencia de comorbilidades. A lo largo del pe-

riodo de seguimiento, fueron identificados 17.505 casos incidentes con SSp (de acuerdo con la CIE-9), de los cuales 1008 (5,8%) desarrollaron ERC (CIE-9) y 38 (0,22%) ERC avanzada o terminal (CIE-9). En su conjunto, los pacientes con SSp presentaron, no sólo una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular, sino además un riesgo significativamente mayor de desarrollar ERC (HR ajustado = 1,49; IC 95%: 1,38-1,59) aunque no de ERC avanzada (HR ajustado = 0,82; IC 95%: 0,58-1,16), en comparación con el resto de sujetos no diagnosticados de SSp.

### Comentarios

Las manifestaciones extraglandulares se describen aproximadamente en uno de cada cuatro pacientes con SSp. De entre ellas, la afectación renal puede representar entre el 1-30%, según la serie considerada, habitualmente como disfunción tubular o nefritis intersticial. Clásicamente, el pronóstico de la afectación renal en los pacientes con SSp se ha considerado favorable. No obstante, los trabajos que han abordado la cuestión hasta el momento han mostrado en ocasiones resultados contradictorios y nunca antes se habían considerado tamaños muestrales tan grandes ni periodos de seguimiento tan prolongados como los del presente estudio. De este modo, y sin perder de vista limitaciones notorias (como que la raza oriental de los sujetos de estudio impide generalizar los resultados a otras poblaciones, o que no fueron incluidas variables importantes como el filtrado glomerular, tipo de patología renal y/o perfil de autoinmunidad de los pacientes con SSp), los autores concluyen que, aunque el pronóstico a largo plazo de la ERC observada en los pacientes con SSp parece confirmarse que es buena, su considerable frecuencia (un 49% superior a la de la población general, especialmente en mujeres), hace recomendable una vigilancia estrecha para su identificación precoz y manejo más eficiente.

## PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS CON OSTEOPOROSIS Y FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Tarek Carlos Salman-Monte,  
Carlos Sánchez-Piedra,  
Mónica Fernández Castro et al.  
*Rheumatology International*  
2020;40:1259-1265

Los pacientes con síndrome de Sjögren primario (Ssp) presentan un riesgo incrementado de osteoporosis y fracturas osteoporóticas (FO), debido a varios factores de riesgo como la edad avanzada y el sexo femenino, el uso de corticoides, la presencia de acidosis tubular renal, el déficit de vitamina D, la inmovilización debida a afectación del sistema nervioso central y periférico y la posible coexistencia con otras enfermedades autoinmunes (EAS) como la colangitis biliar primaria y la enfermedad celiaca. El objetivo del estudio fue evaluar la prevalencia de osteoporosis y describir sus características. Se evaluaron un total de 437 pacientes, 95% eran mujeres. La prevalencia de osteoporosis fue del 18,54%, la prevalencia en hombres fue del 19%. Un 76,4% de las mujeres eran menopáusicas. Los factores que se asociaron con osteoporosis en el grupo de mujeres menopáusicas fueron: edad, edad de la menopausia, duración de la enfermedad, ESSDAI, presencia de anticuerpos anti-La y el tratamiento con corticoides.

En comparación con otros estudios la prevalencia de osteoporosis fue menor que en otros registros europeos y que en pacientes asiáticos, pero esta prevalencia si estaba en el rango observado de pacientes con otras EAS, como LES.

Tanto la edad como el estado menopáusico eran ya factores conocidos para la osteoporosis, pero en este estudio se describe por primera vez la asociación de la

osteoporosis con la duración de la enfermedad.

La persistencia de un estado inflamatorio podría contribuir a la presencia de una disminución de la masa ósea, como ya se ha observado en otras EAS como la AR. Parece deberse al efecto de la inflamación en el recambio óseo. En este estudio se encontró relación entre la osteoporosis y el ESSDAI, por lo que estos resultados también sugieren que la actividad inflamatoria en el SSp influye en la disminución de la masa ósea.

Por otro lado, se sabe que los corticoides no solo influyen en los diferentes estadios en la formación de osteoclastos, sino que también reducen la inflamación, lo que es un factor de riesgo importante para la osteoporosis. Así en este estudio, se encontró una asociación entre osteoporosis y tratamiento con corticoides. En cuanto a las fracturas osteoporóticas, se demostró una asociación con el ESSDAI, pero no se asociaron con el uso de corticoides. Se ha demostrado en otros estudios que el deterioro de la cortical es la alteración más importante observada en el SSp, lo que contribuye a las fracturas osteoporóticas, además de que los corticoides inducen una rápida pérdida de hueso trabecular, lo cual ya se puede evidenciar en los 3 primeros meses de la administración de corticoides. No se encontró asociación entre la acidosis tubular renal (ATR) y la disminución de masa ósea y fracturas osteoporóticas, lo que puede deberse a los pocos pacientes con esta patología presentes en el estudio, ya que la ATR es uno de los factores de riesgo más documentados de pérdida de masa ósea en pacientes con Ssp.

### Comentarios

Estos hallazgos deben ser tenidos en cuenta por los clínicos por la importancia de la prevención y tratamiento de la osteoporosis y las fracturas osteoporóticas en pacientes con SSp.

# INFLAMACIÓN OCULAR



Berta Sánchez Fernández  
Encarnación Jiménez Rodríguez  
Paloma Rivera de Zea

Hospital Clínico Universitario  
Virgen de la Victoria. Málaga.

## UVEÍTIS ASOCIADA A ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Sen ES, Ramanan AV. Clin Immunol.  
2020 Feb;211:108322. doi: 10.1016/  
j.clim.2019.108322.

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad reumatológica más común en niños. La uveítis constituye la manifestación extraarticular más frecuente, conllevando un riesgo potencial de morbilidad y una amenaza para la función visual. La presentación más frecuente es como uveítis anterior crónica (UAC), casi siempre asintomática en etapas iniciales. Por lo tanto, resulta esencial realizar un cribado de la misma en pacientes de riesgo. La finalidad de realizar un diagnóstico y tratamiento precoces es minimizar la inflamación intraocular y evitar las complicaciones relacionadas con el tratamiento médico y con la propia actividad de la enfermedad. Hay evidencias que apoyan la introducción precoz de inmunosupresores para reducir el uso de glucocorticoides tópicos y sistémicos. Dos ensayos clínicos controlados y aleatorizados sobre adalimumab en uveítis asociada a AIJ, proporcionan evidencia convincente para el uso de este fármaco biológico en pacientes que no responden adecuadamente a metotrexato. Tocilizumab y baricitinib están siendo investigados como terapias alternativas a los fármacos anti-TNF.

## Comentarios

La uveítis relacionada con AIJ muestra un patrón de UAC en el 90% de los casos. Se asocia principalmente con las categorías de AIJ oligoarticular y poliarticular seronegativa. La prevalencia de uveítis en pacientes con AIJ conocida oscila entre 11.6 y 30%. Los datos procedentes de cohortes históricas muestran como principales complicaciones derivadas de la enfermedad y del tratamiento, el desarrollo de cataratas, glaucoma y queratopatía en banda. Se han identificado muchos factores de riesgo para desarrollarla, tales como gsexo femenino, edad de inicio temprana, anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, enfermedad oligoarticular o velocidad de sedimentación globular elevada. La edad y la positividad de anticuerpos antihistona  $\geq 15$ , se han mostrado como predictores de uveítis únicamente en el gsexo femenino.

La uveítis precede a la artritis solo en un 3-7% de los casos, si bien cualquier niño que se presente con una uveítis no infecciosa, debe ser evaluado cuidadosamente para detectar una posible enfermedad sistémica subyacente. Se recomienda que la primera evaluación oftalmológica se lleve a cabo durante las 6 semanas siguientes al diagnóstico de sospecha de AIJ, sin esperar a la confirmación diagnóstica.

El manejo adecuado de esta entidad requiere una detección y tratamiento precoces, apoyados por una

derivación temprana, un cribado periódico y una correcta evaluación oftalmológica. Por este motivo, las unidades multidisciplinarias y una buena comunicación entre especialistas son fundamentales.

El objetivo principal del tratamiento a nivel oftalmológico es lograr un grado 0 en cuanto a celularidad en cámara anterior. Las guías aconsejan iniciar tratamiento cuando el grado de celularidad es  $\geq 0.5$ .

El tratamiento de primera línea son los glucocorticoides tópicos, si bien no hay evidencia ni consenso sobre el régimen terapéutico exacto para estas uveítis. La indicación primaria para comenzar terapia inmunosupresora sistémica es un fracaso en el control de la inflamación tras 3 meses de tratamiento tópico con más de 3 gotas diarias. El metotrexato (MTX) continua siendo el fármaco de primera línea. Los algoritmos de tratamiento actuales recomiendan que ante empeoramiento de la enfermedad o un fracaso en cuanto a alcanzar ausencia de inflamación intraocular tras 3-4 meses con MTX, se añada entonces un fármaco biológico. Los fármacos biológicos han demostrado eficacia y seguridad en el control articular en la AIJ, empleándose en la actualidad para tratar también la uveítis asociada.

Adalimumab es el fármaco biológico con el mayor nivel de evidencia disponible, basada en dos ensayos clínicos que han demostrado su efi-

cacia en el tratamiento de uveítis asociada a AIJ, principalmente cuando se añade a MTX. Sigue habiendo un grupo de uveítis no respondedoras o que muestran una pérdida de respuesta al mismo, pudiendo estar relacionada con la presencia de anticuerpos anti-adalimumab. Continuar con la terapia inmunosupresora (como puede ser MTX) cuando se añade este fármaco biológico, siempre que sea posible, podría reducir la probabilidad de desarrollar estos anticuerpos y mantener así esta respuesta a adalimumab.

Otros fármacos anti-TNF han sido estudiados, mostrando adalimumab e infliximab una eficacia similar, pero manteniendo el primero mayores tasas de remisión de la enfermedad. Ambos se han demostrado como superiores a etanercept, el cual no se recomienda actualmente para la uveítis asociada a AIJ. Las guías actuales recomiendan que ante enfermedad activa con una respuesta inadecuada a un anti-TNF monoclonal a dosis estándar para AIJ, se realice un ajuste de dosis, vía y frecuencia de administración, antes de plantear un cambio a otro anti-TNF monoclonal.

Tocilizumab intravenoso ha sido estudiado en pequeñas series de casos y en estudios de cohortes, apareciendo como una opción terapéutica razonable para uveítis asociadas a AIJ que no han respondido adecuadamente a terapia anti-TNF. Se están realizando ensayos clínicos con seguimiento a largo plazo, para conocer más resultados de su administración subcutánea y para poder demostrar su eficacia y seguridad.

Otros fármacos tales como rituximab, abatacept o tofacitinib se han mostrado eficaces en series de casos con escaso número de pacientes. Baricitinib oral está siendo investigado en un ensayo clínico internacional, con el fin de conocer su eficacia en esta enfermedad.

Por otro lado, los estudios muestran un riesgo elevado de recurrencia de uveítis tras el cese de terapias sistémicas. Si bien no está claro, las recomendaciones actuales sugieren una terapia de mantenimiento de al menos 24 meses mientras la enfer-

medad se mantenga inactiva y sin requerimientos de terapia corticoidea concomitante.

En cuanto a factores predictores de severidad de la enfermedad destacan el gsexo masculino, edad precoz de inicio, y un intervalo de tiempo corto entre el desarrollo de artritis y uveítis. Sin embargo, un inicio de la AIJ por encima de los 5 años de edad y el tratamiento con adalimumab, se mostraron como factores protectores de la enfermedad.

Esta enfermedad continua siendo un desafío para reumatólogos y oftalmólogos, ocasionando una

importante morbilidad. La comprensión de la uveítis no infecciosa es cada vez mayor, pero se requieren estudios centrados en la uveítis asociada a AIJ que nos permitan identificar biomarcadores para estratificar a los pacientes en grupos de riesgo. Estos podrían beneficiarse de un tratamiento más agresivo y precoz.

Gracias a los ensayos clínicos, el arsenal terapéutico para esta enfermedad se está incrementando, pudiendo proporcionar en un futuro alternativas diferentes a los fármacos disponibles en la actualidad.

## DERMATOLOGÍA



Ricardo Ruiz Villaverde

Jefe de Servicio Dermatología.  
Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

### DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS: ¿BIOPSIA DE GRASA SUBCUTÁNEA O DE GLÁNDULA SALIVAR MENOR?

Ródenas-Herranz T, Linares Gonzalez L, Ruiz-Villaverde T. Actas dermosifliogr  
DOI: 10.1016/j.ad.2018.11.012

Las amiloidosis son un grupo de enfermedades caracterizadas por el depósito en diversos tejidos y órganos de una sustancia aparentemente amorfa que se tiñe con el rojo Congo. La amiloidosis primaria (AL) es la forma más común, con una incidencia anual de 0,9 nuevos casos por 100.000 habitantes. Las formas secundarias incluyen trastornos hematológicos, enfermedades renales y autoinmunes.

La tipificación de la proteína amiloide es crucial para un diagnóstico y sobre todo tratamiento adecuado que puede variar desde el trasplante autólogo de células madres a un trasplante hepático

En la experiencia presentada por los autores en un muestreo consecutivo de biopsia de grasa subcutánea se encontró un 1% de positividad. La revisión de forma sistemática de la técnica de biopsia de grasa subcutánea y otra de glándula salival menor, encontró una positividad del 2% y 45% en un muestreo consecutivo de biopsias de despistaje de amiloidosis en 50 pacientes. Todos los casos de positividad para biopsia de glándula salival fueron positivos en grasa subcutánea pero no de forma inversa.

## Comentarios

La biopsia de glándulas salivares menores es un método de fácil acceso y pocas complicaciones asociadas para la detección de amiloidosis. La presencia de abundante parénquima y componentes secretorios junto con un rico aporte sanguíneo lo convierten en una localización electiva en la toma de muestras.

## REVISIÓN DE LAS ÚLTIMAS NOVEDADES EN EL MANEJO DEL PACIENTE CON URTICARIA CRÓNICA: CONSENSO MULTIDISCIPLINAR DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

Alcántara Villar M, Armario Hita JC, Cimbollek S, et al. *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111(3):222-228. doi:10.1016/j.ad.2019.04.009

La urticaria crónica (UC) es una afección cutánea grave caracterizada por la aparición espontánea de habones con o sin angioedema y que persiste durante 6 o más semanas. Se estima que afecta al 0,5%-1% de la población general, y que la incidencia anual es del 1,4%. En Europa, más de 5 millones de personas sufren de síntomas persistentes de la urticaria. La gran heterogeneidad regulatoria de la región y el elevado impacto económico y en la calidad de vida que presenta la UC generan la necesidad de que tanto el diagnóstico como el manejo y el tratamiento sean consensuados para evitar diferencias entre centros y entre especialistas. Por esta razón, el objetivo de este trabajo es elaborar un documento de consenso actualizado y adaptado a la práctica clínica sobre el proceso asistencial del paciente con UC en Andalucía, con la finalidad de unificar las líneas de tratamiento y el manejo de estos pacientes en todos los centros de la región y entre los especialistas de dermatología y alergología.

Los acuerdos más importantes del grupo de expertos se obtuvieron en relación a omalizumab:

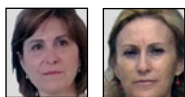
- Todos los expertos estaban de acuerdo en que el tratamiento de elección de 3.ª línea es con omalizumab a dosis de 300mg/4 semanas por la mayor eficacia, la seguridad demostrada y por tener la indicación.
- En caso de interrupción del tratamiento con omalizumab, el 90% de los expertos considera que es mejor bajar la dosis 150mg/4 semanas.
- El 90% de los expertos considera que sí se puede retratar a los pacientes con omalizumab. El 100% de los expertos reintroduce el tratamiento a la misma dosis de inicio.

## Comentarios

En la actualidad los profesionales sanitarios que atienden a los pacientes con UC tienen a su disposición guías de práctica clínica que proporcionan definiciones, criterios diagnósticos y pautas de tratamiento y seguimiento. Este documento con importantes especialistas andaluces en el manejo de la UC de las especialidades de Dermatología y Alergología muestra un alto grado de concordancia entre las recomendaciones formuladas en dichas guías y la práctica clínica del sistema de salud de Andalucía.

El manejo multidisciplinar permite optimizar y mejorar la actividad asistencial, aumentar la calidad de vida y reducir los costes socioeconómicos asociados al manejo subóptimo de esta entidad.

# ENFERMEDAD DE BEHÇET



Gracia Cruz Caparrós <sup>1</sup>

Ana Celia Barnosi Marín <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicina Interna. Hospital de Poniente. El Ejido. Almería.

<sup>2</sup>Hospital Torrecárdenas. Almería.

## TOCILIZUMAB, UNA OPORTUNIDAD MÁS EN LAS MANIFESTACIONES MÁS GRAVES Y REFRACTARIAS DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET. REVISIÓN SISTEMÁTICA

Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 50 (2020) 797-804.

El objetivo final en las estrategias dirigidas al tratamiento de la enfermedad de Behçet (EB) es prevenir el daño sistémico irreversible. En los últimos años, el mejor conocimiento de los mecanismos patogénicos de esta enfermedad, ha permitido ampliar el arsenal terapéutico para el abordaje de algunas de sus manifestaciones, en

muchos casos graves o causantes de secuelas definitivas. A pesar de las terapias inmunosupresoras convencionales y de agentes biológicos como los anti TNF o el interferón (IFN), de probada eficacia en esta enfermedad, una proporción significativa de pacientes aún muestra una respuesta inadecuada, pérdida de eficacia, contraindicación o intolerancia muchos de estos fármacos.

Los autores de este trabajo, conscientes de la necesidad de buscar alternativas al tratamiento de la EB, investigan la eficacia del bloqueo del receptor IL-6 con tocilizumab (TCZ). La elevación en los niveles séricos de IL-6 en los pacientes con EB activa y su correlación con el tratamiento, es uno de los argumentos que nos dan para utilizar esta diana terapéutica. También, que el aumento de IL-6 observado en el LCR de los pacientes con neuro-Behçet y en el líquido ocular de los afectos de uveítis, desciende tras el tratamiento.

Hasta el momento, los estudios que hablan de la efectividad de TCZ en la EB se limitan a informes de casos o series de casos pequeñas. Los autores nos hacen el trabajo revisar y resumir la literatura publicada sobre efectividad, efecto ahorrador de glucocorticoides y perfil de seguridad de TCZ en pacientes con EB.

Realizan una revisión sistemática de la literatura desde las fechas de inicio hasta el 10 de abril de 2020 para los artículos que informan de la administración de TCZ para el tratamiento de la EB. Excluyen artículos de revisión, artículos con información insuficiente del paciente y aquellos otros que no están en inglés. Identifican 42 artículos potencialmente relevantes que, tras las exclusiones oportunas, se quedan en 20 con un total de 47 pacientes con EB tratados con TCZ. La edad media de los pacientes fue de 36,9 años y el 55% de los pacientes eran mujeres. La duración media de la enfermedad fue de 99,5 (61,4) meses. Todos los pacientes fueron

refractarios a inmunosupresores convencionales (entre colchicina, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato, metotrexato, talidomida, leflunomida e interferón) y/o agentes biológicos (anti-TNF y anti IL-1) antes del inicio de TCZ. Las manifestaciones clínicas al inicio del TCZ fueron úlceras orales/genitales (n = 21), piel (n= 14), articulares (n= 11), gastrointestinales (n= 4), oculares (n= 25), neurológicas (n= 6), afectación vascular (n= 7) y amiloidosis secundaria (n= 2). TCZ se usó a la dosis intravenosa estándar (8 mg/ kg/ 4 semanas) en todos los pacientes, excepto en uno que se trató con la presentación subcutánea (162 mg/ semana). Se usó en monoterapia en 6 casos y en combinación con inmunosupresores convencionales en los 41 restantes.

En lo referente a la efectividad del tratamiento, observaron que TCZ mejoró la manifestación clínica en casi todos los pacientes con afectación ocular (24/25), neurológica (6/6) y vascular (7/7), así como en la amiloidosis secundaria (2/2). Mencionar que las manifestaciones neurológicas fueron meningoencefalitis recurrente y mielitis espinal y que en las vasculares predominaban las arteriales entre aneurismas, estenosis y oclusiones. En contraste, TCZ no fue tan efectivo en úlceras orales/genitales (solo mejoraron en 8 de 21 pacientes), lesiones cutáneas (6/14), síntomas articulares (4/11) y compromiso gastrointestinal (3/4). Además, es de destacar el agravamiento de úlceras mucosas en 6 pacientes, de lesiones cutáneas papulo-pustulosas y pseudofoliculitis en 2 y artritis severa en un paciente que precisó la suspensión del tratamiento.

Respecto a su efecto ahorrador de corticoides, casi todos los pacientes con afectación ocular (19/21), neurológica (6/6) y vascular (7/7) que tomaban corticoides al iniciar TCZ, pudieron reducir la dosis de los mismos progresivamente. Muchos de ellos alcanzaron, además,

remisión libre de corticoides (11 de los pacientes con afectación ocular en un periodo medio de seguimiento de 10,2 meses, y 3 de los 6 con afectación neurológica durante un periodo medio de seguimiento de 16,5 meses). Ninguno de los 7 pacientes con afectación vascular consiguió suspender los corticoides aunque todos pudieron reducir significativamente la dosis pasando de una dosis media de 27,1 mg/día a 8,9 mg/día durante un periodo de observación promedio de 19,4 meses.

El perfil de seguridad de TCZ fue bueno ya que solo 5 de los 47 pacientes sufrieron eventos adversos (2 con dislipemia, 1 con absceso escrotal, 1 con herpes labial recurrente y 1 con reacción a la infusión).

Los autores reconocen que son pocos casos, especialmente de afectación neurológica y vascular, para extraer conclusiones firmes, y que existe la posibilidad de un sesgo de publicación ya que se tiende a comunicar los resultados positivos sobre los negativos. Concluyen que TCZ es una opción de tratamiento prometedora para las manifestaciones oculares, neurológicas y vasculares refractarias de la EB, así como para la amiloidosis secundaria, pero no se puede recomendar para las manifestaciones mucocutáneas y articulares de la enfermedad.

### Comentarios

Esta revisión refuerza el conocimiento de la heterogeneidad de la EB y la hipótesis de la existencia de varios fenotipos bien diferenciados que no responden uniformemente a los mismos fármacos y que precisan de una estrategia terapéutica individualizada. Las manifestaciones mucocutáneas y articulares tienden a agregarse en los mismos pacientes así como también lo hacen las oculares con las neurológicas parenquimatosas, y las vasculares con las neurológicas no parenquimatosas. Esta diferenciación, descrita por expertos, debe



de tener una explicación patogénica y su investigación tiene todo el interés por las implicaciones terapéuticas que puedan derivarse. TCZ, de hecho, un anticuerpo monoclonal que bloquea los receptores de la IL-6, es eficaz, según los resultados de esta revisión, para las manifestaciones más graves de la enfermedad, las oculares, vasculares y neurológicas, pero no para las mucocutáneas y articulares.

De todas estas manifestaciones, la uveítis es la que más evidencias acumula en cuanto a eficacia de TCZ en la EB. La serie más amplia publicada hasta la fecha es un registro español multicéntrico retrospectivo (Atienza-Mateo B y cols, *Rheumatology* 2018;57:856-864) que está incluido en esta revisión sistemática aportando 11 de los 25 pacientes con afectación ocular. En este serie de pacientes con uveítis refractaria, se encontró una mejoría ocular rápida y sostenida en todos los casos.

No cabe duda que aún queda mucho camino por recorrer y que TCZ no ha alcanzado el nivel de evidencia conseguida por los anti-TNF en el tratamiento de la EB. Publicaciones que se remontan a más de una década, y que comenzaron con pequeñas series de casos que dieron paso, ya más recientemente, a grandes registros multicéntricos, han conseguido acumular una experiencia sustancial en cuanto a eficacia y seguridad de Infliximab y Adalimumab en estos pacientes. Las últimas guías EULAR de 2018 sobre manejo de EB recomienda, en base a estas evidencias, considerar anti-TNF en todas las manifestaciones de la enfermedad donde los corticoides y los inmunosupresores clásicos han fracasado. En este escenario, TCZ representa una alternativa y, en definitiva, una oportunidad más para controlar manifestaciones oculares, neurológicas y vasculares de la EB cuando no se ha obtenido respuesta o el paciente es intolerante a los inmunosupresores clásicos y a los anti-TNF.

## FACTORES MÉDICOS Y QUIRÚRGICOS QUE INFLUYEN EN LA RECURRENCIA ARTERIAL TRAS LA REPARACIÓN QUIRÚRGICA EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET. LA VISIÓN DEL CIRUJANO

Gaudric J, Jayet J, Saadoun J, et al.

*Journal of Vascular Surgery.*

Article in press. Published: May 29, 2020.

DOI: 10.1016/j.jvs.2020.01.076.

La lesión vascular es una de las manifestaciones más graves de la enfermedad de Behçet (EB). A diferencia de las que afectan al territorio venoso, las lesiones arteriales son poco frecuentes y aparecen entre el 1 y el 14% de los pacientes. Su manejo quirúrgico preocupa enormemente y ha sido objeto de estudio tanto por cirujanos vasculares como por médicos clínicos debido a la alta tasa de recurrencia observada.

Conscientes de la magnitud del problema, los autores de este trabajo, analizan retrospectivamente la tasa de recurrencia postquirúrgica de las lesiones arteriales no pulmonares en una serie de pacientes con EB así como los factores médicos y quirúrgicos que influyen en ello.

Incluyeron en el estudio a 23 pacientes que cumplían los criterios internacionales de EB y que se sometieron a cirugía por lesión arterial (primaria o recurrencia) en un centro hospitalario francés entre mayo de 1996 y septiembre de 2015. Las lesiones arteriales fueron aneurisma aórtico o periférico, pseudoaneurisma y trombosis arterial. En todos los pacientes se investigó la posibilidad de un trauma desencadenante así como los tratamientos médicos recibidos antes y después de la cirugía (colchicina, corticoides e inmunosupresores). Las indicaciones para la cirugía fueron trombosis arterial sintomática, aneurisma aórtico > 5 cm de diámetro o con crecimiento > 5 mm en 6 meses o que se volvieron sintomáticos, y pseudoaneurisma > 2 cm de diámetro o en crecimiento. La intervención fue urgente sólo en

ruptura de aneurisma o en isquemia aguda, y la técnica utilizada dependió de ubicación anatómica y preferencia del cirujano. Cuando el diagnóstico de EB era claro o de alta sospecha, se utilizó la técnica “sleeve anastomosis”, que consiste en reforzar las anastomosis vasculares con un injerto protésico para evitar la formación de pseudoaneurismas secundarios.

Todos los pacientes recibieron esteroides e inmunosupresores después de la cirugía pero no todos estuvieron bajo tratamiento antes de la misma (casos derivados de otros centros y aquellos con baja sospecha clínica de Behçet). Se realizó seguimiento clínico y por ecografía a los 6 meses y al año de la cirugía y después anual. Se definió como recurrencia la reaparición de un aneurisma o pseudoaneurisma en el sitio quirúrgico o en otra ubicación y también la aparición de trombosis de derivación, catalogándose ésta de temprana si ocurrió en el primer año post-cirugía.

Los principales resultados fueron los siguientes:

**1.- Datos generales.** Se realizaron un total de 47 procedimientos en los 23 pacientes. El principal signo clínico activo al diagnóstico de la lesión arterial fue la úlcera oral y/o genital en el 61% de los casos. Las lesiones arteriales iniciales fueron aneurismas y trombosis en un 85% y 15% de los casos respectivamente y las localizaciones se repartieron entre aórticas y periféricas en un 48% y 52% respectivamente. La duración media del seguimiento fue de  $8.4 \pm 7.5$  años.

**2.- Datos Quirúrgicos.** En los 47 procedimientos se usaron 27 injertos protésicos (57%), 6 injertos autólogos venosos (13%), 5 aloinjertos criopreservados (11%) y 3 injertos de stent (6%). La técnica “sleeve” se usó en 25 anastomosis correspondientes a 13 procedimientos; 23 (92%) fueron anastomosis de injerto a arteria (8 aórticas, 3 ilíacas,

11 femorales y 1 poplítea) y dos (8%) fueron anastomosis vena a arteria femoral.

### 3.- Datos sobre las recurrencias.

La tasa de recurrencia fue del 51% (24 recurrencias en 17 pacientes). Once pacientes (48%) tuvieron una recurrencia, 5 (22%) tuvieron dos y 1 (4%) tres. El 24% ocurrieron en el primer año post-cirugía y en el 92% estaba involucrado el mismo lugar de la lesión primaria. Consistieron en pseudoaneurisma anastomótico en el 71% de los casos, trombosis de derivación en el 25% y aneurisma fusiforme aórtico por encima de la reparación del aneurisma aórtico infrarrenal anterior en el 4% de los casos. El tratamiento inmunosupresor administrado antes de la cirugía disminuyó significativamente la tasa de recurrencia, siendo del 75% (15/20) en pacientes no tratados frente al 28% (7/25) en tratados ( $p=0,002$ ). La tasa de recurrencia fue también menor, del 42,5% (17/40), en pacientes tratados después de la operación frente al 80% (4/5) en los no tratados. La naturaleza del dispositivo utilizado (vena, injerto protésico, aloinjerto, stent-injerto o anastomosis directa) no modificó el riesgo de recurrencia pero sí la técnica de anastomosis, tres veces menor cuando se aplicó la "sleeve" ( $p=0,08$ ). En particular, los pacientes tratados con inmunosupresores redujeron su tasa de recurrencia del 32% al 10% cuando se les realizó esta técnica anastomótica.

Los autores recomiendan, en base a sus observaciones, manejar las lesiones arteriales de la EB combinando un tratamiento médico perioperatorio con la mejor técnica de reparación quirúrgica, especialmente la anastomótica, para reducir el riesgo de recaída arterial. Hablan de la limitación que supone un estudio retrospectivo como este, con pocos pacientes, aunque argumentan la infrecuencia de estas manifestaciones para enfocar estudios de mayor envergadura.

### Comentarios

Este trabajo refleja la importancia de ofrecer una atención multidisciplinar a los pacientes con lesiones arteriales por EB que van a ser sometidos a cirugía de reparación vascular y la necesidad de tener siempre presente la posibilidad de una recurrencia. El fenómeno de patergia, propio de la enfermedad, subyace en la patogenia de estas complicaciones vasculares después de la cirugía.

Los autores, cirujanos vasculares de un centro francés, realizan, por otra parte, una descripción detallada de los aspectos anatómicos y quirúrgicos de los procedimientos y nos recuerdan que la técnica influye en el pronóstico. Hay otros trabajos publicados por cirujanos que informan de técnicas de reparación vascular en la EB y sus recurrencias, pero es de destacar el tiempo medio de se-

guimiento tras la cirugía en esta serie, de  $8.4 \pm 7.5$  años, superior a la presentada en la mayoría de los estudios. En cualquier caso, toda esta información, tan poco familiar para el clínico, merece ser recordada porque influye de forma decisiva en el desarrollo de los acontecimientos.

La lectura de este artículo nos refuerza, igualmente, en la necesidad de considerar el diagnóstico de EB en los pacientes con lesiones arteriales aórticas, femorales y por supuesto también pulmonares. El índice de sospecha sería, por tanto, una pieza clave en el pronóstico de la lesión vascular ya que nos permite adelantarnos a la intervención e instaurar un tratamiento médico oportuno antes y también después de la misma, contribuyendo de este modo a evitar las temidas recurrencias arteriales.

## SARCOIDOSIS



Carlos Romero

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

### GUÍA AMERICANA SOBRE DIAGNÓSTICO Y DETECCIÓN DE LA SARCOIDOSIS

Crouser ED et al Am J Respir Crit Care Med 2020; 201 (8): e26–e51.

El objetivo de esta guía es hacer unas recomendaciones generales basadas en la evidencia científica que permita reducir la incertidumbre.

Para ello un grupo de expertos multidisciplinar han realizado una revisión sistemática y metanálisis para resumir las mejores pruebas disponibles usando el método Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) para graduar la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones. La baja calidad de las recomendaciones, en

la mayoría de los casos, refleja la necesidad de investigaciones adicionales. Se insiste que son recomendaciones y no mandatos, y que en cada caso el manejo de pruebas diagnósticas debe ser guiado por el contexto del paciente y las particularidades del entorno clínico.

### Resumen de las recomendaciones

#### *Biopsia de ganglios linfáticos:*

1. En pacientes con alta sospecha clínica de sarcoidosis (por ejemplo, el síndrome de Löfgren, el lupus pernio, o síndrome de Heerfordt), se sugiere NO biopsiar (recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad). Los pacientes sin biopsias requieren un seguimiento clínico estrecho.
2. Ante la presencia de linfadenopatías hiliares bilateral asintomáticas no se hace recomendaciones a favor o en contra de la realización de biopsia. Un seguimiento clínico estrecho puede ser una alternativa razonable a la biopsia.
3. Ante la sospecha de sarcoidosis con adenopatías mediastínicas y linfadenopatías hiliares bilaterales en las que se considera la biopsia necesaria, se aconseja como procedimiento inicial realizar la biopsia encoscópica endobronquial guiada por ultrasonido (EBUS) en lugar de la mediastinoscopia, (recomendación condicional, de muy baja calidad).

#### *Detección de enfermedad extrapulmonar*

1. Para los pacientes con sarcoidosis que no tienen síntomas oculares, sugerimos un examen ocular basal (recomendación condicional, de muy baja calidad).
2. Para los pacientes con sarcoidosis que no tienen síntomas renales ni diagnóstico previo de sarcoidosis renal, se aconseja valoración de creatinina sérica basal para detectar la sarcoidosis renal (recomendación condicional, de muy baja calidad).
3. Para los pacientes con sarcoidosis sin afectación hepática establecida, se sugiere la fosfatasa alcalina sérica basal para des-

pistaje de sarcoidosis hepática (recomendación condicional, de muy baja calidad).

4. Para los pacientes con sarcoidosis sin afectación hepática establecida, no se hace recomendación a favor o en contra de estudio de las transaminasas.
5. Para los pacientes con sarcoidosis sin clínica de hipercalcemia, recomendamos estudio de calcio sérico basal (recomendación fuerte, de muy baja calidad).
6. Si se considera necesario evaluar el metabolismo de la vitamina D en un paciente con sarcoidosis, para determinar si está indicado el tratamiento con vitamina D, debe obtenerse los niveles de vitamina D de 25 y 1,25-OH antes de la sustitución de la vitamina D (recomendación condicional, de muy baja calidad).
7. En todo paciente con sarcoidosis se aconseja un hemograma basal (recomendación condicional, muy baja calidad).
8. En los pacientes con sarcoidosis sin clínica cardíaca se sugiere realizar un ECG basal (recomendación condicional, muy baja calidad).
9. Para pacientes con sarcoidosis sin clínica cardíaca, no se aconseja realizar una ecocardiografía transtorácica (ETT) o un Holter-ECG para detectar posible afectación cardíaca (recomendación condicional, muy baja calidad).

#### *Evaluación diagnóstica de la sospecha de enfermedad extrapulmonar*

1. Para los pacientes con sarcoidosis con sospecha de afectación cardíaca, se sugiere realizar una resonancia magnética cardíaca (RM), en lugar de la tomografía por emisión de positrones (TEP) o ETT, para obtener información diagnóstica y pronóstica (recomendación condicional, muy baja calidad).
2. Para los pacientes con sarcoidosis con sospecha de afectación cardíaca cuando la resonancia magnética no está disponible, se sugiere realizar PET, en lugar

del ETT, para obtener información diagnóstica y el pronóstica (recomendación condicional, de muy baja calidad).

3. Para los pacientes con sarcoidosis con sospecha de hipertensión pulmonar (HTP) se aconseja realizar ETT (recomendación condicional, de muy baja calidad). Observaciones: "Se considera sospecha HTP ante manifestaciones clínicas, incluyendo dolor torácico de esfuerzo y/o síncope, alteración en las exploración física (R2 aumentado o R4 en BEI), capacidad reducida para el test de marcha de 6 minutos y/o desaturación con el ejercicio, reducción del DLCO, signos de hipertensión pulmonar por TC o elevación de péptido natriurético.
4. Los pacientes con sarcoidosis con sospecha de HTP por se sugiere realizar cateterismo cardíaco derecho para confirmar o excluir definitivamente la HTP (recomendación condicional, muy baja calidad).
5. Para pacientes con sarcoidosis con sospecha HTP y el ETT no sugiere HTP, la necesidad de cateterismo derecho debe determinarse caso a caso.

### Comentarios

Se acoge con satisfacción este artículo al haber escasas guías de práctica clínica en sarcoidosis. Entre las recomendaciones algunas son obvias, como son una analítica con hemograma, función renal o hepática. Se incluye una evolución basal por oftalmología. La biopsia en cuadros clínicos típicos puede obviarse. Alguna recomendación sorprende, como anteponer la realización de RNM o PET a la ecocardiografía transtorácica, considerada habitualmente con prueba de cribado inicial. Otras recomendaciones no están al acceso de muchos centros, como la determinación de la 1,25-OH vitamina D para aconsejar la suplementación. En el futuro esperemos que aumente la calidad de la evidencia para estas recomendaciones y podría

continuarse con nuevas recomendaciones, también basadas en la evidencia, para el seguimiento y tratamiento.

## LA SARCOIDOSIS CARDIACA INFRA-DIAGNOSTICADA Y POTENCIALMENTE LETAL

Roth D et al. Diagn Progn Res. 2020; 4: 5

La sarcoidosis cardiaca (SC) constituye una afectación rara, infra-diagnosticada y potencialmente mortal. Su diagnóstico es difícil debido a su inespecificidad de sus síntomas, habitualmente causados por otras enfermedades mucho más prevalentes. La SC puede ser causa de arritmias, muerte súbita cardíaca o la disfunción ventricular causando insuficiencia cardiaca ocasionados por la infiltración miocárdica con granulomatosa y/o fibrosis. Las arritmias constituye la principal causa de muerte (hasta el 85%) causados por bloqueo auriculoventricular, la arritmia ventricular grave o el paro asistólico. La cardiomiopatía representa el segundo grupo de causas de muerte (25%). Un diagnóstico y el tratamiento precoz pueden mejorar el pronóstico.

Diagnóstico de la sarcoidosis cardiaca: de la biopsia a las nuevas pruebas de imagen

En este artículo se realiza una revisión sistemática que compara la la precisión diagnóstica de la cardiorresonancia magnética cardíaca (CRM), PET-TC y la biopsia endomiocárdica proponiéndose una vía diagnóstica actualizada

Aunque el "patrón oro" del diagnóstico del SC ha sido la demostración de granulomas no caseificantes en la biopsia endomiocárdica, posee una baja sensibilidad (20-30%), no está exenta de riesgos y no es factible para el seguimiento de los pacientes. Con el fin de superar las desventajas del diagnóstico histológico, la Sociedad Japonesa de Sarcoidosis propuso en 2006

un enfoque clínico que combina un conjunto de investigaciones (ECG, ecocardiografía, gammagrafía, resonancia magnética, biopsia cardíaca) para el diagnóstico y el seguimiento de SC que ha sido aceptado internacionalmente. Sin embargo dicho algoritmo ha quedado obsoleto: la captación cardíaca de galio ya no se utiliza en la práctica clínica, la CRM ha mejorado en su precisión y no se menciona el uso de la tomografía por emisión de positrones (PET). Tanto la CRM como la PET se han convertido en el nuevo "patrón oro" para el diagnóstico de SC.

La CRM ha mostrado una sensibilidad del 75% y una buena especificidad (78%). Los hallazgos asociados a SC incluyen áreas focales intramiocárdicas con engrosamiento y aumento de la intensidad de la señal en T2 y en las imágenes precoces tras gadolinio (asociados con edema e inflamación). Se pueden detectar anomalías regionales en el movimiento de la pared. Además, se ha detectado una captación tardía de gadolinio relacionada con cicatriz colágena. En la SC, el aumento de captación de gadolinio se encuentra predominantemente en las áreas del miocardio medio y del epicardio, pero raramente en el endocardio.

La PET posee una alta sensibilidad (80-100%), con una menor especificidad (< 70%) en el diagnóstico de la SC. El es más sensible que la CRM para detectar inflamación activa en ausencia de edema o cicatrices miocárdicas que podrían no ser aparentes en la CRM. Sin embargo, las lesiones focales no son específicas y no están muy bien localizadas. La exploración por ET puede diferenciar el SC de otras cardiomiopatías no inflamatorias.

Estas dos pruebas no han comparado entre sí y probablemente sean complementarias tanto para el diagnóstico como en el seguimiento de la SC.

Establecimiento de una pauta diagnóstica: *primero pensar en ello, si hay alta sospecha cardiorresonancia y/o PET.*

Los pacientes con sarcoidosis sistémica (extracardíaca) conocida o sospechada que desarrollen síntomas y/o signos cardíacos deben ser sospechosos para SC. Además la SC pertenece a la larga lista de enfermedades causantes de bradiarritmias o taquiarritmias y en las que la SC debe formar parte del diagnóstico diferencial.

La evaluación diagnóstica de SC suele seguir un enfoque de varios pasos y se propone la siguiente vía clínica:

**Paso 1:** historia clínica, examen físico, ECG. En caso de ECG normal o sospecha de arritmia realizar HOLTER-ECG ambulatorio (la duración en función de los síntomas). El primer paso se completa siempre con un ecocardiograma transtorácico.

**Paso 2:** Si hay síntomas o alguna de las pruebas anteriores en el paso 1 es anormal, el paciente será investigado con una de las dos pruebas de imagen no invasivas (CRM o PET). Los resultados positivos de las imágenes en combinación con los hallazgos iniciales (paso 1) están a favor de la SC. La biopsia endomiocárdica, con escasa sensibilidad y potencial yatrogenia, se quedaría como una prueba de última elección.

**Paso 3:** Si no hay hallazgos clínicos o de laboratorio que indiquen una afectación cardíaca, se debe hacer un seguimiento del paciente, repitiendo las pruebas cada 1 ó 2 años o en el caso de nueva sintomatología.

**Paso 4:** Después de establecer el diagnóstico los pacientes serán tratados con glucocorticoides.

### Comentarios

Cada vez se publica más sobre la aportación de las pruebas diagnósticas que están cambiando los paradigmas previos en sarcoidosis. En la clínica apenas se ha usado la biopsia endomiocárdica y hasta hace poco no había disponibilidad de pruebas como la cardiorresonancia y la PET, que muy probablemente permitirá en el futuro aumentar el número de pacientes diagnosticados y tratados.

# MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



Francisco J. García Hernández<sup>1,2</sup>  
Julio Sánchez Román<sup>1</sup>  
Rocío González León<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Investigación CTS-279,  
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Interna,  
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

## UVEÍTIS ASOCIADA A ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Zhang H, Charmchi Z,  
Seidman RJ et al. *Muscle Nerve*.  
2020 Jun 14 : 10.1002/mus.27003. doi:  
10.1002/mus.27003

Se trata de un caso de una paciente de 58 años con un cuadro clínico inicial (tos, disnea, mialgia) que sugería infección por COVID-19, aunque la PCR no lo confirmó. Su situación no se consideró preocupante y fue dada de alta. Regresó tres semanas después con disnea más intensa, tos, disartria, disfagia, odinofagia y debilidad con incapacidad para deambular. Se apreció una sintomatología propia de paresia bulbar (ptosis bilateral, debilidad facial, disartria hipernasal y una profunda debilidad proximal de miembros). La PCR para COVID-19 fue esta vez positiva. Concomitante, se comprobó la existencia de una miopatía mediante estudio electromiográfico, imagen de resonancia magnética, y elevación de creatinquinasa (CK). La biopsia muscular mostró infiltración inflamatoria perivascular con extensión endomisial, regeneración de fibras y aumento de la expresión de HLA, en fibras no necróticas. Los anticuerpos antinucleares (ANA), y el anticoagulante lúpico fueron positivos; del panel de autoanticuerpos relacionado con miopatía, fueron positivos solamente los anti-Ku, y anti-SAE1.

Con el diagnóstico de presunción de miositis asociada a COVID-19 se le administró 1 gramo de metilprednisolona durante 5 días, con rápida recuperación de la clínica neurológica y muscular.

### Comentarios

Aunque las mialgias (observada entre 11% y 50%), la debilidad y la pérdida de masa muscular, en pacientes afectados de infección por COVID-19, son manifestaciones frecuentes, las referencias a auténticas miositis son muy escasas. Beydon et al comunicaron, también en este año, otro caso de miositis, muy semejante al que comentamos, cuya sintomatología precedió a la habitual de la infección por COVID-19. A diferencia del caso de Zhang, no se observó positividad de autoanticuerpos. Gefen et al también comunican un caso, pediátrico, con importante rabdomiolisis. Se comprobó elevación de transaminasas y de CK. Los ANA y los anticuerpos anti-DNA fueron negativos. No se realizaron pruebas de imagen ni biopsia muscular. Estos autores revisan detalladamente otros casos publicados con rabdomiolisis, aunque en ninguno de ellos se practicó biopsia muscular. No está claro cuál es el mecanismo desencadenante de la participación del músculo, en pacientes con infección por COVID-19. En la mayoría de los casos con afectación muscular no se menciona determinación de autoanticuerpos

o son negativos (con excepción hecha del caso que comentamos). Por otra parte, Zohu et al estudian la frecuencia de un amplio panel de autoanticuerpos en una serie de 21 pacientes graves con infección por COVID-19 y detectan una prevalencia llamativa de anti-52 kDa SSA/Ro (20%), anti-60 kDa SSA/Ro (25%) y ANA (50%) y negativa para anticuerpos asociados “más fuertemente” con miositis. En dicha serie no se determinaron niveles de enzimas musculares ni se describen posibles características clínicas de enfermedad autoinmune. Chen y col. postularon que la rabdomiolisis asociada al SARS-CoV-1 es secundaria a la “tormenta de citoquinas” en lugar de a la invasión viral directa debido a la presencia de marcadores inflamatorios altos y la falta de partículas virales en biopsias musculares; posiblemente esto sea también válido para casos de infección con COVID-19 asociado a miopatía. No hay que olvidar, no obstante que infección previa con determinados virus (influenza, CMV, Coxsackie, parotiditis, ECHO, CMV, VEB, VHB, ...) se ha asociado al debut de muchos casos de dermatomiositis o polimiositis. Es posible que también COVID-19 actúe como elemento “gatillo”. Sería deseable que se prestara una atención más detallada a los casos con mialgia/debilidad/rabdomiolisis para dilucidar el verdadero mecanismo de afectación muscular en estos pacientes.

Los siguientes enlaces permiten el acceso libre a varios de los trabajos que comentamos:

Zhang et al: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/mus.27003>

Beydon et al: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2020/05/20/annrheumdis-2020-217573.full.pdf>

Gefen et al: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00467-020-04617-0.pdf>

Zohu et al: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cts.12805>

## FACTORES PREDICTORES DE AFECTACIÓN PULMONAR EN DERMATOMIOSITIS AMIOPÁTICA

Gan YZ, Zhang LH, Ma L et al. Chin Med J 2020;133:644–649

La dermatomiositis clínicamente amiopática (DMCA) es un subtipo único de miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), del que nos hemos ocupado en anteriores números de Cuadernos, que se caracteriza con una alta prevalencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPI). El mal pronóstico de los pacientes se asoció fuertemente con EPI rápidamente progresiva, sobre todo en presencia de anticuerpo anti MDA5 (*melanoma differentiation-associated gene 5*) también conocido como CADM-140). El objetivo del estudio que comentamos, realizado en población china, fue identificar los factores de riesgo para la predicción de diferentes tipos de EPI (neumonitis intersticial aguda [NIA] o subaguda [NIS] y neumonitis intersticial crónica [NIC]) en una serie de 108 pacientes hospitalizados con DMCA, incluidos 87 con EPI, analizando los datos clínicos basales y parámetros de laboratorio, incluidos anticuerpos específicos y anticuerpos asociados a miositis, y antígenos asociados a tumores.

De 87 pacientes con DMCA-EPI, 39 (36.1%) tenían NIA /NIS y 48 (44.4%) NIC. Hubo 22 (20,4%) pacientes con EPI asintomática que fueron detectados por tomografía computarizada de alta resolución de rutina. La presencia de fragmento de citoqueratina-19 (CYFRA21-1) fue significativamente mayor en DMCA-EPI que en pacientes con DMCA sin EPI; el antígeno carcinoembrionario (CEA) y la enolasa neuronal específica (ENE) se elevaron significativamente más en NIA /NIS que en CIP. Los pacientes con NIA /NIS tuvieron una tasa positiva más alta de autoanticuerpo anti-MDA5 mientras que los pacientes con NIC tuvieron una tasa positiva más alta de anti Jo-1, PL-12 y anti-Ro-52. El análisis de regresión logística indicó que la elevación de CYFRA21-1 era un factor de riesgo para EPI, un título más alto de anti-MDA5 indicó un probabilidad aumentada de NIA/NIS, y un título más alto de anti-Ro-52 también se asoció claramente con NIC. Ninguno de los datos clínicos analizados se comportó como discriminante lo mismo que otros anticuerpos asociados a o específicos de miositis que, además, aparecieron con muy baja frecuencia.

### Comentarios

Aunque inicialmente se consideró la presencia de DMCA asociada a EPI (especialmente cuando coexiste la presencia de anticuerpos anti-MDA5) como un síndrome de pronóstico gravísimo y prácticamente refractario a todo tratamiento, nuestra impresión se ha modificado paulatinamente al comprobar que junto a casos muy graves (lógicamente los que primero llamaron la atención) hay otros que cursan de forma mucho más favorable y que, con un diagnóstico y tratamientos tempranos, llegan a experimentar incluso una regresión completa de las lesiones pulmonares. Este estudio que comentamos refuerza el hecho ya conocido de que la prevalencia de EPI es alta en DMCA y hace hincapié en que la EPI asintomática ha sido previamente subestimada. El número de pacientes incluido en el estudio (muy importante para un

proceso de tan baja prevalencia) permite valorar la importancia que tiene la presencia de los distintos marcadores (Anti-MDA5 para NIA/NIS, CYFRA21-1 para EPI y, con “menor fuerza” anti-Ro-52, PL12 y Jo-1, para NIC, y CEA y ENE, que se elevaron significativamente más en NIA /NIS que en CIP) como factores de riesgo para una u otra modalidad de EPI que nos ayude a plantear una estrategia de tratamiento precoz y de modalidad e intensidad calibradas. Este artículo es accesible, libremente, en el siguiente enlace:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190228/pdf/cm9-133-644.pdf>

## INFLIXIMAB Y ADALIMUMAB EN PACIENTES CON DERMATOMIOSITIS JUVENIL

Campanilho-Marques R, Deakin CT, Stefania Simou S et al. Arthritis Research & Therapy (2020) 22:79.

Este trabajo retrospectivo, realizado en hospitales pediátricos londinenses, estudia la respuesta al tratamiento con agentes anti-TNF, inicialmente infliximab (IFX) y en un 25 % tras el cambio de este a adalimumab (ADM), en una serie de 60 niños con dermatomiositis juvenil (DMJ) con respuesta previa insuficiente a glucocorticoides u otros inmunosupresores, como tratamiento complementario, durante al menos 3 meses. Se empleó la escala de evaluación de miositis infantil (EEMI) y se registraron las pruebas musculares manuales (PMM) y la evaluación global del médico (EGM). Se evaluó la afectación cutánea utilizando la puntuación de actividad de la enfermedad de la piel modificada (DAS). Los datos se analizaron estadísticamente utilizando la prueba de Friedman. Los resultados fundamentales fueron: en comparación con el valor inicial, mejoría a los 6 y 12 meses en la afectación de la piel, en la actividad de la enfermedad y en el grado de afectación muscular en los pacientes tratados

con infliximab. El 25% cambió su tratamiento anti-TNF de infliximab a adalimumab. Para estos, se observó una mejoría global en la actividad de la enfermedad y tendencias hacia la mejoría en CMAS (Childhood Myositis Assessment) Scale), MMT8 (Manual Muscle Testing of 8 groups) y DAS (Disease Activity Score) modificado. Se redujo considerablemente la dosis de prednisona y en el 54% de los pacientes hubo reducción en el número y / o tamaño de las lesiones de calcinosis. El 66,7% de los cambios de infliximab a adalimumab fue para mejorar el control de la enfermedad, 26,7% por aparición de eventos adversos y 6% debido a la preferencia del paciente. Se produjo un total de 13,9 reacciones adversas en 100 años-paciente, de las cuales 5,7 fueron consideradas graves.

### Comentarios

En este estudio, que cuenta con un buen número de participantes, se observaron reducciones en la enfermedad muscular y de la piel, incluida la calcinosis, en pacientes con dermatomiositis refractaria, después del tratamiento con dos agentes biológicos anti-TNF: infliximab y adalimumab. Pese a que ambos fármacos actúan mediante el mismo mecanismo, la respuesta no es homogénea, de manera que se consiguió un efecto favorable con la transición de uno a otro en caso de respuesta inicial insuficiente o aparición de efectos adversos. Resultados semejantes en diferentes manifestaciones de las miopatías inflamatorias idiopáticas, se han conseguido con otros agentes biológicos diferentes de los anti-TNF, como rituximab (con el que hemos tenido, personalmente, resultados

muy satisfactorios en pacientes con respuesta previa insuficiente a agentes anti-TNF) y, en estudios muy limitados, con abatacept, anakinra, sifalimumab, alemtuzumab, belimumab, tocilizumab, bimagrumab, ruxolitinib... Por el momento es muy difícil establecer comparaciones en cuanto a la mayor o menor eficacia de cada uno de ellos con respecto a los demás. En el futuro es necesario establecer criterios de selección (basados en características clínicas, genéticas, perfil de autoanticuerpos...) que permitan la selección del agente más adecuado para cada paciente concreto.

Recomendamos una lectura a fondo de este trabajo, accesible libremente en:

<https://arthritis-research.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13075-020-02164-5>

# HIPERTENSIÓN PULMONAR



Francisco J. García Hernández <sup>1,2</sup>

Julio Sánchez Román <sup>1</sup>

Rocío González León <sup>1,2</sup>

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

## MANEJO DE LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19

Ryan JJ, Melendres-Groves L, Zamanian RT. *Pulmonary Circulation* 2020; 10: 1–7. DOI: 10.1177/2045894020920153).

Trabajo descriptivo elaborado por distintas instituciones de Cardiología, Neumología y Cuidados Críticos Norteamericanas (Estados Unidos y Méjico). Su objetivo es establecer

unas normas generales encaminadas a reducir la morbi-mortalidad de los pacientes afectados de hipertensión pulmonar (HP), sobre todo hipertensión arterial pulmonar (HAP) e HP tromboembólica crónica (HP-TEC) en relación con la exposición al COVID-19 estableciendo unas pautas para ayudar en el cuidado y manejo del paciente para prevenir la hospitalización y mejorar la atención clínica durante esta pandemia. Si bien es cierto que el diagnóstico y el tratamiento temprano resulta be-

neficioso para los pacientes en que se sospecha HAP, no es menos cierto que los facultativos deben sopesar dicho beneficio junto a los perjuicios que pueden sobrevenir derivados del ingreso hospitalario y considerar si es más prudente retrasar dicha exposición. Los autores resumen en una tabla las recomendaciones que consideran más útiles en la atención de estos pacientes:

1) Adopción de un calendario de visita (nueva o de revisión) que equilibre el balance entre ries-

go de exposición y beneficio de evaluación. Considerar la visita telefónica o telemática como alternativa siempre que esta última posibilidad sea abordable por el paciente.

- 2) Establecer protocolos para la evaluación de la HAP orientados a disminuir el riesgo de exposición o transmisión de COVID-19. Por ejemplo, considerar una menor frecuencia de evaluación mediante ecocardiografía, prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) en pacientes estables y evitar, si es posible, pruebas de función respiratoria.
- 3) El manejo de las vías respiratorias y la oxigenación es un desafío importante en pacientes con HAP e insuficiencia respiratoria. Deben compartirse las mejores prácticas con respecto a la utilización de BIPAP / CPAP, intubación, ventiladores, e incluso sistemas de suministro domiciliario de óxido nítrico.
- 4) Debe estratificarse la necesidad de cateterismo cardíaco derecho según la probabilidad pre prueba y el perfil de riesgo, tanto en pacientes nuevos como en pacientes ya conocidos que, de acuerdo con su situación clínica, requieran intensificación de la terapia de HAP.
- 5) Seguir escrupulosamente las guías (NIH, FDA, sponsors...) acerca de limitaciones y/o retirada de los pacientes en cuanto a inclusiones en ensayos clínicos de HAP.

A partir de estas premisas los autores analizan las diferentes estrategias recomendables en las variadas circunstancias en las que pueden encontrarse los pacientes, ya sean atendidos por primera vez, pacientes ya conocidos en situación estable o pacientes que presentan un agravamiento respecto a su situación de base. Es necesario un meticuloso trabajo de selección, racionalización y priorización, todo lo restrictivo que sea posible, de los métodos diagnósticos y terapéuticos (especialmente los métodos más invasivos como trasplantes, endarterectomías...) así como la participación en ensayos clínicos, con el fin de evitar al máximo los riesgos de infección y trans-

misión. Hacen énfasis también en la importancia de una buena educación sanitaria de los pacientes y sus familiares aportándoles para ello la máxima información posible, fiable, actualizada y regular, e instándoles a realizar un cumplimiento estricto de las pautas terapéuticas.

### Comentarios

Más que una guía en sentido estricto, este trabajo establece unas líneas generales de actuación en situaciones concretas de intersección de dos grandes problemas mutuamente influidos de forma muy desfavorable: la HAP y la infección, declarada o en riesgo, por COVID-19, que consideramos de gran utilidad. Los autores enfatizan acerca de la importancia del empleo del sentido clínico (el sentido “común” clínico, puntualizaríamos nosotros) como determinante principal de la toma de decisiones. Más que entrar en detalles sobre el contenido del artículo, recomendamos una atenta lectura del mismo. Es accesible libremente, en la red, mediante el siguiente enlace:

<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2045894020920153>

### ¿POR QUÉ HAY TAN POCOS CASOS DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR INFECTADOS POR COVID-19?

Farha, S. Cleveland Clinic Journal of Medicine June 2020, DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc021>

Es lo que se pregunta la doctora Samar Farha, internista/neumólogo del Respiratory Institute of Cleveland Clinic, de Ohio. Llama la atención, afirma la autora del trabajo, que, pese a que los pacientes con patología cardiorrespiratoria subyacente son especialmente sensibles a la infección por COVID-19, hasta ahora se han comunicado muy pocos casos de esta infección en pacientes con hipertensión pulmonar (HP). Esta observación, advierte, debe interpretarse con cautela a medida que vamos conociendo más

datos. El distanciamiento social y el establecimiento de la cuarentena podrían desempeñar un papel protector especialmente en pacientes con enfermedades crónicas (como la HP) que podrían estar más atentos que el resto de la población a protegerse de una potencial infección respiratoria. Otra razón sería que, dado que la HAP es una enfermedad rara y que las pruebas para COVID-19 no son universales, podríamos subestimar el número de afectados simultáneamente por una y otra entidad. Otros factores hipotéticos que se pueden considerar son los subyacentes a la fisiopatología de la HP y a los efectos de los medicamentos, para tratarla, sobre la infección por COVID-19.

En cuanto a los factores fisiopatológicos, se sabe que la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA2), miembro del eje del sistema renina-angiotensina (SRA) actúa como receptor funcional para los distintos coronavirus en células epiteliales, permitiéndoles la entrada en ellas. En los pacientes con HAP se ha comprobado una presencia mucho menor de ECA2 en las células endoteliales (si bien este hecho no se comprueba en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, HPTEC). Además, ECA2 cataliza la conversión de angiotensina II en angiotensina; el déficit enzimático pudiera condicionar una menor vasoconstricción hipóxica en el lecho pulmonar, muy importante en la patogenia de la HP aunque los efectos de los distintos elementos del SRA sobre estos pacientes son complejos y difíciles de interpretar como indica la autora del trabajo dado que ECA-2 transforma también la angiotensina II en angiotensina 1-7, con efectos vasodilatadores opuestos a los vasopresores de aquella.

El óxido nítrico (NO) juega un papel crucial en la patogenia de la HP. La inhalación de NO o los agentes que incrementan su producción tienen un efecto beneficioso en estos pacientes y, por otra parte, en otros tipos de coronavirus (epidemia de SARS en 2003) se comprobó una mejoría de la hipoxemia y de la su-



pervivencia en pacientes tratados con NO inhalado (además de que se especula con un posible efecto antiviral directo); dada la homogeneidad genética con COVID-19 cabe pensar en un efecto semejante sobre él. La autora concluye su trabajo revisando las características fundamentales del tratamiento en estos pacientes

### Comentarios

Efectivamente llama mucho la atención la escasez de casos de enfermedad producida por COVID-19 en pacientes con HP. La serie americana es tan solo de trece casos y, asimismo, en Italia, país especialmente castigado por la pandemia, la asociación ha sido llamativamente baja. Aparte de los factores que describe la doctora Farha en su artículo, que explicarían la “protección” de los pacientes con HP frente al virus, se han invocado otros, como la implicación de las proteínas ORF (open reading frame) codificadas en casos de síndrome respiratorio agudo relacionado con Coronavirus-2 (SARS-COVID 2); una de ellas (ORF-3a) es oligomerizada por acción de la enzima RIP-3 (receptor interacting protein kinase 3) lo que promueve una activación de muerte celular por necrosis que da lugar a la inflamación y a la lesión tisular responsable de las graves alteraciones pulmonares en dicho síndrome; por analogía genética, podría ocurrir algo semejante en la infección grave por COVID-19. Las altas concentraciones de endotelina (ET-1), existentes en pacientes con HAP, estimulan la expresión de dichos genes desencadenantes de necroptosis. Así, el bloqueo de receptor de ET-1 por bosentán y otros antagonistas (ERA) utilizados en el tratamiento de la HAP, puede neutralizar paralelamente la activación de la ruta de necroptosis en células endoteliales microvasculares, hecho comprobado en modelos experimentales (Bagliaca et al: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.04.007>). Además, es conocido que los ERA poseen paralelamente un efecto inhibitorio sobre angiotensina II y sobre la liberación

mediada por endotelina de NFκB, IL-2 e IL-6. Por otra parte, Horn especula con la posibilidad de que, en pacientes con HP, la vasculopatía pulmonar alterada (“exhausta” dice él) puede ser causa de una deficiente respuesta inflamatoria importante, por liberación masiva de citoquinas, inducida por el virus; también con el posible efecto protector de la medicación preexistente empleada en pacientes con HP: ERA, inhibidores de fosfodiesterasa-5 (PDE5), NO inhalado y prostaciclina, sobre la inflamación, y, además, con la neutralización del efecto trombogénico de COVID-19 mediante el tratamiento previo con antiagregantes y anticoagulantes en estos pacientes. Por último plantea si la relativa hipoxemia pudiera influir negativamente en la replicación viral.

(<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2045894020922799>)

Son interesantes, asimismo los comentarios de Chavala MLA acerca de la importancia que puede tener, en estas situaciones, el factor inducible por la hipoxia (HIF-1), que se encuentra en casi todos los tejidos corporales y activa numerosos genes que ejercen una acción citoprotectora facilitando un mayor aporte de oxígeno a los tejidos y una mejor utilización del mismo. Entre los productos génicos regulados por el HIF-1 destacan, por sus propiedades y efectos fisiológicos, el NO, la adrenomedulina y la adenosina. La importancia relativa de todos estos factores permanece actualmente en el terreno de la especulación; pero su valoración y un mejor conocimiento de sus funciones puede abrir un camino importante en el tratamiento de los pacientes infectados por COVID-19, no solo en los afectados de HP sino, probablemente, en la generalidad de ellos. El trabajo de la doctora Farha es accesible libremente en la red mediante el enlace: <https://www.ccjm.org/content/ccjom/early/2020/05/12/ccjm.87a.ccc021.full.pdf>

Facilitamos también enlaces a otros trabajos citados en nuestro comentario.

## HIPERTENSIÓN PULMONAR E INFECCIÓN POR COVID-19 ¿QUÉ OCURRE EN ESPAÑA?

La Asociación Americana de Hipertensión Pulmonar (PHA) realizó una encuesta, durante el pasado mes de marzo, a expertos de 32 centros estadounidenses, acerca del número de pacientes infectados por COVID-19 afectados de hipertensión pulmonar (HP). El resultado, sólo 13 y con sólo una muerte. Grasselli et al publicaron en abril del mismo año que, de una serie de 1591 pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos de Lombardía, solo un 4% padecía EPOC. A partir de entonces se multiplican los trabajos que indagan en las causas de esa baja frecuencia (algunos de los cuales los hemos citado en este número de Cuadernos).

Nosotros, en una rápida e informal conversación telefónica en un buen número de unidades expertas en HAP de nuestro país, confirmamos también, entre nosotros, la baja frecuencia de pacientes con HAP afectados durante la pandemia. No solo es muy baja la incidencia sino que el curso de la enfermedad es también inesperadamente “menos grave” en estos pacientes.

Destacan las series de las Unidades de Hipertensión Pulmonar del Hospital Clínic, de Barcelona, con 3 pacientes, todos ellos con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), y la del Hospital Universitario 12 de Octubre, con 10 pacientes de distintas etiologías. Los doctores Joan Albert Barberá y Pilar Escribano, responsables de una y otra Unidad han participado en una video conferencia, moderada por la doctora María Lázaro Salvador, coordinadora de la Unidad de Hipertensión Pulmonar, del Hospital Virgen de la Salud, de Toledo (**Pacientes con HAP en época de COVID-19**) Ambos exponen su propia experiencia en esta asociación. Ponentes y Moderadora realizan además una puesta al día abordando en profundidad aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos.

Pueden acceder libremente a esta interesantísima videoconferencia en el siguiente enlace: <https://youtu.be/3gJlSkTizyl>

# NEFROLOGÍA



Adoración Martín Gómez <sup>1</sup> <sup>1</sup> Hospital de Poniente. El Ejido Almería.

Francisco Roca Oporto <sup>1</sup> <sup>2</sup> Servicio de Nefrología.

Ana Ávila Bernabéu <sup>2</sup> Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

## **<sup>1</sup> DURACIÓN DEL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE LA NEFRITIS LÚPICA BASADA EN BIOPSIAS DE PROTOCOLO CONSECUTIVAS**

Malvar A, Alberton V, Lococo B et al. *Kidney International* 2020; 97:156-62.

La terapia de mantenimiento en la NL persigue llegar a una respuesta completa si es que no se ha conseguido en la fase de inducción y, sobre todo, mantener esa remisión, evitando así brotes de la enfermedad. Pero sabemos desde hace años que la respuesta clínica no siempre va en paralelo a la remisión histológica. Numerosos trabajos han publicado factores de riesgo de recidiva, clínicos e histológicos, que pueden condicionar el tiempo de duración de la fase de mantenimiento que, hasta el momento, tampoco está bien establecido. Son varios los estudios de rebiopsias de protocolo en NL, aunque en su mayoría retrospectivos, con fechas de las rebiopsias muy diferentes (6, 9,12, 24m...) y actitud clínica heterogénea. Ningún ensayo clínico hasta el momento se ha diseñado en este sentido.

Los autores de este estudio incluyen su cohorte de 76 pacientes caucásicos de Buenos Aires diagnosticados entre 2004 y 2014 de NL tipo III (20%), IV (62%) o mixtas V+III/IV (18%), siendo excluida la clase V

pura. Fueron seguidos prospectivamente, bajo un mismo protocolo de actuación (Figura), durante una media de 96 meses (53-155). El tratamiento de inducción consistía en esteroides 0,5-1mg/Kg/día + MFF 2-3 g/día ó CFM 1 g/mes x 6 meses. La primera biopsia de protocolo (Bx2) se realizaba al finalizar esta inducción (6m) o 6 meses después (12m) pero no derivaba en decisiones terapéuticas inmediatas. El tratamiento de mantenimiento consistía en MMF 2g/d durante un mínimo de 36m. Tras estos, la segunda biopsia de protocolo (Bx3) se realizaba cuando se planteaba la decisión terapéutica de retirar tratamiento, esto es, a los que hubieran alcanzado y mantenido durante al menos 12 meses una respuesta completa (<0,5gr/d proteinuria con creatinina normal, n=65) ó respuesta parcial (<1gr proteinuria con estabilidad de creatinina, n=11): si el IA era 0 se retiraba el tratamiento y si era ≥, se continuaba 24 meses más, y así sucesivamente. Se realizaron hasta 5 biopsias contando con la inicial. Al final del estudio, se había suspendido el tratamiento de mantenimiento a todos los pacientes con NL, tras confirmar que no había datos de actividad histológicos. Se realizó un análisis multivariante para ver si alguna variable clínica o analítica predecía el IA de la Bx3, no resultando significativa ninguna.

Solamente 7 pacientes (9%) recidivaron después de 50 meses (rango 12-128m). Ninguna varia-

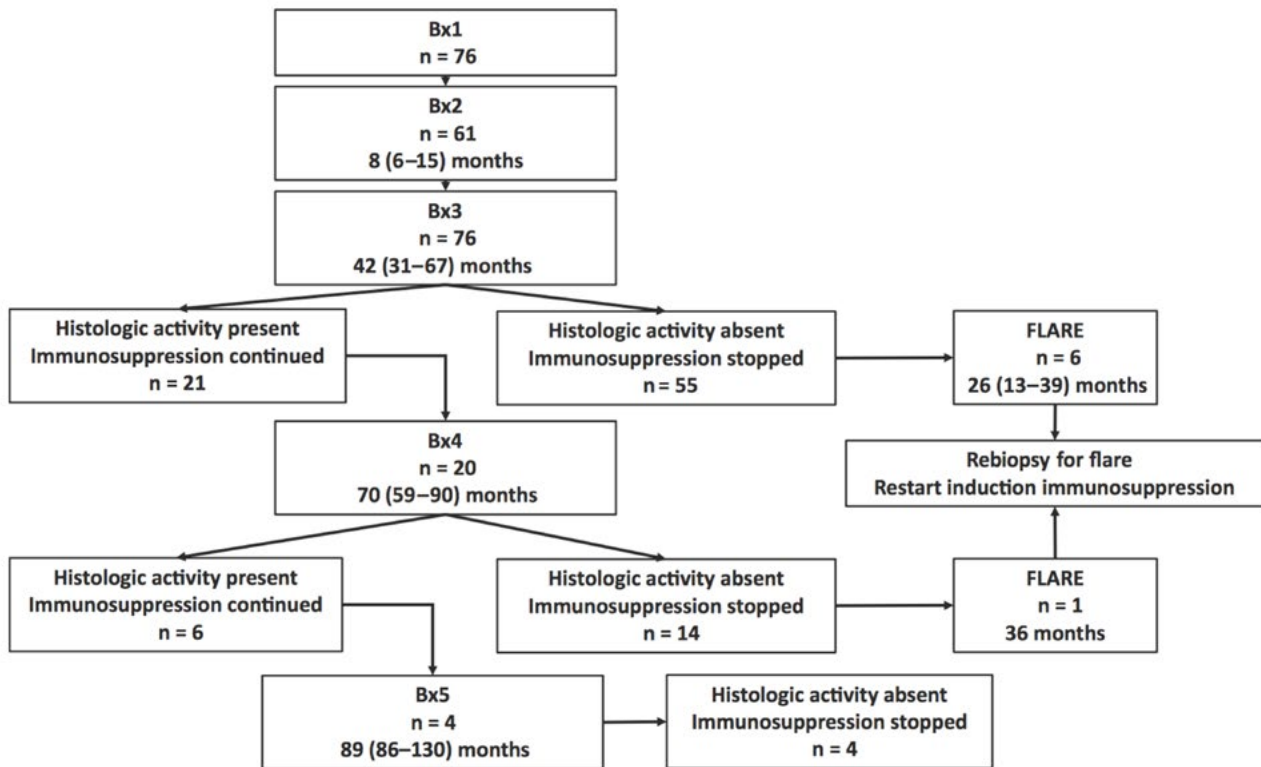
ble clínica o analítica ni histológica de la biopsia basal resultó predictora de brote en el análisis multivariante.

Doce pacientes (16%) presentaron ERC < 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> (tres de ellos ya la presentaban al inicio). Un IA>0 no fue predictor de ERC en este estudio (a tener en cuenta la decisión terapéutica que conllevaba presentarlo). El presentar un brote sí presentó tendencia para desarrollar ERC (33%, vs 19% los que no brotaron) pero sin significación estadística.

### **Comentarios**

Este estudio eleva la biopsia renal de protocolo en la NL como una herramienta base en el manejo de la misma, junto con los datos clínico-analíticos. Cualquier herramienta diagnóstica ha de someterse a una balanza riesgo/beneficio y en eso está implícita la experiencia del que realiza la técnica, en este caso, la biopsia renal. De la casuística de este grupo, concluyen que los riesgos son leves y les sirve para retirar de forma más segura el tratamiento, aunque no disponen de un grupo control al que le retiraran el tratamiento aún con IA>0 en las rebiopsias. Lamentamos terminar, como suele ser habitual en este y otros escenarios, con la necesidad de ensayos clínicos que unan variables clínico-analíticas e histológicas para definir mejor el tiempo de la terapia de mantenimiento.

Figura. Manejo del tratamiento de mantenimiento de la NL según biopsias repetidas de protocolo.



## 1 ¿CÓMO PREDECIMOS EL RIESGO VASCULAR EN LA VASCULITIS ANCA? EARLY DEVELOPMENT OF NEW CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN THE SYSTEMIC VASCULITIDES

Monti S, Robson J, Klersy C, Craven A, et al. Clin Exp Rheumatol. Mar-Apr 2020; 38 Suppl 124(2):126-134.

La enfermedad cardiovascular (ECV) se ha alzado como una de las principales causas de morbi-mortalidad en los pacientes con Enfermedades Autoinmunes (EAI), en parte debido a la propia enfermedad (inflamación vascular y daño orgánico asociado), y por otra parte por el propio tratamiento usado para combatirla. En las vasculitis ANCA aún existen pocos trabajos prospectivos. Por otro lado, la diabetes (DM) y la hipertensión son dos de los principales factores de riesgo para la aparición de eventos vasculares (FRCV).

Este grupo italiano usó la base de datos de los pacientes del estudio DCVAS <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01066208>, para analizar la aparición de hipertensión arterial diastólica (HTA) y/o DM de novo, y también la aparición de eventos cardiovasculares a los 6 meses del diagnóstico de la vasculitis, todo ello utilizando la escala VDI de pacientes con arteritis de células gigantes (ACG) y vasculitis ANCA AAV. Incluyeron un total de 1316 pacientes (873 AAV: 506 GPA, 183EGPA, 184 PM, y 443 ACG). Basalmente, un 5% de las AAV y un 7,5% de las ACG ya presentaban dislipemia (10.8% ACG, 5% AAV) o algún evento vascular (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular o enfermedad vascular periférica). A los 6 meses, un 3,6% había desarrollado DM sin diferencias entre ACG y AAV, y un 4,8% HTA, en esta sí con diferencia significativa (DS) a favor de las AAV. Entre estas, las PM tuvieron significativamente

mayor riesgo que las GPA y éstas más que las EGPA para cualquiera de las dos variables (HTA/DM). Hubo más prevalencia de DM a los 6m que a los 12 y 24m (dosis de esteroides?). La edad, sexo e IMC no se correlacionaron con la aparición de ninguna de las dos variables estudiadas, así como tampoco el órgano afectado por la vasculitis, pero sí se correlacionó la insuficiencia renal con la HTA, siendo el único factor que permaneció en el multivariante junto con el tipo de vasculitis (ACG, PM y GCA vs EGPA). **La insuficiencia renal se alza de nuevo como principal factor de hipertensión.** Con estos resultados, diseñan un modelo predictivo basado en una curva ROC que permite alertar sobre los pacientes en riesgo para presentar HTA/DM temprana y actuar en consecuencia.

Con respecto a la aparición de algún evento o mortalidad cardio/cerebrovascular, sólo un 1,4% de los pacientes (n=18) presentó IAM o ACV, y también un 1,4% falleció,

pero la causa cardiovascular fue en un 26% del total. El pequeño número de muertes recogidas no fue suficiente para realizar estudios de correlación.

### Comentarios

Aunque cada vez son más los trabajos que objetivan la relación entre ECV y EAI, el manejo de la ECV en estos pacientes aún parece deficiente (es interesante también este otro trabajo que aparece en la bibliografía del artículo comentado: Bramlage CP, J Eval Clin Pract 2017;23:747-54. Objetivan deficiencia según las Guías de Práctica Clínica en el tratamiento de la dislipemia e HTA en pacientes con AAV en comparación con hipertensos sin EAI). Es importante entonces entrar de lleno e identificar los FRCV asociados en este tipo de pacientes para prevenirlos y tratarlos enérgicamente. En este sentido, la AADEA está desarrollando junto con la SAHTA, un trabajo de investigación el respecto en nuestra comunidad autónoma.

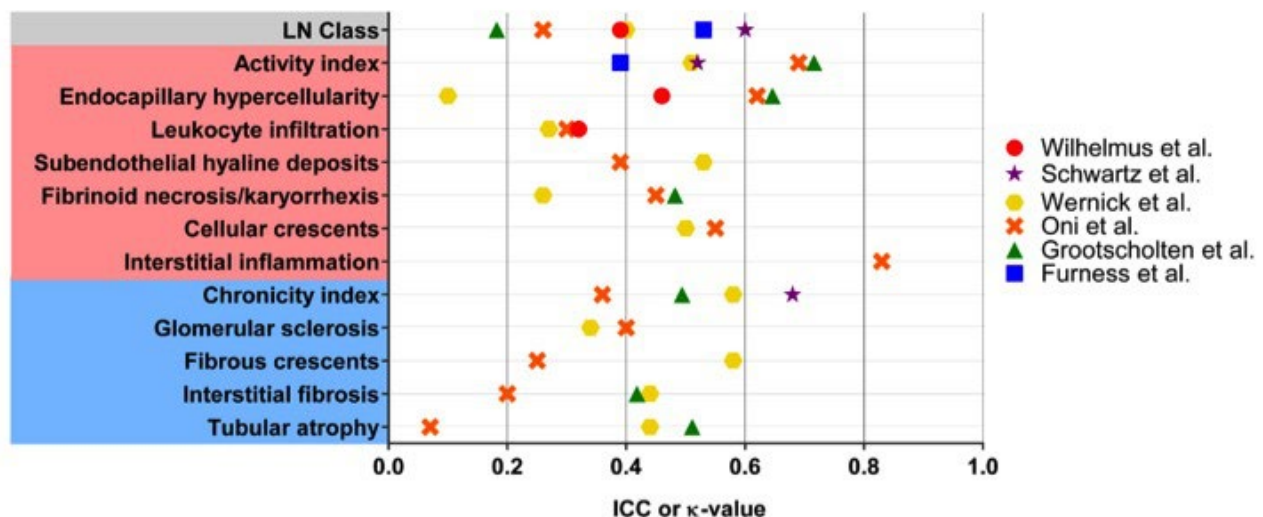
## 1 UNA REVISIÓN SOBRE EL ACUERDO ENTRE PATÓLOGOS, EN CUANTO A LA CLASIFICACIÓN DE LA NEFRITIS LÚPICA

Dasari S, Chakraborty A, Truong L, Mohan C. *Kidney Int Reports* 2019;4:1420-25.

*“Todo aquello que se clasifica con reiteración a lo largo de la historia indica cierto grado de inseguridad y desconocimiento”, palabras acertadas de un gran nefropatólogo, el Dr. Vazquez Martul, sobre el valor de la biopsia en la Nefritis Lúpica (NL) en un número de la revista Nefrología ya en 2005. Sigo con sus palabras: “Toda clasificación compleja con numerosos subtipos y variantes exige no solo conocimiento sino experiencia y excelente nivel técnico en el observador”, y cómo no, “el LES como paradigma de enfermedad inmunológica activa es cambiante en su presentación y expresión histológica a la vez que es un proceso evolutivo en el que diferentes*

*expresiones pueden coincidir tanto agudas como crónicas”.*

No hace falta más para introducir el artículo a continuación, donde se revisa la concordancia interobservador en cristales de NL mediante el Índice Kappa o el Coeficiente de Correlación Intraclass ICC (similar a Pearson, explican las diferencias). De su revisión sistemática, extraen 6 trabajos que incluyeran a más de 4 patólogos, con un total de 137 biopsias y 83 cristales valorados por 74 nefropatólogos expertos, y 80 cristales por 9 patólogos generales con alguna experiencia en riñón. Las variables que examinan son la clase según la ISN/RPS de 2003 y los Índices de Actividad y Cronicidad de Austin (1984), globales y desglosados. La mediana de concordancia para la Clase ISN/RPS (en NL III, IV y V) fue de 0.325 (IQR 0.24-0.42) y para los IA/IC de 0.52 (0.51-0.69)/0.49 (0.36-0.58), y en los desgloses, los índices fueron también pobres (<0.4) o moderados (0.4-0.6) (figura).



La discusión se centra en la necesidad ya conocida de la especialización en Nefropatología, y la propia clasificación en sí, como decía arriba el Dr. Vazquez Martul, ya que a esta discordancia intrapatólogos se suma la ya conocida clínicopatológica de

la NL. La importancia de todo ello radica en las decisiones que tome el clínico basadas en los resultados de las pruebas en cada uno de los dominios. Nadie pone en duda el valor diagnóstico y pronóstico de la biopsia renal en pacientes con lupus, tan-

to que la rebiopsia cada vez es más frecuente para la toma de decisiones en estos enfermos. Pero sí es cierto que para estudios multicéntricos que se basen en muestras histológicas, sería deseable mayor homogeneización en este sentido.

## **1 ENFERMEDAD RENAL NO INMUNOMEDIADA EN PACIENTES CON LUPUS. UN MODELO DE POSIBLES FACTORES DE RIESGO**

Falasinna T, O'Shaughnessy MM, Troxell ML et al. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Nov 27. pii: S0049-0172(19)30702-4. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.10.006

Se trata de una reciente revisión literaria sobre los factores de riesgo no inmunológicos para el desarrollo de enfermedad renal crónica y su progresión a enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) en pacientes con nefritis lúpica.

Los pacientes con NL presentan múltiples FR inmunes y no inmunes para el desarrollo de enfermedad renal crónica. Enfermedades como la Diabetes, hipertensión arterial, obesidad y síndrome metabólico (SM) son más prevalentes en pacientes con NL que en la población general, así como el desarrollo de infecciones, nefrotoxicidad (AINEs, antibioterapia...), trombosis y enfermedad cardiovascular. Estudios antiguos relatan ya un 6% de afectación renal no inmune en biopsias de pacientes con NL; los autores estiman un aumento de esa prevalencia si se analizara en la actualidad, era del SM...Estudios recientes de series de casos muestran la presencia de lesiones en la biopsia renal que pueden ser debidas de forma indistinguible tanto a daño crónico por nefritis lúpica, como por diabetes, hipertensión u obesidad. Estas lesiones y mecanismos patogénicos no se describen en la práctica clínica diaria, en los ensayos clínicos ni en las Guías de Práctica Clínica, pudiendo incurrir en sesgos a la hora de clasificar pacientes.

Con respecto a la diabetes, se ha descrito entre un 2-13% en pacientes con LES, incluyendo tanto las inducidas por corticoides como la Diabetes tipo I. Los factores de riesgo para su aparición son, además de la dosis de glucocorticoides (> 10mg/día aumenta en 2,5 el riesgo de desarrollar diabetes en estos pacientes), la edad, obe-

sidad, hipertrigliceridemia y antecedentes familiares. La existencia de diabetes en pacientes con LES supone el doble de riesgo de desarrollar ERCA. Con respecto a la HTA, su prevalencia en pacientes con LES varía de un 30-74%, mayor significativamente a la población general de cada estudio. Como factores de riesgo de HTA, nombran la raza negra, sexo varón, edad, nivel socioeconómico, actividad y duración del LES, tabaquismo, enolismo, obesidad, insuficiencia renal y tratamiento con corticoides, AINES y anticalcineurínicos. En su patogenia, los factores renales son claves en hemodinámica y disfunción endotelial, pero también intervienen factores inmunológicos como ciertas citokinas, autoanticuerpos, estrés oxidativo... A nivel patológico, es interesante la relación entre la HTA y semilunas fibrosas. Sea cual fuere su causa, la HTA condiciona un peor pronóstico renal en pacientes con LES. Es llamativo cómo la supervivencia renal disminuye a 7 meses en un estudio de 60 pacientes lúpicos e hipertensos vs. 276 meses en pacientes lúpicos normotensos. Con respecto al SM, su prevalencia en pacientes con LES se describe entre un 18-42%, de forma significativamente mayor a la población general de cada estudio. Entre los factores que incluyen el SM, la obesidad confiere una sobrecarga que lleva a la hiperfiltración renal. Es curioso un estudio con sólo 60 pacientes, que muestra diferente prevalencia de NL según el IMC de los pacientes con LES (35% en normoconstituídos, 50% en sobrepeso y 75% en obesos).

En los estudios analizados, es frecuente la coexistencia de diabetes, HTA, obesidad, dislipemia e hiperuricemia (Síndrome Metabólico), siendo difícil separar la responsabilidad cuantitativa de cada enfermedad en el desarrollo de ERC. Son patologías que comparten vías patogénicas en el desarrollo del daño vascular y renal y que, al coexistir en un mismo paciente, se potencian entre sí en el desarrollo de la insuficiencia renal.

## **Comentarios**

La hipertensión y diabetes son las principales causas de ERCA en la población mundial. Su prevalencia está además aumentada en pacientes con LES con respecto a la población general. En la clínica y en la literatura, no está bien caracterizada la responsabilidad de estas patologías en la progresión de la ERC en los pacientes con LES y NL. Los autores hacen un llamamiento a la importancia de estos factores no inmunológicos y su tratamiento a la hora de evitar o enlentecer la enfermedad renal en los pacientes con LES.

## **2 APRENDIENDO A SITUAR BELIMUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA NEFRITIS LÚPICA**

Kraaij T, Arends EJ, van Dam LS et al. *Nephrol Dial Transplant* (2020). Jun: 1-10

Pese a que el uso de belimumab como tratamiento de primera línea en NL todavía no está extendido, aparecen ya algunas publicaciones en las que se analiza el efecto de distintas combinaciones de belimumab. Es el caso de este estudio en el que se analiza la efectividad de belimumab asociado a RTX para la nefritis lúpica refractaria a tratamiento estándar. Se trata de un estudio en fase 2, abierto, de brazo único, realizado en 15 pacientes con LES refractario (SLEDAI>12 pese a IS). 12 de ellos presentaban NL. Este es el primer estudio en el que se intenta establecer el efecto de esta combinación, analizándolo tanto a nivel clínico como inmunológico.

El tratamiento administrado fue pulsos de MP+ RTX 1g los días 0 y 15 + Belimumab 10 mg/kg las semanas 4-6-8 y luego cada 4 semanas hasta la 104. Al inicio del seguimiento se administró MMF, con retirada rápida y prednisona oral 1 mg/kg/d (<60 mg/d) hasta reducir a 7,5 mg en el mantenimiento. Se analiza la respuesta clínica, de-

finida por el tiempo en el que los pacientes alcanzan y mantienen una LLDAS (lupus low disease activity state) y respuesta renal en pac con NL activa al inicio. LLDA: SLEDAI  $\leq 4$ , sin actividad en órgano mayor; no rasgos nuevos de actividad lúpica; physician global assessment  $\leq 1$ ; dosis de prednisona  $\leq 7.5$  mg/d; tratamiento bien tolerado con inmunosupresores o agentes biológicos. Respuesta renal completa (RRC): reducción de proteinuria a  $< 0,7$  g/d y normoalbuminemia, función renal estable y sedimento urinario normal.

Se analizó a 16 pacientes con LES refractario, 88% mujeres, con una edad media de 31 años y de los que 80% tenían NL activa. 15 alcanzaron el LLDAS a la semana 24. 67% de los pacientes alcanzaron respuesta clínica. A la semana 104, 62% de los pacientes presentaba respuesta clínica. 53% acabaron el seguimiento. En los 8 respondedores analizados a los 2 años el tiempo medio hasta que alcanzan LLDAS fue 24 s (12-36), y el tiempo medio de LLDAS fue 76 semanas (56-92). Un paciente presentó un brote leve con pericarditis que resolvió con prednisona y colchicina. A la semana 104, 7/8 pacientes recibieron tto de mantenimiento con CT (media 7,5 mg/d), y todos continuaron con HCQ y BLM.

75% de los pacientes con NL presentaron respuesta renal (RR), 60% (6) RR completa a 104 s y todos con proteinuria  $< 0,5$  g/d. En los respondedores que acabaron el estudio (7), la proteinuria disminuyó de media de 4,6 g/d a 0,3 ( $p = 0,02$ ) a la semana 104. (reducción media 96%). Un paciente no redujo proteinuria por debajo de 0,7 g/d y mostró daño crónico en la biopsia.

5 pacientes se clasificaron como no respondedores, necesitando tratamiento alternativo. Las características eran similares entre respondedores y NR, excepto por más pacientes de raza negra en los respondedores y menos proteinuria basal y DNA más alto en NR.

Se observaron 5 SAES en 4 pacientes (27%). 3 infecciones gastrointestinales que requirieron 1

noche de hospitalización y 1 colecistectomía por coleditiasis. 9 pt (60%) presentaron infecciones menores, la mayoría de VRS. 1 paciente presentó alteración del comportamiento relacionado con corticoides, con psicosis y 1 síntoma depresivos.

Se analizó el efecto a largo plazo en la inmunología de los linfocitos B, observando por citometría de flujo inhibición prolongada de la repoblación de linf B (a la s24, disminución linf B de  $100 \times 10^6$  cells/L a  $3.75 \times 10^6$  cells/L, reducción media de 97%). A la semana 104, la media de linf B CD19 $\beta$  fue  $13.6 \times 10^6$  cells/L (reducción media de 84%), ilustrando que los linf B no se repoblaron durante el tratamiento con BLM. La repoblación de bajo grado fue a expensas de plasmablastos, y menos repoblación de linf B memoria. Solo desde la s48 se observa resurgir de linf B inmaduras, con retorno de linf B transicionales y de memoria a la s104. El tratamiento mantenido con BLM evitó la repoblación completa de linf B naive, y de linf B doble negativas a 104s. En el grupo RTX-BLM se pudo retirar esteroides y MMF antes de s24, con lo que aumentaron los linf T y NK. En cuanto a los efectos a largo plazo de RTX-BLM en autoinmunidad humoral, los niveles de IgG bajaron a las 12s y se estabilizaron a partir de las 24s, hasta la s104 en la que aumentaron 6,4% respecto a la basal. IgA se mantuvo estable e IgM se redujo gradualmente durante el estudio. Los niveles de IgG anti-tetanos y anti-rubeola permanecieron estables, y los anti-VVZ se redujeron, aunque se mantuvieron en rango protector. Los niveles de antiDNA ds se redujeron 87% a la s24. A la s104, la reducción media fue de 81%. Se observó una reducción similar en otros auto-Ac. La reducción de autoac fue superior a la de aloac, lo que muestra que esta pauta se dirige de preferencia a la autoinmunidad humoral. Respecto al complemento, C3 se normalizó en la s104 en 7/8 ptes. C4 también aumentó de 54 a 147 mg/L.

Respecto a la asociación de efectos inmunológicos con la respuesta clínica a BEL-RTX, tras 4, 12, 24s los niveles de C3 aumentaron más en los respondedores (42% vs 8%). El número total de linf B CD20 a la s24 fue inferior en los respondedores, y la repoblación de linf B fue más precoz en los no respondedores (s24 vs s 72). Finalmente, los no respondedores presentaron una tendencia a niveles basales más altos de BAFF, aunque su reducción a las 24 s fue similar en ambos grupos.

En este estudio, los efectos inmunológicos y clínicos a largo plazo de RTX-BLM incluyen reducción prolongada de antiDNA ds, anti C1q y otros Ac antinucleares, evitando la repoblación de LINF B durante los dos años del estudio. La respuesta clínica persistió en 2/3 de pacientes durante el mantenimiento con BLM y pdn a dosis baja, y permitió la discontinuación de MMF, lo que asoció una reconstitución inmune significativa. Una profunda depleción de linf BCD20, prolongada supresión de linf B DN y niveles más elevados de BAFF podría ayudar a distinguir entre respondedores y no respondedores.

RTX tiene un potencial depletor de linf B con importante variación interpersonal, y se asocia con la respuesta clínica. Una depleción menos profunda se asoció a peor respuesta clínica. Al asociar BLM se observa depleción de linf B naive y linf B CD20. Solo se repoblaron completamente los linf B transicionales y células plasmáticas, mientras que las naive se mantuvieron deplecionadas durante el seguimiento. Los linf B DN presentaron una depleción menos marcada pero no se repoblaron durante 104S, y se observó que una repoblación precoz se asoció a peor respuesta. Los linf B DN en LES son una fuente fundamental de células secretoras de autoAc, y su número se relaciona con actividad de la enfermedad y la presencia de NL. Estas células no se observan en individuos sanos o en remisión. Esto junto a la observación en este estudio de que cel B memoria y

plasmablastos se repoblaron completamente tras RTX-BLM mientras la reducción de autoAc persistió, sugiere que una supresión prolongada de cel B DN autorreactivas puede ser beneficiosa para los pacientes lúpicos. El papel exacto de estas interesantes células en el tratamiento de LES con RTX-BLM debe ser aclarado.

Durante los dos años de estudio no se observaron efectos adversos graves. Los EA fueron similares a lo del estudio LUNAR y BLISS, al igual que lo observado en resultados preliminares del estudio CALIBRATE (NCT02260934, en pacientes con NL que recibieron RTX, ciclofosfamida y prednisona con o sin BLM adicional), confirmando que RTX + BLM es bien tolerado.

En este estudio se observa una tasa de RRC a 104 S 60% usando niveles de proteinuria de 0.7 g/24 h, comparado con 0.5 g/24 h usado en otros ensayos de LES (LUNAR, ACCESS, ALLURE and ALMS). Un reanálisis de resultados muestra que todos los pacientes tenían proteinuria <0,5 g a las semana 104.

En base a LLDAS, la respuesta clínica a RTX + BLM se observó en 62% de los pacientes. Los respondedores a tratamiento tuvieron LLDAS más duradero, lo que se traduce en menor daño acumulado y mejor calidad de vida. El beneficio clínico se alcanzó pese a una reducción rápida de esteroides a 7,5 mg y retirada de MMF, lo que permitió una reconstitución significativa de linf T CD4.

La hipótesis inicial de que la combinación inducía una depleción prolongada de linf B e indirectamente de plasmablastos autorreactivos fue incorrecta. Al contrario, se observó que los plasmablastos se repoblaron rápidamente, pero esto no se asoció a recurrencia de la actividad de la enfermedad o con auto-Ac. RTX-BLM se dirigió preferentemente frente a la autoinmunidad humoral, sin afectar a los rangos protectores de ac. Se especula que los linf B autorreactivos, al contrario que las alorreactivas, tienen una dependencia aumentada de BAFF debido a la presencia continua de antígenos.

La limitación más importante del estudio es el pequeño número de pacientes incluidos y que se trate de brazo único, por lo que los efectos pueden achacarse al tto con RTX y otros IS. Pero otros estudios han mostrado que la repoblación de linf B tenía lugar en una media de 32s, y solo 0-11% mantenían la depleción 1-2 años sin retratamiento. Además en una cohorte comparable de LES refractario tratados con RTX, la respuesta clínica se mantuvo 13 m y la depleción 6m, lo que sugiere que RTX-BLM tiene un efecto sinérgico en los pacientes con LES.

La combinación RTX + BLM parece prometedora para frenar los mecanismos de autoinmunidad patológica, lo que ocasionará beneficio clínico en pacientes con lupus, con o sin nefritis.

### Comentarios

La utilización de belimumab en el tratamiento de la NL no estaba extendido ya que la evidencia que avalaba su uso se basaba en análisis post-hoc de los subgrupos de pacientes con NL procedentes de ensayos de LES global. En estos análisis se observaba una tendencia favorable a disminución de la proteinuria, hematuria, piuria y menores brotes renales en los tratados con BEL vs placebo. Recientemente se han comunicado en distintos congresos (EULAR, ERA, EDTA) los resultados del ensayo BLISS-NL, en el que analiza el efecto de belimumab 10 mg/kg iv asociado a tratamiento de inducción con ciclofosfamida o micofenolato frente a placebo (pendientes de publicación). El end point primario fue PEER (primary efficacy renal response), un análisis que une cociente proteinuria/creatinuria < 0,7g/d, reducción de TFGe <20% respecto al valor basal o >60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, y no necesidad de tratamiento de rescate. PEER a las 104 s fue de 43% en grupo BEL vs 32% en placebo. En cuanto a los end point secundarios se observa una diferencia en la tasa de remisión completa a 104 semanas de 19,7% en grupo placebo frente a

30% en grupo BEL, con reducción de proteinuria a < de 0,5 g de 50 vs 62% respectivamente. El riesgo de evento renal fue un 49% menor con BEL, y los EA de 15 vs 28%.

En este pequeño estudio se observa una mayor tasa de remisión completa que en estudios de belimumab como tratamiento primario 1,2,3, probablemente por diferencias en el tratamiento inmunosupresor asociado (ciclofosfamida vs MMF, dosis de esteroides,...) y sin poder descartar efecto residual del tratamiento utilizado previamente. Pese a ello, belimumab muestra potencial beneficio al asociarse a otras terapias para tratamiento de la NL. Como tratamiento de primera línea, estamos pendientes de la próxima publicación de resultados en BLISS-LN para poder analizar a fondo su efecto.

El análisis inmunológico realizado en el estudio aporta algunas claves para entender mejor el funcionamiento de la autoinmunidad en pacientes lúpicos, pudiendo abrir otras vías de investigación.

No cabe duda de que belimumab amplía el arsenal terapéutico disponible en LES y en fechas próximas podremos ir situando el lugar que ocupará el fármaco en el tratamiento de la NL.

- ERA-EDTA 2020. Abstract LB001 efficacy and safety of belimumab in patients with active lupus nephritis: a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Rovin B, Houssiau FA, Furie R et al.
- EULAR 2020. Abstract OPE 0164. BLISS-LN: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of intravenous belimumab in patients with active lupus nephritis.
- Furie R, Rovin BH, Houssiau F et al.
- Onno Teng YK, Bruce IN, Diamond B et al. Phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 104-week study of subcutaneous belimumab administered in combination with rituximab in adults with systemic lupus erythematosus (SLE): BLISS-BELIEVE study protocol. [BMJ Open](#). 2019; 9(3): e025687.

# DIGESTIVO



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

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

## EL EJE INTESTINO-CEREBRO. LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL SE ASOCIA A UN RIESGO AUMENTADO DE DEMENCIA

Zhang B, Wang HE, Bai Y-M et al.  
Gut 2020 Jun 23, doi:10.1136/gutjnl-2020-320789.

Hay una creciente evidencia que apoya la comunicación recíproca entre el intestino y el sistema nervioso central, denominado "eje intestino-cerebro". Hallazgos recientes sugieren una conexión entre la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y desarrollo de enfermedad de Parkinson. El papel de la EII en la demencia, otro trastorno neurodegenerativo insidioso, no ha sido explorado.

Se realizó un estudio usando la base de datos del Sistema Nacional de Salud de Taiwán procediendo a un análisis comparativo de 1742 pacientes con EII mayores de 45 años con 17420 controles para evaluar el riesgo de demencia después del diagnóstico de EII. Los controles se combinaron en base al sexo, el acceso a asistencia sanitaria, perfil económico y comorbilidades relacionadas con demencia. Todos los individuos se siguieron buscando diagnóstico de demencia hasta durante 16 años. Los subanálisis incluyeron la relación entre sexo, colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC) y riesgo de demencia.

Como resultados se publicó que la incidencia general de demencia entre pacientes con EII era significativamente elevada (5,5% vs

1,4% en los controles). Los pacientes con EII fueron diagnosticados con demencia a los 76,24 años de edad en promedio, en comparación con 83.45 años en los controles. El Hazard Ratio (HR) de desarrollar demencia entre los pacientes con EII fue de 2,54 (IC del 95%: 1,91 a 3.37). Entre los tipos de demencia, el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer demostró la mayor diferencia. El riesgo de demencia no difirió entre sexos ni según el tipo de EII (UC o EC).

Los autores concluyen con este estudio basado en una cohorte de base poblacional que existe una asociación significativa entre la EII y el posterior desarrollo de demencia. La demencia fue diagnosticada a una edad más temprana entre pacientes con EII, y el riesgo de enfermedad parece aumentar con la cronicidad de la EII. Estos hallazgos resaltan la necesidad de mayor investigación en el futuro para dilucidar la relación entre EII y demencia.

### Comentarios

Aunque hay estudios recientes que aportan información sobre el eje intestino-cerebro todavía no se conoce con profundidad su complejo mecanismo bidireccional. Ya sabemos que los desórdenes psiquiátricos como la depresión y la ansiedad están presentes en el 20-30% de los pacientes con EII. Y que síntomas psicológicos se relacionan con brotes de la EII y una peor evolución. También se correlaciona la depresión con un riesgo elevado de desarrollar EII. Así mismo tenemos datos

de que la EII puede tener un papel en el desarrollo de enfermedad de Parkinson debido a la inflamación sistémica crónica, con alteración de la barrera y microbiota intestinales. En cambio, la relación entre la EII y la demencia había sido menos investigada por lo que este estudio aporta nuevos datos como son el riesgo aumentado de demencia entre los pacientes con EII comparado con la población general y su aparición con menor edad.

Además indica la necesidad de continuar investigando sobre esta relación entre la inflamación intestinal y el deterioro cognitivo. Por último, recomienda realizar una vigilancia, apoyo y educación a los pacientes mayores de EII interviniendo de forma precoz para ralentizar el deterioro cognitivo y mejorar la calidad de vida.

## SEGURIDAD DE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS Y NUEVAS TERAPIAS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

APA Queiroz, Natalia S.F.a;  
Regueiro, Miguel. Current Opinion in Gastroenterology: July 2020 - Volume 36 - Issue 4 - p 257-264. doi: 10.1097/MOG.0000000000000607

La introducción de los biológicos en las últimas dos décadas ha representado un gran avance en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). El primer gru-



po de fármacos que surgieron son los antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), estando actualmente disponibles para el tratamiento de la EII el infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, y golimumab. Con una mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad, se han desarrollado terapias dirigidas a diferentes mecanismos de acción, como son las antiintegrinas (vedolizumab), el anticuerpo anti-IL-12/23 (ustekinumab) y más recientemente, los inhibidores de la JAK kinasa (tofacitinib). Con tantas opciones terapéuticas disponibles, la seguridad y los efectos secundarios constituyen un reto en la práctica clínica, sobre todo porque en la literatura faltan datos comparativos de seguridad entre las diferentes terapias.

El **riesgo de infecciones** oportunistas, como tuberculosis, listeriosis, histoplasmosis y coccidioidomycosis está claramente aumentado con agentes anti-TNF. La monoterapia se asocia con una mayor probabilidad de riesgo de infección grave en comparación con la monoterapia con tiopurina, mientras que la monoterapia con tiopurina aumenta el riesgo de infección viral oportunista en comparación con monoterapia anti-TNF. Los pacientes de EII están en mayor riesgo de infección por herpes zoster debido a la reactivación del virus varicela zoster y el tratamiento con anti-TNF, corticoides y tiopurinas. El riesgo de infecciones con anti-TNF varía entre los diferentes grupos de edad. Los datos del estudio pivotal de seguridad del vedolizumab y ustekinumab muestran una incidencia similar de infecciones comparados con el grupo placebo, aunque mención especial precisa la infección por *Clostridium difficile* en caso de vedolizumab. Sin embargo, respecto a tofacitinib la incidencia de infecciones fue mayor, aunque la mayoría se clasificarían como leves-moderadas. A destacar la incidencia aumentada de herpes zoster en pacientes con dosis altas de tofacitinib.

Aunque el **riesgo general de tumores** extraintestinales en pacientes con EII no aumenta en relación

con la población general, el análisis individual muestra que los pacientes con Enfermedad de Crohn tienen más predisposición a desarrollar tumores del tracto gastrointestinal superior, pulmón, vejiga urinaria, y tumores de piel no melanoma, mientras que en la Colitis ulcerosa, tienen un mayor riesgo de tumores del tracto biliar y leucemia. Este aumento del riesgo está asociado con una disfunción inmunológica y/o inmunosupresión relacionada con el tratamiento.

Los datos relativos al riesgo de linfoma asociado con la terapia anti-TNF son heterogéneos aunque según datos recientes están asociados a un mayor riesgo de linfoma tanto en monoterapia como en combinación con tiopurinas. No se ha mostrado un aumento significativo del riesgo de la recurrencia de tumores no cutáneos con anti-TNF. En los datos del estudio pivotal, la incidencia de los tumores notificadas con vedolizumab fueron similares a observados en la EII. Sin embargo, se necesita de estudios prospectivos a largo plazo para conocer el riesgo real. En el análisis combinado de seguridad del ustekinumab, se observaron incidencias comparables de tumores entre el ustekinumab y placebo aunque los

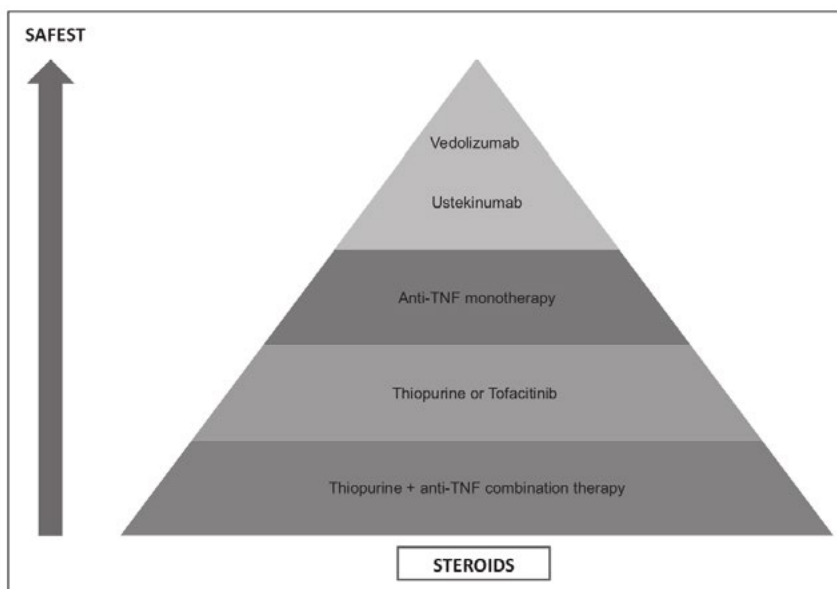
datos están limitados por un pequeño número de pacientes y a la corta duración de la exposición. En el análisis del programa de desarrollo clínico de tofacitinib para la artritis reumatoide demostró que la tasa de tumores (excluyendo los de piel no melanoma) era similar a lo esperado para los pacientes con artritis reumatoide, sin asociación con la duración del tratamiento.

Se han acumulado datos que demuestran la asociación de fármacos anti-FNT y el **desarrollo de inmunogenicidad** y complicaciones autoinmunes, incluyendo lesiones psoriásicas, desmielinización y lupus. Aunque con menos frecuencia, la formación de anticuerpos y el fenómeno inmunológico también se han reportado para el vedolizumab y ustekinumab.

### Comentarios

En este artículo, se resumen los datos más recientes y relevantes sobre la seguridad de los fármacos disponibles para EII y propone una pirámide jerárquica de seguridad (figura 1). El riesgo de infecciones, tumores, inmunogenicidad, y los trastornos metabólicos pueden variar con diferentes opciones de tratamiento y deben ponderarse junto con la eficacia durante la toma de decisiones compartida con los pacientes.

**Figura 1. Propuesta de "Pirámide de seguridad" de los autores del artículo de la terapia en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.**



# ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS



Juan González Moreno

Inés Losada López

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

## REVISIÓN SISTEMÁTICA DE EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS PARA LA FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

Jasmin B, et al. *Rheumatology* 2020

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es la enfermedad autoinflamatoria más frecuente. Colchicina es el “gold-standard” de tratamiento con eficacia establecida en controlar los brotes de FMF y prevenir y tratar la amiloidosis secundaria. Sin embargo 5-10% de los pacientes son no respondedores a colchicina y otros son intolerantes. En los últimos años, diferentes terapias biológicas han sido utilizadas para el tratamiento de estos pacientes. Es por ello que se realiza una revisión sistemática para resumir la evidencia científica sobre eficacia, efectividad y seguridad del tratamiento con fármacos biológicos en pacientes con FMF. En total se incluyeron 38 publicaciones. Se excluyeron los estudios con menos de 5 pacientes. La mayoría de los estudios (33/38) fueron prospectivos/retrospectivos, 3 fueron ensayos clínicos randomizados, doble ciego (con anakinra, canakinumab y rilonacept respectivamente) y 2 fueron ensayos clínicos no randomizados (ambos con canakinumab). En los diferentes estudios se incluyeron pacientes tratados con anakinra, canakinumab, etanercept, rilonacept, adalimumab, tocilizumab e infliximab. La evidencia

disponible hasta la actualidad sugiere que el tratamiento con anakinra y canakinumab es beneficioso y seguro en el tratamiento de pacientes con FMF refractaria a colchicina y/o amiloidosis secundaria. Con respecto al uso de anti-TNF, anti-IL-6 y rilonacept en este escenario, la evidencia es aún limitada.

### Comentarios

Las guías clínicas hasta la fecha recomiendan el uso de colchicina en primera línea de tratamiento de los pacientes con FMF. Los fármacos biológicos quedan reservados para casos refractarios o intolerantes en el que se encuentran aproximadamente un 5-10% de los pacientes. En esta revisión sistemática queda patente la necesidad existente de la realización de ensayos clínicos bien diseñados para analizar la utilización de fármacos biológicos en el escenario citado, así como su papel en la prevención de la amiloidosis secundaria.

### PREVALENCIA DE LA VARIANTE Q703K DEL NLRP3 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD AUTOINFLAMATORIA

Theodoropoulou et al. *Frontiers in Immunology* May 2020.

El inflammasoma NLRP3 ha sido reconocido como componente importante de la inmunidad innata. Su acti-

vación conlleva la síntesis de IL-1 $\beta$  e IL-18. Las mutaciones en el exón 3 del gen NLRP3 se han implicado en la patogénesis de síndromes periódicos asociados a criopirinas (CAPS). La mutación Q703K se ha considerado de significado incierto y con penetrancia reducida. Sin embargo, se ha asociado con PFAPA, CAPS y otras enfermedades autoinflamatorias (EAI). En esta mutación se ha demostrado el aumento de síntesis de IL-1 $\beta$  in vitro.

En este trabajo multicéntrico e internacional (hospitales de Suiza y Alemania) pretenden determinar la prevalencia de la variante Q703K en pacientes con EAI y caracterizar el fenotipo de los pacientes portadores. Asimismo, comparan la actividad basal del inflammasoma en 6 portadores asintomáticos de la mutación y 6 individuos sanos no portadores, todos familiares de los pacientes. En primer lugar encuentran una asociación de la variante con los síndromes PFAPA (14% de la cohorte PFAPA era positiva), CAPS (25% de la cohorte CAPS positiva) y EAI indefinida (42% de la cohorte EAI indefinida positiva), al compararse con la prevalencia de la mutación en la población general (3.8-5.1%). A continuación analizan las características clínicas de los 42 pacientes con la variante Q703K. De ellos 21 eran PFAPA (todos con al menos un síntoma cardinal y 7 con el cluster completo; 3 pacientes con otras variantes en el gen MEFV), 6 CAPS (3 FCAS, 3 Muckle-Wells; 2 pacientes con otras variantes en

el gen NLRP3) y 15 EAI indefinida (10/12 con fiebre recurrente, 5/12 con dolor abdominal, 3/12 con aftosis oral y 2/12 con cefalea). Cuando compararon los pacientes con y sin la variante Q703K únicamente encontraron que un paciente con PFA-PA y Q703K tenía clínica neurológica vs ninguno en pacientes sin dicha variante y que los pacientes con la variante y CAPS tenían mayor prevalencia de faringitis. No encontraron otras diferencias. Finalmente, cuando analizaron la secreción de IL-1B, TNF-alfa e IL-6 por monocitos en por-

tadores sanos de la variante Q703K y en individuos sanos no portadores, no encontraron diferencias.

### Comentarios

En el presente trabajo los autores concluyen que demuestran una asociación entre la variante Q703K del gen NLRP3 y las EAI, si bien parece que esta mutación aislada podría necesitar de otras variantes sinérgicas para establecer la enfermedad, ya que no encontraron diferencias en la síntesis de citoquinas entre los portadores y no portadores.

Una limitación del estudio es que no analizan el exoma completo, por lo que no pueden excluir la presencia de otros genes que modifiquen la respuesta inflamatoria. En todo caso, parece que dicha variante se debe tener en cuenta como posiblemente patogénica. Este trabajo sigue mostrándonos como el uso de paneles genéticos y secuenciaciones de los diferentes genes asociados a la inflamación pueden ser de gran utilidad para continuar perfilando los diferentes genotipos y fenotipos de las patologías autoinflamatorias.

# INMUNOLOGÍA



Francisco Javier Muñoz Vico

Servicio de Inmunología. Hospital Torrecárdenas. Almería

## AUTOANTICUERPOS FRENTE A MALONDIALDEHÍDO-ACETALDEHÍDO SE DETECTAN ANTES DEL DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDE Y DESPUÉS DE AUTOANTICUERPOS ESPECÍFICOS DE ENFERMEDAD

Milkus TR, Edison J, Meeshaw E et al. *Arthritis Rheumatol* 2020 Jul 4. doi: 10.1002/art.41424. Online ahead of print.

Los aductos proteicos de malonil-dialdehído-acetaldehído (MAA) y las respuestas inmunes frente a ellos muestran escasa especificidad en artritis reumatoide (AR),

aunque estudios previos sugieren un papel patogénico en esta enfermedad. Para determinar si los anti-MMA preceden el inicio de la enfermedad, y por tanto están implicados en su desarrollo y servir así de biomarcador predictivo de brote, los autores se han propuesto examinar los anti-MMA y anticuerpos específicos (AAE) de AR antes y después del diagnóstico.

Se recuperaron muestras (tres pre- y una post-diagnóstico, en lo posible) de 214 individuos diagnosticados de AR de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatólogos y 210 controles sin AR emparejados por edad, sexo, raza y duración de almacenamien-

to de la muestra, todos ellos procedentes del depósito de sueros del departamento de Defensa de USA. También se obtuvieron datos clínicos (consumo de tabaco, fecha de diagnóstico, empleo de DMARDs y presencia de erosiones radiográficas). Sobre las muestras se midieron los anticuerpos antipeptidos citrulinados (anti-CCP2), factor reumatoide IgM (FR-IgM), y anti-MAA usando albúmina sérica y albúmina modificada con MMA como antígenos. Se exploró el momento en el que se produce la elevación en los títulos de anticuerpo en relación al diagnóstico usando modelos mixtos separados para cada anticuerpo e isotipo. La asociaciones entre

las concentraciones pre-diagnóstico de aab en los casos de AR se examinaron usando modelos de regresión lineal de efectos mixtos.

Las concentraciones de anti-MMA IgG e IgA en los casos mostraron divergencia respecto a los controles 3 años (diferencias log2 de 0,34) y 2.3 años (diferencia log2 de 0,43) respectivamente, antes del diagnóstico de AR. No hubo evidencia de divergencia en anti-MMA IgM. En cambio, anti-CCP2 y FR-IgM divergieron respecto a controles 17.6 y 7.2 años antes del diagnóstico, respectivamente. Los tres isotipos de anti-MMA se asociaron significativamente a ambos AAE antes del diagnóstico ( $\beta = 0.22-0.27$  para RF-IgM;  $\beta = 0.44-0.93$  para anti-CCP2;  $p < 0.001$ ). La diferencias entre las concentraciones prediagnósticas de anti-MMA IgG e IgA son más pronunciadas en casos antiCCP2 positivos. Usando un umbral arbitrario de positividad (percentil 90 de controles seleccionados al azar), un 7% de casos fueron positivos para anti-MMA IgM y un 26% para anti-MMA IgG en la muestra prediagnóstica más próxima al inicio de la enfermedad.

### Comentarios

Estos resultados indican que los anti-MMA IgG e IgA están elevados antes del diagnóstico de AR pero aparecen más tarde en el curso preclínico que los anti-CCP2 o FR, lo que sugiere que la formación de MAA y anti-MMA podrían jugar un papel en la transición de un estado autoinmune subclínico a una artritis clínicamente aparente. Las modificaciones MMA y los anti-MMA se localizan junto a proteínas citrulinadas y linfocitos B en los tejidos afectados por la enfermedad, por lo que la detección diferencial de anti-MMA en la fase prediagnóstica podría servir de marcador de inflamación articular temprana. Si es así la producción local explicaría los reducidos efectos y la limitada sensibilidad observados para la divergencia de anti-MMA séricos comparados con anti-CCP2 o FR.

### AUTOINMUNIDAD EN ENFERMEDADES ASOCIADAS A MOG-IgG1 Y AQP4-IgG+ NMOSD

Kunchok A, Flanagan EP, Snyder M et al  
Mult Scler 2020 Jul 7. doi:  
10.1177/1352458520933884. Online  
ahead of print

El espectro de Neuromielitis óptica (NMOSD) asociado a acuaporina-4-IgG (AQP4-IgG) está asociado a otros autoanticuerpos (aab), tanto específicos de órgano como no (antinucleares-ANA, anti-DNA de doble cadena-dsDNA, frente a antígenos nucleares extraíbles-ENA y anti-receptor de acetilcolina, tanto muscular como ganglionar-mAChR y gA-ChR), y a enfermedades sistémicas autoinmunes (síndrome de Sjögren-SS, lupus eritematoso sistémico-LES, miastenia gravis-MG, y síndrome antifosfolípido-SAP), quizá debido a un compromiso en los puntos de control de tolerancia B, tanto central como periférica.

En este estudio de cohorte retrospectivo clínico-serológico los autores se han planteado evaluar si existe una asociación similar en pacientes con enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central (SNC) asociadas a anticuerpos IgG1 frente a la glicoproteína de la mielina del oligodendrocito (MOG-IgG1), llamadas MOGAD, que presenta similitudes pero también diferencias demográficas, clínicas, radiológicas y pronósticas con NMOSD.

Para ello han determinado la existencia de enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide-AR, LES, enfermedad tiroidea autoinmune-ETA, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, esclerosis sistémica, MG y polimiositis) y aab sistémicos (ANA, ENA, dsDNA, mAChR) en 170 pacientes con MOGAD (115 adultos y 55 niños menores de 18 años) y a 380 pacientes con NMOSD AQP4-IgG+ (352 adultos y 28 niños), detectados por citometría de flujo o en ensayos celulares. Se realizó además un análisis de dos subgrupos: 1) MOGAD con curso recidivante, y 2) MOGAD con MOG-IgG1 persistente.

No se observaron diferencias entre ambos grupos en la coexistencia tanto de enfermedades autoinmunes como de aab en el estrato de edad infantil. En cambio sí hubo diferencias en el estrato adulto: la coexistencia de enfermedad autoinmune fue más frecuente en el grupo AQP4-IgG+ ( $p < 0.001$ ), más específicamente SLE ( $p = 0.009$ ), ETA ( $p = 0.015$ ) y MG ( $p = 0.044$ ); también hubo asociación estadísticamente significativa con ciertos aab: mAChR-IgG ( $p = 0.002$ ), ANA ( $p < 0.001$ ), dsDNA ( $p = 0.002$ ), and SSA ( $p = 0.016$ ). Esta diferencia se mantiene por igual en ambos subgrupos de análisis. Por último, al ajustar por edad y sexo, se observó asociación de NMOSD AQP4-IgG+, comparando con MOGAD, a LES (OR=8.56, CI = 1.14-64.47,  $p = 0.037$ ), ANA, anti-dsDNA, y SSA; el resto de asociaciones se hicieron no significativas., incluyendo síndrome de Sjögren.

### Comentarios

Estos hallazgos confirman resultados anteriores, y sugieren diferencias en la coexistencia de autoinmunidad, tanto sistémica como órgano específica, entre MOGAD y NMOSD AQP4-IgG+. Este trabajo muestra que MOG-IgG1 no se asocia estrechamente a fenómenos autoinmunes y se resalta la importancia de la determinación de ambos biomarcadores en los enfermos para realizar el diagnóstico diferencial entre NMOSD y MOGAD, síndromes que presentan una clínica solapante.

Se ha planteado la hipótesis de la existencia de anomalías en la tolerancia de las células B en NMOSD AQP4-IgG+, en contraste con MOGAD, que ocurre a menudo en un contexto postinfeccioso. En éste último los fenómenos autoinmunes pueden desarrollarse, al menos en algunos casos, como parte de una alteración postinfecciosa de la respuesta inmune, posiblemente mediante mimetismo molecular.

# EMBARAZO Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Milagros Cruz Martínez

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

## ACTUALIZACIÓN SOBRE COMPLICACIONES DEL EMBARAZO EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Wendy Marder. *Curr Opin Rheumatol* 2019; 31 (6): 650-658. DOI: 10.1097 / BOR.0000000000000651

En este tiempo con la pandemia covid-19 es necesario que se aclaren algunos conceptos que pueden llevar a producir intranquilidad sobre su seguridad a las mujeres con enfermedades autoinmunes y que deseen quedarse embarazadas o estén embarazadas.

Este artículo puede esclarecer algunas de estas dudas.

Recoge las investigaciones más recientes sobre predictores clínicos y bioquímicos de resultados adversos del embarazo, analiza la seguridad y eficacia de algunos fármacos durante el embarazo, especialmente la hidroxicloroquina (HCQ), y la importancia de asesoramiento y consejo preconcepcional en mujeres con lupus eritematoso sistémico (LES).

Los diferentes estudios realizados con respecto a los **predictores de riesgo de resultados adversos en los embarazos con lupus basados en marcadores clínicos y bioquímicos**, describen como factores de riesgo asociados a peores resultados obstétricos la presencia de anticoagulante lúpico, la utilización de medicación antihipertensiva, la trombocitopenia, los antecedentes

de nefritis lúpica o nefritis activa en el momento de la concepción, la activación del complemento y marcadores de su activación, el sobrepeso, la dislipemia y el nivel socioeconómico bajo.

Con respecto a las **complicaciones maternas**, sigue siendo de máxima importancia el desarrollo de preeclampsia y/ o las complicaciones renales.

La *preeclampsia* se presenta en el 17,3% de las gestantes con SAF y en el 22,5% de las embarazadas con lupus (2-8% en los embarazos en población general) con los problemas que puede ocasionar en la madre y en el feto.

La presencia de *nefritis lúpica* y los anticuerpos antifosfolípido o el SAF son factores de riesgo de preeclampsia. Sigue siendo difícil distinguir entre nefritis lúpica o preeclampsia, aunque la presencia de cilindruuria apuntaría a nefritis lúpica.

Otras afecciones, como el síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas) o eclampsia, también puede ser difícil de distinguir de un brote grave de lupus.

Por otra parte, los antecedentes de enfermedad renal o bajos niveles de C4 están asociados a un mayor riesgo de desarrollar nefritis durante el embarazo, de ahí la importancia de la planificación del embarazo en el mejor momento.

Todos estos hechos hacen que se requiera un control multidisciplinario de estas gestantes.

Con respecto a los **resultados adversos obstétricos**, se observa que el *parto pretérmino* se presenta con mayor frecuencia en las gestantes con sobrepeso (40% de mayor riesgo de parto pretérmino) y en las que presentan dislipemias.

La hipertensión se asocia con pequeños para la *edad gestacional*.

Algunos estudios reconocen ciertos factores como predictivos de pérdidas fetales, como son el embarazo no planificado, la presencia de proteinuria en orina de 24 horas y la disminución de niveles del complemento C3.

Sin embargo, entre los resultados obstétricos adversos más preocupantes, sigue siendo el lupus neonatal.

Del 30 al 40% de las mujeres con lupus presenta anticuerpos anti-Ro/SSA y un 10-15% presentan positividad a anticuerpos anti-La/SSB. Esta positividad ocasiona alguna manifestación de lupus neonatal en el 10-30% de los recién nacidos. En el 2% puede ocasionar *bloqueo cardíaco congénito (BCC)*.

Si una mujer ha tenido previamente un hijo con lupus neonatal cutáneo o cardíaco, el riesgo de tener un futuro hijo con BCC de tercer grado aumenta a un 13-18%.

Aproximadamente el 20% de los bebés afectados de BCC completo

mueren intraútero o en el primer año de vida y el 70% necesitarán marcapasos. Si además del BCC aparece fibroelastosis endocárdica y miocardiopatía dilatada el pronóstico es peor.

Se han intentado tratamientos con corticoides orales, dexametasona 4 mg/día durante varias semanas en los BCC de primer y segundo grado con resultados contradictorios. En los casos de BCC de tercer grado, los corticoides no pueden prevenir la extensión de la inflamación más allá del nodo, ni prevenir la colocación de implantes o mejorar la supervivencia.

Un estudio de utilización de la hidroxiclороquina (HCQ) para la prevención del lupus neonatal en gestantes con anti-SSA/SSB ha demostrado disminución de BCC en el siguiente embarazo (7,5% las que tomaron HCQ frente a 21,2% de recurrencia en las que no lo tomaron).

Otro punto a destacar es conocer la **medicación segura** durante el embarazo, siendo fundamental tener conocimientos claros y actualizados para la atención adecuada de estas gestantes.

Algunos fármacos están contraindicados durante el embarazo por sus efectos teratógenos y/o abortivos como son la ciclofosfamida, metotrexate, leflunomida, mofetil-micofenolato/ácido micofenólico, talidomida, por ello deben suspenderse como mínimo 3 meses antes de la concepción.

Otros fármacos son bien tolerados en el embarazo como son la azatioprina, hidroxiclороquina, sulfasalazina, ciclosporina, tracolimus, dosis bajas de prednisona, IGIV.

En las investigaciones sobre belimumab hasta el momento no se han observado malformaciones congénitas. Actualmente, también se está estudiando el certolizumab para prevenir resultados adversos obstétricos en mujeres con SAF o anticoagulante lúpico positivo.

Es importante conocer que la HCQ reduce los brotes de lupus (en el embarazo y en los 3 meses portpar-

to) y la actividad de la enfermedad, permitiendo disminuir la dosis de corticoides. Reduce también la tasa de prematuridad, el lupus neonatal cardíaco, la preeclampsia y, además, el peso neonatal fue mayor.

Los niveles en sangre materna de HCQ mayores de 100 ng/ml son los que presentan menor tasa de prematuridad.

El grupo EULAR, la ACOG y otras sociedades recomienda dosis bajas de ácido acetil-salicílico (AAS) desde la semana de gestación 12 para prevenir el riesgo de preeclampsia; sin embargo su uso no está sistematizado.

### Consejo preconcepcional y contracepción

La planificación del embarazo es fundamental, ya que uno de los factores más evidentes de prevención de resultados adversos del embarazo y de brotes durante la gestación es la inactividad de la enfermedad en los 6 meses previos, de ahí la importancia de una consulta preconcepcional para planificar un embarazo.

Esta planificación debe basarse en el perfil de riesgo individual de cada mujer.

El lupus puede ocasionar morbilidad y mortalidad en la gestante: enfermedad renal grave, hipertensión arterial y pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial.

El 30-60% de las mujeres con lupus presentan hipertensión, obesidad o dislipemia. La hipertensión afecta al 22,5% de ellas.

Todo ello hace que sea fundamental valorar la situación preconcepcional y controlar los factores de salud cardiovascular antes de quedar embarazada.

Además, las embarazadas con lupus y una buena salud cardiovascular (IMC normal, normotensas, colesterol total normal) preconcepcional son las que mejores resultados obstétricos tienen.

Por otra parte, muchas mujeres con lupus en edad fértil precisan de tratamientos potencialmente feto-

tóxicos, por lo que debe ser un objetivo de los especialistas que la atienden ofrecer un asesoramiento sobre anticoncepción segura y eficaz.

La anticoncepción hormonal con progestágeno solos, o los anticonceptivos combinados con dosis bajas de estrógeno, parece bien tolerados en lupus inactivo o levemente activo, siempre que no haya anticuerpos antifosfolípidos.

La inserción de dispositivo intrauterino (DIU) de cobre no afecta a la actividad de la enfermedad ni a la aparición de brote.

Tanto el DIU de cobre como el de progestágenos son opciones anticonceptivas seguras para las mujeres con lupus. Los DIU probablemente representan la mejor opción para mujeres con enfermedades autoinmunes.

En los casos de anticuerpos antifosfolípidos o SAF es preferible el DIU de cobre al no tener acción hormonal.

### Comentarios

- La necesidad de realizar un adecuado consejo preconcepcional de carácter individual
- Asesorar sobre una anticoncepción segura y eficaz en las mujeres en edad reproductiva: mejor prevenir que actuar después.
- La utilización de AAS a dosis bajas desde la semana de gestación 12 para la prevención de la preeclampsia
- La HCQ como fármaco seguro y eficaz en gestantes con lupus: reduce los brotes (en el embarazo y en los 3 meses portparto) y la actividad de la enfermedad, disminuye la tasa de prematuridad, el lupus neonatal cardíaco, la preeclampsia y, además, con su utilización el peso neonatal es mayor.
- Es necesario la actualización en conocimiento sobre embarazo, planificación familiar y fármacos de los especialistas que atienden a estas pacientes.

# GENÉTICA



Gonzalo Villanueva Martín  
Javier Martín Ibáñez

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

## LOS GENES DEL COMPLEMENTO CONTRIBUYEN A LA VULNERABILIDAD BASADA EN EL SEXO EN DIVERSOS TRASTORNOS

N. Kamitaki, A. Sekar, Handsaker R.E,  
et al. 10.1038/s41586-020-2277-x

En este estudio los autores nos proponen como una misma proteína, en este caso la proteína del sistema del complemento C4, puede tener un efecto antagónico en distintas enfermedades, pero también dependiendo del sexo. El estudio plantea el papel de las proteínas C4 y su efector, C3, en la predisposición a dos de las enfermedades autoinmunes (EA) de mayor impacto, el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y el síndrome de Sjögren, ambas enfermedades con presencia de autoanticuerpos como uno de sus rasgos clínicos, y en la esquizofrenia. En estas dos EAs, la incidencia en mujeres es casi 9 veces mayor, mientras que en la esquizofrenia afecta con mayor frecuencia y severidad a hombres. El sistema del complemento ayuda a eliminar los fragmentos de células muertas o dañadas, evitando que el sistema inmune esté en contacto con proteínas propias. Los genes que codifican para C4, C4A y C4B, están localizados en el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) entre los genes de HLA de clase I y II, y varían en su número de copias. En estudios previos, se demostró que la variación en el número de copias de dichos genes está asociado con un mayor riesgo de esquizofrenia, pero

también se asoció al riesgo de LES y de Sjögren. Los autores analizaron diversas cohortes de pacientes de estas EAs mediante datos de Secuenciación de Genoma Completo, confirmando que un mayor número de copias de los genes C4A y C4B suponía un efecto protector frente a SLE como Sjögren, con mayor relevancia C4A en dicho efecto. Estos mismos alelos que parecen tener un efecto protector frente a estas dos EAs, tiene una alta presencia en el cerebro de pacientes con esquizofrenia y parecen aumentar el riesgo de padecerla. En las tres enfermedades, los alelos C4 actúan con mayor fuerza en los hombres que en las mujeres: las combinaciones comunes de C4A y C4B generan una variación de 14 veces en el riesgo de LES, de 31 veces en el riesgo de síndrome de Sjögren y de 1,7 veces en el riesgo de esquizofrenia entre los hombres (frente a una variación de 6, 15 y 1,26 veces en el riesgo entre las mujeres, respectivamente). Tras ello, estudió el posible papel de C4 y su efector C3 en dicha diferencia entre sexos, para ello midieron la concentración en líquido cefalorraquídeo y plasma de dichas proteínas y normalizaron en función del número de copias de los genes que las codifican, C4A y C4, y vieron que tanto C4 como C3 estaban presentes a niveles más altos en el líquido cefalorraquídeo y el plasma en los hombres que en las mujeres entre los adultos de 20 a 50 años de edad, lo que corresponde a las edades de vulnerabilidad diferencial a la enfermedad. Esta diferencia en los niveles de C4 entre hombres y

mujeres puede ayudar a explicar el efecto protector de los alelos de C4 en LES y Sjögren, pero el mayor riesgo en las mujeres de padecerlo, y el efecto de riesgo de dichos alelos en esquizofrenia, pero una mayor vulnerabilidad de los hombres a dicha enfermedad. Estos resultados implican que el sistema del complemento puede ser una fuente de dimorfismo sexual en la vulnerabilidad a diversas enfermedades.

### Comentarios

La relación entre las Enfermedades Autoinmunes (EA) y el Complejo Mayor de Histocompatibilidad es bien conocida, pero su efecto sobre los individuos aun está por discernir. Los autores exploran el efecto de la proteína 4 del sistema del complemento (C4) sobre el LES y el Sjögren, viendo su papel protector con un mayor número de copias de los alelos C4A y C4B, en contraparte al papel de riesgo frente a la esquizofrenia de los mismos alelos. Para las EAs, el sistema del complemento tiene un papel fundamental, ya que, al retirar los restos de células dañadas o muertas, evita que las células del sistema inmune se encuentren con proteínas propias y se generen autoanticuerpos, una de las características de dichas enfermedades.

La diferencia de niveles de esta proteína y su efector, C3, entre hombres y mujeres, podría explicar la diferencia tan marcada en la incidencia entre sexos en estas tres enfermedades, ya que se detectaron mayores diferencias entre los 20 y los 50 años, siendo este el rango de edad en el que aparecen dichas

patologías. Además, los resultados de este estudio plantean que las interacciones entre de los diferentes elementos del sistema inmune pueden afectar al organismo, no solo con efectos continuos, sino generar puntos de inflexión.

El sistema del complemento evita el contacto entre células inmunológicas y restos celulares, un descenso en sus niveles en una etapa de la vida puede aumentar las posibilidades del individuo de padecer la enfermedad. Este concepto se engloba con la me-

dicina personalizada, dándonos una visión global del paciente, aunando su historial familiar, médico y genético, permitiendo que el facultativo tenga más herramientas para un diagnóstico temprano de enfermedades complejas como son las autoinmunes

# PEDIATRÍA



Marisol Camacho Lovillo

María José Lirola Cruz

Servicio de Pediatría.

Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE 58 NIÑOS CON UN SÍNDROME MULTISISTÉMICO INFLAMATORIO PEDIÁTRICO ASOCIADO TEMPORALMENTE CON SARS-CoV-2

Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. JAMA. 2020 Jun 8;e2020369. Doi: 10.1001/ja.a.2020.10369.

A raíz de los casos ocurridos en Reino Unido y otros países durante la pandemia de Covid-19 entre los meses de marzo a mayo, la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Real Colegio de Pediatría y Salud Infantil de Reino Unido, y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de EEUU y Europa han establecido los criterios diagnósticos para el síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico asociado temporalmente con el SARS-Cov-2 (PIMS-TS).

Los autores nos presentan la descripción de las características clínicas y de laboratorio de **58 niños**

de 8 hospitales de Inglaterra ingresados entre el 23 de marzo y el 16 de mayo de 2020 que cumplieron con cualquiera de los criterios para el PIMS-TS (ver tabla en la siguiente página). Algunas características de estos pacientes se superponían con las de otros trastornos inflamatorios pediátricos, por ello se compararon con pacientes con enfermedad de Kawasaki (KD) (n = 1132), síndrome de shock KD (n = 45) y síndrome de shock tóxico (n = 37) que habían ingresado en hospitales de Europa y EEUU desde 2002 hasta 2019. Debido a las características de este estudio, los hallazgos deben interpretarse como descriptivos y exploratorios.

La edad media fue 9 años (5,7-14); 20 niñas; 40 (69%) eran de raza negra o asiática. Solo 7 pacientes tenían comorbilidades. La PCR del SARS-CoV-2 fue positiva en 15/58 pacientes (26%) y la IgG del SARS-CoV-2 fue positiva en 40/46 (87%), por lo que 45/58 pacientes (78%) tenían evidencia de infección actual o previa por SARS-CoV-2. Todos presentaron fiebre (3

a 19 días) y síntomas inespecíficos: dolor de garganta (6 [10%]), dolor de cabeza (15 [26%]) vómitos (26 [45%]), dolor abdominal (31 [53%]) y diarrea (30 [52%]). Presentaron exantema 30 (52%) e inyección conjuntival 26 (45%). Los hallazgos de laboratorio fueron compatibles con una inflamación marcada: elevación de la proteína C reactiva (229 mg / L [IQR, 156-338], en 58 de 58) y de la ferritina (610 µg / L [IQR, 359-1280], en 53 de 58). Las concentración de troponina se elevó en 34/50 (68%), y el NT-proBNP en 24/29 (83%). Desarrollaron shock 29/58 (con evidencia bioquímica de disfunción miocárdica) y requirieron apoyo inotrópico y con fluidos (incluidos 23/29 [79%] que recibieron ventilación mecánica); 13 cumplieron con la definición de KD, y 23 tuvieron fiebre e inflamación sin características de shock o KD. Los niños con PIMS-TS que desarrollaron shock tuvieron niveles de PCR y neutrófilos más altos, cifras más bajas de albúmina y de linfocitos y concentraciones elevadas de troponina y NTproBNP. Ocho pacientes (14%) desarrollaron dilatación de



Definiciones de casos para afecciones inflamatorias emergentes durante la pandemia de COVID-19		
Organización Mundial de la Salud (OMS)	Real Colegio de Pediatría y Salud Infantil (Reino Unido)	Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC, EEUU)
<p>Niños y adolescentes de 0 a 19 años con fiebre de &gt; 3 días y 2 de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos, o pies)</li> <li>2. Hipotensión o shock</li> <li>3. Características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos los hallazgos de ecocardiografía o elevación de troponina /NT-proBNP)</li> <li>4. Evidencia de coagulopatía (por TP, TTPA, DD elevados)</li> <li>5. Problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal)</li> </ol> <p><b>Y</b> Marcadores elevados de inflamación como la VSG, PCR o procalcitonina.</p> <p><b>Y</b> Ninguna otra causa microbiana de inflamación, incluyendo sepsis bacteriana, síndrome del shock tóxico estreptocócico o estafilocócico.</p> <p><b>Y</b> Evidencia de COVID-19 (RT-PCR, prueba de antígeno o serología positiva), o probable contacto con pacientes con COVID-19</p>	<p>Niño con fiebre persistente, inflamación (neutrofilia, PCR elevada y linfopenia) +/- evidencia de disfunción orgánica (shock, cardíaco, respiratorio, renal, gastrointestinal o trastorno neurológico) con características adicionales Puede incluir niños que cumplan total o parcialmente criterios para la enfermedad de Kawasaki Exclusión de cualquier otra causa microbiana, incluyendo sepsis bacteriana, síndrome de shock tóxico estafilocócico o estreptocócico, infecciones asociadas con miocarditis como enterovirus (sin demorar la consulta con expertos) Los resultados de la prueba de PCR del SARS-CoV-2 pueden ser positivos o negativos</p>	<p>Individuo de menos de 21 años que presenta fiebre, hallazgos de laboratorio sugestivos de inflamación y evidencia de enfermedad clínicamente grave que requiere hospitalización, con afectación orgánica multisistémica (&gt; 2) (cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fiebre &gt; 38.0 ° C durante ≥24 h o reporte de fiebre subjetiva que dura ≥24 h</li> <li>– Parámetros de laboratorio que sugieran inflamación, incluye, entre otros, ≥1 de los siguientes: elevación de la PCR, VSG, fibrinógeno, procalcitonina, dímero D, ferritina, LDH, ácido láctico o IL-6; neutrófilos elevados; disminución de los linfocitos y de la albúmina</li> </ul> <p><b>Y</b> Sin diagnósticos alternativos plausibles</p> <p><b>Y</b> Positivo para infección actual o reciente de SARS-CoV-2 por RT-PCR, serología o prueba de antígeno; o exposición a COVID-19 dentro de las 4 semanas previas al inicio de los síntomas</p>

la arteria coronaria o aneurisma, sin existir diferencias en los parámetros de laboratorio con los que no lo desarrollaron. El 71% fueron tratados con inmunoglobulina intravenosa y el 64% con glucocorticoides.

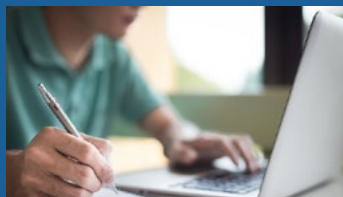
La comparación de PIMS-TS con KD y con síndrome de shock KD mostró diferencias en las características clínicas y de laboratorio, incluida la mayor edad (mediana de edad, 9 años [RIC, 5,7-14] frente a 2,7 años [RIQ, 1,4-4,7] y 3,8 años [ IQR, 0.2-18], respectivamente), y una mayor elevación de los marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (mediana, 229 mg/L [IQR 156-338] vs 67mg / L [IQR, 40-150mg / L] y 193mg / L [IQR, 83-237], respectivamente).

### Comentarios

Parecen distinguirse **3 patrones de enfermedad** entre los niños hospitalizados con PIMS-TS: (1) Niños con fiebre persistente y marcadores inflamatorios elevados, pero sin características de KD, shock o insuficiencia orgánica; (2) niños con los criterios diagnósticos para KD y (3) niños con shock y evidencia clínica, ecocardiográfica y de laboratorio de lesión miocárdica. Respecto a los aneurismas coronarios, los niños con PIMS-TS que los desarrollaron fueron de mayor edad, tuvieron parámetros inflamatorios más elevados y niveles más altos de marcadores de lesión cardíaca que los niños con KD anteriores a COVID-19 que los

desarrollaron, lo que podría sugerir que son 2 entidades diferentes y que el tratamiento para PIMS-TS y la KD puede ser diferente. Por otra parte se encontraron aneurismas de las arterias coronarias en los 3 subgrupos de PIMS-TS, sin existir en este caso diferencias en los niveles de inflamación o los marcadores de daño miocárdico entre los grupos, lo que sugiere que los cambios coronarios no son únicamente una consecuencia de la gravedad de la inflamación. A pesar de las limitaciones del estudio, los resultados aportados sugieren que el PIMS-TS puede ser un trastorno con entidad propia y diferente de otras entidades inflamatorias pediátricas.

Próximos eventos:



### Curso de Residentes (online)

Noviembre, 2020

Más información en: [aadea.es](http://aadea.es)

Preinscripción:

Del **1** de **septiembre** al **15** de **octubre**.

Matrícula:

Del **1** al **30** de **octubre**.

## Máster en Enfermedades Autoinmunes

Información y preinscripciones:

<https://masterautoinmunes.es>

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

Plazas limitadas a **45** personas.

Contacto:

[master.autoinmune@dbasp.uhu.es](mailto:master.autoinmune@dbasp.uhu.es)

[csaludmaster@gmail.com](mailto:csaludmaster@gmail.com)

959219699 ó 677155921



Universidad de Huelva



Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes

