

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

Año 14, núm. 1. Marzo de 2021

Publicación oficial de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes



REVISIONES

Tratamiento inmunomodulador en la infección por SARS-CoV-2

Literatura Comentada

Artritis Reumatoide. Lupus Eritematoso Sistémico. 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.

- 3 Presentación**
Norberto Ortego Centeno

REVISIONES

- 4 Tratamiento inmunomodulador en la infección por SARS-CoV-2**
Francisco Javier Beltrán Ávila
Coral Arévalo Cañas
José Luis Rodríguez García

LITERATURA COMENTADA

- 55 Artritis Reumatoide**
Manuel Tenorio Martín
- 57 Lupus Eritematoso Sistémico**
María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido
- 59 Síndrome Antifosfolípido**
José Luis Rodríguez García

- 62 Esclerodermia**
Norberto Ortego Centeno
Raquel Ríos Fernández

- 64 Vasculitis**
José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera

- 67 Síndrome de Sjögren**
José Antonio Vargas Hitos
Mónica Zamora Pasadas
Nuria Navarrete Navarrete
José Mario Sabio Sánchez

- 69 Dermatología**
Ricardo Ruiz Villaverde
David Moyano Bueno

- 70 Digestivo**
María del Pilar Martínez Tirado
Beatriz Zúñiga de Mora Figueroa
Javier García Verdejo

- 71 Inflamación Ocular**
Encarnación Jiménez Rodríguez
Paloma Rivera de Zea

- 73 Hipertensión Pulmonar**
Francisco Javier García Hernández
Julio Sánchez Román
Rocío González León

- 75 Enfermedad de Behçet**
Gracia Cruz Caparrós
Ana Celia Barnosi Marín

- 78 Pediatría**
Marisol Camacho Lovillo
María José Lirola Cruz

- 79 Nefrología**
Adoración Martín Gómez
Francisco Roca Oporto
Ana Ávila Bernabeu

- 85 Inmunología**
Francisco Javier Muñoz Vico

- 87 Sarcoidosis**
Carlos Romero

- 90 Embarazo y Enfermedades Autoinmunes**
Milagros Cruz Martínez

- 92 Genética**
Gonzalo Villanueva Martín
Javier Martín Ibáñez

- 94 Miopatías Inflamatorias**
Francisco Javier García Hernández
Julio Sánchez Román
Rocío González León

- 95 Enfermedades Autoinflamatorias**
Inés Losada López
Juan González Moreno

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

Coordinador: Norberto Ortego Centeno

Colaboradores: Coral Arévalo Cañas, Ana Ávila Bernabeu, María del Mar Ayala Gutiérrez, Ana Celia Barnosi Marín, Francisco Javier Beltrán Ávila, 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, José Hernández Rodríguez, Encarnación Jiménez Rodríguez, María José Lirola Cruz, Inés Losada López, Adoración Martín Gómez, Javier Martín Ibáñez, María del Pilar Martínez Tirado, Manuela Moreno Higuera, Francisco Javier Muñoz Vico, Nuria Navarrete Navarrete, Norberto Ortego Centeno, Raquel Ríos Fernández, Paloma Rivera de Zea, Francisco Roca Oporto, Carlos Romero, Ricardo Ruiz Villaverde, José Mario Sabio Sánchez, Julio Sánchez Román, Manuel Tenorio Martín, José Antonio Vargas Hitos, Gonzalo Villanueva Martín, Mónica Zamora Pasadas, Beatriz Zúñiga de Mora Figueroa.

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

Año 14, Volumen 1. Marzo de 2021



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

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

TRIGESIMOSEGUNDO NÚMERO

Queridos amigos,

Ponemos a vuestro alcance un nuevo número de CUADERNOS. Lo primero es agradecer el gran esfuerzo realizado por todos los colaboradores para lograr que salga a la luz. La situación que estamos atravesando es especialmente difícil para conseguir sacar adelante trabajos que requieren un trabajo “extra” sobre el que lleváis adelante cada día.

En mayor o menor medida todos estamos sufriendo las consecuencias de la pandemia, pero muy especialmente muchos de los Servicios y Unidades que colaboran en la elaboración de esta revista. Por eso, insisto, es de justicia, agradecer el trabajo realizado.

Observareis que solo contamos con un artículo de fondo. Es un poco más extenso que los habituales, pero la situación lo merecía. Quiero agradecer a los tres autores: José Luis Rodríguez, Coral Arévalo y Javier Beltrán, el gran esfuerzo realizado. Es posible que en un futuro haya algún antiviral eficaz contra el SARS-CoV2, pero, mientras llega ese momento, sabemos que solo disponemos de tratamientos antiinflamatorios/inmunomoduladores para combatir los efectos más graves de la infección. Por tanto, nos pareció de gran importancia, hacer una revisión de la evidencia que se ha ido acumulando en estos meses respecto a esos tratamientos, desde el punto de vista de los autoinmunólogos y la revisión que ponemos en vuestras manos es excelente. Espero que disfrutéis de ella.

Un fuerte abrazo a todos y mucho ánimo para superar esta situación tan tremenda que nos ha tocado vivir y que esperemos que pronto llegue a su fin o, al menos, consigamos controlar.



Norberto Ortego Centeno
Coordinador de “Cuadernos de Autoinmunidad”

REVISIÓN



Francisco Javier Beltrán Ávila ¹

Coral Arévalo Cañas ²

José Luis Rodríguez García ³

¹ Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada.

² Servicio de Medicina Interna.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

³ Servicio de Medicina Interna.
Hospital General Universitario de Albacete

TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR EN LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

HIPERINFLAMACIÓN EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2

El nuevo coronavirus asociado a síndrome de distrés respiratorio agudo (SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) es un β -coronavirus perteneciente a la familia Coronaviridae capaz de producir enfermedad en el ser humano (Covid-19, Coronavirus disease 2019), al igual que el previo SARS-CoV y el virus relacionado con el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS). Al microscopio electrónico, las partículas virales del SARS-CoV-2 tienen una estructura coronada por espículas (spikes). Su composición consiste en la presencia de una nucleocápside con material genético en forma de ácido ribonucleico (ARN) de cadena simple acompañado de proteínas, así como una envoltura membranosa. Las proteínas estructurales reciben el nombre de glicoproteína S (spike), proteína E (envelope), proteína M (membrane) y proteína N (nucleocapside) ¹.

La enfermedad producida por SARS-CoV-2 puede variar desde una forma asintomática o paucisintomática leve, con síntomas como tos, mialgias, fiebre autolimitada, anosmia, ageusia, diarrea, náuseas y/o vómitos hasta una forma grave con desarrollo de un síndrome de distrés respiratorio, disfunción multiorgánica y exitus. Existen factores de riesgo de progresión de la enfermedad inherentes al sujeto, como la edad avanzada, la presencia de hipertensión arterial,

diabetes mellitus, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o los antecedentes de neoplasia maligna; otros son factores propios de la presentación clínica, como la fiebre elevada y la presencia de disnea; así como parámetros analíticos tales como el aumento del índice neutrófilo-linfocito (por sus siglas en inglés, NLR) y de los niveles plasmáticos de lactato deshidrogenasa (LDH), proteína C reactiva (PCR), ferritina, interleucina 6 (IL-6), enzima convertidora de la angiotensina tipo 2 (ECA-2) y de dímero-D ^{1,2}.

El mecanismo de contagio del SARS-CoV-2 se produce principalmente a través del contacto con las gotículas respiratorias de una persona con infección activa, habiéndose documentado también la transmisión por aerosoles, la viabilidad del virus en fómites y la posibilidad de mecanismos de transmisión por vía fecal-oral ². A nivel molecular, el acceso del SARS-CoV-2 a la célula susceptible se produce mediante la interacción entre la proteína S del virus y el complejo de membrana de la ECA-2 en la célula hospedadora. La ECA-2 es una enzima reguladora del sistema renina-angiotensina que puede encontrarse en forma soluble o bien como receptor transmembrana, con una amplia distribución en líneas celulares tales como el neumocito tipo II, las células caliciformes del tracto respiratorio superior y las células endoteliales, entre otras, y que cataliza la formación de angiotensina II en angiotensina (1-7), esta última con acciones antiinflamatorias. Se ha demostrado que, tras la infección por SARS-CoV-2, las células disminuyen la expresión del receptor ECA-2 ³.

La interacción proteína S-ECA-2 precisa de la colaboración de proteasas, en particular de la serina-proteasa TMPRSS2, que induce la transformación de la proteína S en las subunidades S1 (dominio de unión al receptor) y S2. Una vez se encuentra el virus en el interior de la célula, por ejemplo en el neumocito tipo II, se produce el proceso de replicación viral, que induce un efecto citopático directo, y paralelamente activa la respuesta inmunitaria frente al virus ^{4, 5}. Los componentes virales son identificados por receptores de reconocimiento de patrones (PRR, por sus siglas en inglés) tales como la proteína del gen inducible por ácido retinoico tipo I (RIG-I), la proteína asociada a diferenciación del melanoma tipo 5 (MDA5) y toll-like receptors (TLR, sobre todo TLR7/8), que activan una cascada molecular que culmina en la producción, por un lado, de factores de transcripción implicados en la síntesis de interferones (IRF, por sus siglas en inglés) de tipo I (IFN- α e IFN- β) y tipo III, encargados de inhibir la replicación viral, y por otro del factor de transcripción nuclear NF- κ B, que da lugar a la formación de citoquinas proinflamatorias y quimiotácticas como interleucina 1 β (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8) ⁵⁻⁷.

La respuesta a la infección de los neumocitos tipo II se acompaña de una activación de las células del sistema inmunitario, tanto innato como específico. Los macrófagos alveolares comienzan a producir citoquinas proinflamatorias, sobre todo IL-6, IL-1 β , IL-18, factor de necrosis tumoral α (TNF- α), factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) y la proteína quimiotáctica de monocitos tipo 1 (MCP-1). La síntesis de IFN- γ por linfocitos T colabora en la producción de las citadas citoquinas por los macrófagos ⁵. De forma particular, cabe destacar el papel de la IL-6, una molécula de efectos pleiotrópicos que a través de sus receptores asociados a la membrana (cis) o solubles (trans) da lugar a una respuesta inmune innata desmedida y a la inhibición mediada por linfocitos T citotóxicos de una respuesta adaptativa adecuada ⁸. La IL-6 es causa de la producción de reactantes de fase aguda positivos como PCR, fibrinógeno (y sus productos de degradación, como el dímero-D) y ferritina, con una disminución de reactantes de fase negativos, como la albúmina ^{5, 9}. Además, puede actuar de forma sinérgica con el resto de citoquinas, como la IL-1 β , una molécula sintetizada tras la activación del inflammasoma NLRP3 y que puede estar en el origen del síndrome de activación macrófagica descrito en algunos pacientes con infección asociada a la Covid-19 ^{10, 11}. En lo que respecta a la respuesta adaptativa, es bien conocida la presencia de linfopenia como factor de riesgo para la aparición de una forma grave de la enfermedad, con un déficit tanto de la respuesta celular como la humoral ⁷.

La incapacidad del sistema inmune de frenar la replicación viral y el aumento de producción de citoquinas proinflamatorias conducirán al desarrollo de un síndrome de distrés respiratorio (SDRA) y de disfunción

multiorgánica (SDMO) ¹². La alteración de las células endoteliales (endotelitis), que expresan el receptor ECA-2, aumenta la permeabilidad vascular y con ello el reclutamiento de neutrófilos, cuya activación puede dar lugar a la exocitosis de su ácido desoxirribonucleico (ADN), histonas y enzimas como la mieloperoxidasa (MPO) o la elastasa del neutrófilo, formando en la luz capilar trampas extracelulares (NET, por sus siglas en inglés) ¹³. Si bien estas trampas protegen al huésped al limitar el crecimiento y la diseminación viral, este proceso de NETosis puede ser perjudicial por su papel en la patogenia de la trombosis intravascular y la coagulación intravascular diseminada (CID), que se asocian al desarrollo de fenómenos tromboembólicos en pacientes con Covid-19 ¹³⁻¹⁸.

El estado hiperinflamatorio debido a la excesiva producción de citoquinas en el seno de la infección por SARS-CoV-2 se ha denominado “tormenta de citoquinas” (TQ), término descrito como tal por primera vez en procesos como la enfermedad injerto contra huésped (EICH) tras el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos y en ciertos casos de reacción adversa a la terapias de células CAR-T en determinadas enfermedades hematológicas. El término TQ comenzó también a utilizarse en el contexto de otras enfermedades, como las linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH, por sus siglas en inglés) primaria y secundaria ¹⁹. La TQ se convirtió en sinónimo del “síndrome de liberación de citoquinas” (SLC), utilizado en primer lugar para describir un tipo de reacción adversa a la infusión del anticuerpo monoclonal OKT3. Ello ha llevado a redefinir el concepto de TQ, el cual puede presentarse de manera aislada o como agravante de otro cuadro clínico, requiriendo la presencia de elevación de citoquinas plasmáticas, síntomas inflamatorios y disfunción orgánica secundaria a la inflamación. La existencia de un SLC en la infección por SARS-CoV-2 ha sido la base para el uso de terapias dirigidas, que serán expuestas a lo largo de esta revisión, que actuarían por medio de la inhibición de diversas vías o receptores, en particular de los siguientes: vía NF- κ B (glucocorticoides), receptor de IL-6 (tocilizumab), receptor de IL-1 β (anakinra) y vía de las kinasas Janus -JAK- (baricitinib) ^{20, 21}.

MANIFESTACIONES DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y SÍNDROMES CLÍNICOS

Se ha señalado que la elevación de citoquinas proinflamatorias en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 sería significativamente menor que en otros cuadros clínicos, como el clásico síndrome de distrés respiratorio del adulto de fenotipo inflamato-

rio, la sepsis o la propia TQ por infusión de CAR-T, y por ello algunos autores han propuesto redefinir el SLC en el contexto de la Covid-19 como “síndrome hiperinflamatorio” (SHI) (Tabla 1) ²². Existe, además, un subgrupo de pacientes con Covid-19 grave que presentan manifestaciones similares al síndrome de activación macrofágica (SAM), término por el que se conoce a la linfocitosis hemofagocítica o síndrome hemofagocítico (Tabla 2) en el contexto de enfermedades inmunomediadas ^{19, 21}. Los pacientes con dicho fenotipo presentan con mayor frecuencia hiperferritinemia, citopenias en forma de plaquetopenia e hipofibrinogenemia. La presencia de esplenomegalia es más frecuente que la de hepatomegalia o de adenopatías. Se ha observado el fenómeno de hemofagocitosis en algunos casos, un criterio muy útil en el diagnóstico diferencial, aunque no esencial ²³. En cualquier caso, la presencia de SHI o de SAM asociada a infección por SARS-CoV-2 implica gravedad con mayor probabilidad de necesidad de ventilación mecánica y de exitus.

Aparte de los mencionados SHI y SAM, se han descrito casos en los que las manifestaciones inflamatorias suceden semanas después de la infección por SARS-CoV-2, a modo de complicación posinfecciosa. Esta entidad se ha denominado “síndrome inflamatorio multisistema” (MIS, por sus siglas en inglés), inicialmente descrito en niños y adolescentes (MIS-

C), con una presentación clínica similar a la de la enfermedad de Kawasaki. Algunos autores han señalado recientemente la presencia de esta afectación en población adulta, conformando el “síndrome inflamatorio multisistema del adulto” (MIS-A) (Tabla 3) ²³. La afectación respiratoria grave se ha utilizado como criterio de exclusión del MIS-A para diferenciar a estos pacientes de aquellos que sufren una infección aguda grave por SARS-CoV-2. El tratamiento empleado en el MIS-A no difiere en esencia de la terapia inmunomoduladora objeto de la presente revisión.

De todo lo anterior, y previo al estudio de las terapias dirigidas, podríamos extraer la conclusión de que la Covid-19 comienza siendo una enfermedad infecciosa fundamentalmente respiratoria que, en casos de gravedad, acaba convirtiéndose en una enfermedad sistémica complicada con fenómenos inflamatorios y autoinmunitarios (incluida la inmunotrombosis). La afectación sistémica por SARS-CoV-2 es muy variada ²⁴ y puede justificarse por el efecto citopático directo del propio virus junto con la hipoxia tisular secundaria a la insuficiencia respiratoria aguda, aunque también entran en juego el síndrome hiperinflamatorio (SHI), la endotelitis de la vasculatura propia del órgano y los fenómenos de hipercoagulabilidad ²⁵. En la Tabla 4 se resumen las principales manifestaciones extrapulmonares de la Covid-19 y sus posibles mecanismos patogénicos.

Tabla 1. Síndrome hiperinflamatorio (SHI) asociado a la infección por Covid-19 (*).

Fiebre	Temperatura > 38°C
Activación macrofágica	Ferritina ≥ 700 mcg/L
Alteración hematológica	Índice neutrófilo-linfocito (NLR) ≥ 10 y/o hemoglobina ≤ 9.2 g/dL y/o plaquetas ≤ 110 × 10 ⁹ céls./L
Coagulopatía	Dímero-D ≥ 1.5 mcg/mL
Daño hepático	LDH ≥ 400 U/L y/o GOT ≥ 100 U/L
Hipercitoquinemia	IL-6 ≥ 15 pg/mL, o triglicéridos ≥ 150 mg/dL o proteína C reactiva ≥ 150 mg/L

(*) Tomado de Webb BJ, et al (ref. 22) y Retamozo S, et al (ref. 23)

Tabla 2. Síndrome hemofagocítico (SHF) reactivo. Sistema de puntuación (HScore) (*).

Criterios	Puntuación
Inmunosupresión conocida (a)	0 (no) o 18 (sí)
Temperatura (°C)	0 (< 38.4), 33 (38.4–39.4) o 49 (> 39.4)
Visceromegalias	0 (no), 23 (hepatomegalia o esplenomegalia) o 38 (hepatomegalia y esplenomegalia)
Número de citopenias (b)	0 (una serie), 24 (dos series) o 34 (tres series)
Ferritina (ng/mL)	0 (< 2000), 35 (2000–6000) o 50 (> 6000)
Triglicéridos (mmol/L)	0 (< 1.5), 44 (1.5–4) o 64 (> 4)
Fibrinógeno (g/L)	0 (> 2.5) o 30 (≤ 2.5)
GOT (UI/L)	0 (< 30) o 19 (≥ 30)
Hemofagocitosis en aspirado de médula ósea	0 (no) o 35 (sí)

(*) Tomado de Fardet L, et al (ref. 27).

Interpretación. Una puntuación HScore ≥ 250 indica una probabilidad de SHF > 99%.

(a) VIH, tratamiento inmunosupresor prolongado. (b) Hemoglobina ≤ 9.2 g/dL y/o recuento de leucocitos ≤ 5000/mm³ y/o recuento de plaquetas ≤ 110000/mm³.

Tabla 3. Síndrome inflamatorio multisistema del adulto (MIS-A) (*).

Presencia de enfermedad grave con necesidad de ingreso en persona ≥ 21 años
Infección documentada por SARS-CoV-2 al ingreso o en las 12 semanas previas (a)
Disfunción grave de uno o más órganos y aparatos extrapulmonares (b)
Datos analíticos de inflamación (elevación de PCR, ferritina, dímero-D y/o IL-6)
Ausencia de afectación respiratoria grave (c)

(*) Tomado de Retamozo S, et al (ref. 23) y Morris SB, et al (ref. 28).

(a) La infección puede estar documentada por reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), test de antígenos o test de anticuerpos. Debe haberse descartado razonablemente cualquier otra etiología.

(b) Por ejemplo, hipotensión, shock, tromboembolismo venoso, trombosis arterial, daño hepático.

(c) No se excluyen de la definición de MIS-A aquellos pacientes con afectación respiratoria leve o moderada estable.

Abreviaturas: IL-6: interleucina 6, PCR: proteína C reactiva.

Tabla 4. Manifestaciones extrapulmonares de la Covid-19 y probables mecanismos patogénicos.

Órgano o sistema (ref.)	Manifestaciones	Mecanismos
Gastrointestinal (29, 30)	Náuseas Vómitos Diarrea	ECA-2 down-regulation Efecto citopático directo Efecto deletéreo de citoquinas Malabsorción de triptófano
Hígado y páncreas (29, 31)	Citólisis Colestasis disociada Daño pancreático	Infección vía eje portal Efecto citopático directo Efecto deletéreo de citoquinas Circulación enterohepática (a) Toxicidad asociada a fármacos
Cardiovascular (32-34)	Daño miocárdico IAM DVI Miocarditis Arritmias Trombosis	ECA-2 down-regulation Efecto citopático Efecto deletéreo de citoquinas Infiltración linfocitaria Endotelitis Efecto protrombótico Cor pulmonale Desequilibrio oferta-demanda de O ₂ Toxicidad asociada a fármacos
Sistema nervioso (35, 36)	Ictus isquémico Encefalopatía Encefalitis Anosmia, ageusia Cefalea Polineuropatía Mielitis	Probable infección directa Efecto inmunomediado Efecto protrombótico Invasión capilar por megacariocitos
Riñón (31)	Elevación de creatinina Proteinuria Hematuria Agudización de ERC	Efecto citopático directo Efecto deletéreo de citoquinas Endotelitis Efecto protrombótico
Sangre (37-39)	Hipercoagulabilidad CID AHA PTI	Efecto deletéreo de citoquinas Producción de autoanticuerpos Efecto protrombótico
Endocrino (40)	DM descompensada Tiroiditis subaguda	Efecto deletéreo de citoquinas Efecto inmunomediado Toxicidad asociada a fármacos
Piel (41)	Acroisquemia digital Lesiones vesiculares o variceliformes Exantema maculopapular Erupción urticarial Lesiones livedoides o necróticas	Efecto inmunomediado Efecto protrombótico

(a) El coronavirus, tras la infección de los hepatocitos podría eliminarse por la vía biliar, reinfectando a los enterocitos y volviendo a llegar a los hepatocitos a través del eje portal, con amplificación y perpetuación del daño hepático.

Abreviaturas:

AHA: anemia hemolítica autoinmune, CID: coagulación intravascular diseminada, DM: diabetes mellitus, DVI: disfunción ventricular izquierda, ECA-2: enzima convertidora de la angiotensina tipo 2, ERC: enfermedad renal crónica, IAM: infarto agudo de miocardio, O₂: oxígeno, PTI: púrpura trombocitopénica inmunomediada.

FÁRMACOS ENSAYADOS EN LA FASE HIPERINFLAMATORIA DE LA NEUMONÍA POR SARS-COV-2

Los síntomas generales, respiratorios y sistémicos de los pacientes con una infección asociada a la Covid-19 pueden deberse principalmente a los efectos citopáticos asociados a la replicación viral y al estado de hiperinflamación debido a la acción de citoquinas, siendo

estas últimas las responsables probablemente de la insuficiencia respiratoria de los pacientes que precisan hospitalización y de su progresión en algunos casos a un SDRA. Los niveles de ARN viral son detectables en el tracto respiratorio 2-3 días antes de que aparezcan los síntomas, alcanzan un pico al inicio de los mismos y disminuyen durante los siguientes 7-8 días, no siendo habitual aislar el virus con capacidad de replicación en cultivos con más de 8-9 días desde el inicio de los síntomas²⁶. Además, es frecuente que los pacientes que re-

quieran ingreso lo hagan entre los días 5 y 10 desde el inicio de los síntomas y que la insuficiencia respiratoria se pueda establecer o progresar a partir del día 7; por tanto, existiría un período en el que se podría solapar la finalización de la replicación viral y el inicio del síndrome de liberación de citoquinas. Estas dos fases, viral e hiperinflamatoria, tendrían características clínicas, analíticas y radiológicas y dianas terapéuticas particulares, siendo el tratamiento farmacológico de la fase inflamatoria el objeto de la presente revisión (Figura 1).

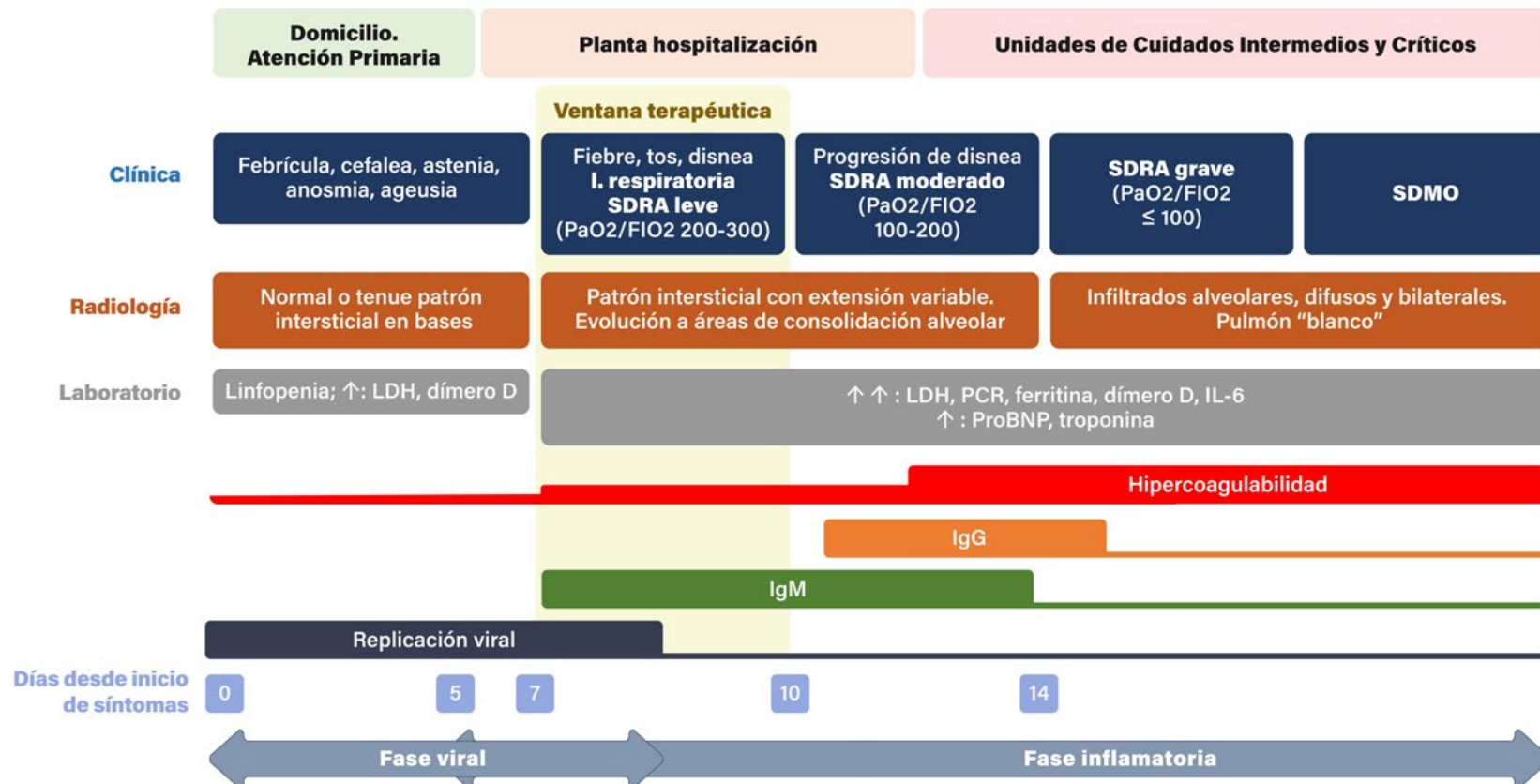


Figura 1: Evolución de la infección por SARS-CoV-2. Interpretación de la evolución clínica, analítica y radiológica desde la sintomatología inicial hasta la necesidad de cuidados críticos en pacientes que presentan una evolución desfavorable. Se señala un período de ventana de oportunidad terapéutica en el que en su inicio el paciente puede referir disnea de esfuerzo y comienza a precisar oxígeno suplementario a baja concentración. La precocidad del tratamiento inmunomodulador al comienzo de este período podría contener el estado hiperinflamatorio y evitar la evolución al desarrollo de distrés (SDRA) grave en algunos enfermos. Los períodos señalados en la imagen son en todo caso estimativos y deben ponerse en contexto con la valoración de la situación clínica y de las exploraciones complementarias (laboratorio y radiología) al ingreso. Ilustradora: ER Gallardo.

Corticoides

Al inicio de la pandemia, de modo particular en el mes de marzo de 2020, las recomendaciones sobre el uso de corticoides que provenían de la OMS y de los CDC sugerían usarlos en casos graves o críticos, preferiblemente dentro de ensayos clínicos, en dosis moderadas (0,5–1 mg/kg día de metilprednisolona o equivalente) y durante un período no superior a 7 días, todo ello basado en los potenciales efectos adversos (diabetes, psicosis, necrosis avascular) y en la probable prolongación del período de replicación viral ^{42, 43, 44}.

De este modo, desde la irrupción de la pandemia en España y fundamentalmente durante las dos últimas semanas del mes de marzo de 2020, aceptando los criterios de estos organismos internacionales y dando por cierta la decepcionante experiencia del uso de los corticoides en pacientes hospitalizados en China (Tabla 5), unido a la concepción patogénica de la neumonía por Covid-19 como una enfermedad exclusivamente viral, el manejo de los pacientes estuvo basado en el soporte respiratorio y el tratamiento farmacológico resultado de la combinación variable de antivirales (lopinavir/ritonavir, interferón), antiinflamatorios e inmunomoduladores (hidroxicloroquina, IGIV) y antibioterapia empírica (azitromicina, ceftriaxona). Esta actitud no logró controlar la elevada mortalidad asociada a la neumonía por Covid-19, que presentó su pico máximo hacia el 31 de marzo de 2020, lo que unido a la incapacidad de asumir el torrente de pacientes graves con criterios de cuidados críticos pero sin posibilidad de ingresar en estas unidades llevó a replantear la estrategia terapéutica, en la cual el empleo de glucocorticoides (frecuentemente 6-metilprednisolona en pulsos) fue ganando terreno, alentados además por el creciente reconocimiento de la existencia de un estado hiperinflamatorio dependiente de citoquinas desencadenado tras la infección viral, que en ocasiones recordaba un síndrome

me hemofagocítico y que surgía en algunos pacientes con insuficiencia respiratoria moderada-grave en la segunda semana del inicio de los síntomas. Este cambio de estrategia supuso un giro inequívocamente favorable en el pronóstico vital de estos enfermos.

Los corticoides ejercen efectos inhibidores en una amplia gama de respuestas inmunes innatas y adaptativas que tienen lugar en la infección asociada a la Covid-19. Los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides pueden estar relacionados con su actividad frente a algunos de los siguientes mecanismos: 1. Inhibición de la producción y secreción de citoquinas proinflamatorias como IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, interferón gamma y factor estimulante de colonias granulocíticas y macrofágicas (GM-CSF), por interferencia directa sobre las cascadas y mecanismos genómicos en múltiples células (macrófagos, monocitos, linfocitos, células epiteliales o endoteliales). Los corticoides atenúan además el efecto de las citocinas en las células diana de diferentes formas, por ejemplo inhibiendo la síntesis de receptores de citocinas y también el efecto de estas, mediante la inhibición de factores transcripcionales como el NF-κB (nuclear transcription factor-κB). 2. Inhibición de la liberación de ácido araquidónico, paso limitante de la síntesis de eicosanoides. Esto genera una disminución de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos (el LTB4 es un potente agente quimiotáctico de neutrófilos, vasodilatador y broncoconstrictor). 3. Inhibición de la degranulación y respuesta de los mastocitos a la IgE. 4. Inhibición de la síntesis de bradiquinina, del factor activador de plaquetas y de otros intermediarios de la inflamación. 5. Inhibición de la expansión clonal y la citotoxicidad mediada por células T ⁴⁵.

Al inicio de la pandemia en nuestro país, la mayoría de la información que recibíamos provenía de estudios de hospitales de China, que advertían del riesgo de la utilización de los corticoides por ausencia de efecto

sobre la reducción de la mortalidad, en algunos casos con empeoramiento clínico con prolongación del período de fiebre y mayor severidad de la insuficiencia respiratoria, incremento de la estancia media hospitalaria y, en algunos casos, con un aumento de la mortalidad; y junto a ello una positividad de la PCR viral nasofaríngea más prolongada ^{46, 47, 48, 49}. La mayoría de estos trabajos consistían en series de casos y estudios retrospectivos no controlados, en algunos casos con inicio precoz del tratamiento esteroideo, es decir, en la primera semana del inicio de los síntomas ^{48, 50, 51}.

Como acabamos de señalar, la elevada mortalidad en los pacientes hospitalizados y la imposibilidad de ofrecer cuidados críticos a todos los pacientes que tenían indicación de recibirlos, junto a la utilización de fármacos que posteriormente se demostraron ineficaces frente al SARS-CoV-2 (antivirales, antimaláricos, interferón, IGIV) supuso el desencadenante de la utilización de corticoides en estos pacientes, que se inició con el uso fundamentalmente de 6-metilprednisolona en diversas pautas y dosis, entre ellas pulsos de 6-MP ^{52, 53, 54} o dexametasona en dosis más elevadas que en el ensayo RECOVERY ^{55, 56}, que dieron lugar a estudios observacionales que sugerían el beneficio de los corticoides sobre la necesidad de ingreso en UCI o de ventilación mecánica y sobre la reducción del riesgo de mortalidad ^{42, 43, 57-62}. También en pacientes de UCI en ventilación mecánica los corticoides han demostrado beneficios sobre la duración de la VMI, la supervivencia libre de VMI o la mortalidad ^{55, 63, 64, 65}, en algunos casos con dosis de dexametasona elevadas (20 mg/día) ⁶⁴ o con pulsos de 6-metilprednisolona ⁷³, existiendo publicaciones con hidrocortisona que han mostrado resultados contradictorios, tanto positivos ⁶⁶ como desfavorables ⁶⁷.

Un aspecto de interés es el momento del inicio del tratamiento con esteroides, que fue objeto de un trabajo en nuestro país que sugería que en pacientes con insuficiencia respiratoria su administración en la segun-

da semana de la enfermedad, pero no fuera de este período, se asociaba a una menor necesidad de VMI o de mortalidad (objetivo combinado) ⁵³, lo que está de acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio RECOVERY (al que nos referiremos a continuación) y que podría explicar la ausencia de efecto de los esteroides sobre la mortalidad en un ensayo clínico en el que la mediana de inicio de síntomas hasta la aleatorización se situó en 13 días ⁶⁸. En todo caso, es difícil valorar el impacto del momento de inicio del tratamiento esteroideo sobre el pronóstico, dado que la mayoría de los estudios describen (de hacerlo) únicamente los días de síntomas hasta el ingreso en el hospital.

Aunque numerosos estudios observacionales han señalado la utilidad del tratamiento con corticoides en la fase inflamatoria de la neumonía por Covid-19, el ensayo clínico aleatorizado RECOVERY, sobre más de 6000 pacientes y cuyos resultados preliminares se conocieron en julio de 2020, supuso la confirmación, internacionalmente aceptada, del beneficio de los corticoides, y concretamente de la dexametasona en una dosis de 6 mg/día, en pacientes con cualquier grado de insuficiencia respiratoria y de necesidad de soporte ventilatorio ⁵⁵.

En efecto, la plataforma RECOVERY (Randomized Evaluation of Covid-19 Therapy) dio lugar a un ensayo aleatorizado en pacientes asignados a recibir tratamiento estándar (TE) y dexametasona (6 mg/24 h oral o IV hasta 10 días, n = 2104) frente a TE (grupo control, n = 4321). Se observó que 482 pacientes (22.9%) en dexametasona y 1110 (25.7%) en el control fallecieron dentro de los 28 días siguientes a la aleatorización, con una reducción del riesgo de exitus del 17% en el brazo de dexametasona. La mortalidad varió dependiendo del nivel de insuficiencia respiratoria: en el grupo de dexametasona la incidencia de exitus fue menor a la

de los pacientes en TE en aquellos que recibían ventilación mecánica invasiva (VMI) (reducción del riesgo de mortalidad del 36%) y entre los que recibían oxigenoterapia convencional (23.3% vs 26.2%; reducción del riesgo del 18%), sin diferencias en pacientes que no precisaban oxígeno suplementario. La mediana desde el inicio de los síntomas al tratamiento con dexametasona fue de 8 (5–13) días. De modo particular, en el grupo de dexametasona la mortalidad fue significativamente menor en el grupo de pacientes tratados con más de 7 días de síntomas pero no en los tratados en

la primera semana de enfermedad (17.9% vs 29.4%). Por último, y por poner en contexto estos resultados con la experiencia vivida en España, el registro SEMI-COVID-19 ⁶⁹ recogió 15111 pacientes de 150 hospitales entre los meses de marzo y junio de 2020, con una mediana de edad de 69 años (66 años en el registro RECOVERY), un tiempo medio desde el inicio de los síntomas a la hospitalización similar, de 7 días, y un uso de corticoides sistémicos en el 35% de los pacientes, siendo la mortalidad del 21.0% (22,9% en el brazo de dexametasona del registro RECOVERY).

Tabla 5 Corticoides. Ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Estudio (ref.)	Diseño y pacientes	Resultados
Horby P (55) RECOVERY	Estudio aleatorizado, abierto, en 6425 pacientes asignados a recibir tratamiento estándar (TE) y dexametasona (DXM 6 mg/24 h oral o IV hasta 10 días, n = 2104) vs solo TE (n = 4321). TE = 25% azitromicina en ambos brazos. Inclusión: neumonía por Covid-19 en pacientes > 18 años, a criterio del médico responsable.	482 pacientes (22.9%) en DXM y 1110 (25.7%) en TE fallecieron dentro de los 28 días siguientes a la aleatorización (RR 0.83, IC95% 0.75-0.93; P < 0.001). La mortalidad varió dependiendo del nivel de insuficiencia respiratoria: en el grupo DXM la incidencia de exitus fue menor a la de los pacientes en TE en aquellos que recibían VMI (29.3% vs 41.4%; RR 0.64, IC95% 0.51-0.81) y oxigenoterapia convencional (23.3% vs 26.2%; RR 0.82, IC95% 0.72-0.94), sin diferencias en pacientes que no precisaban oxígeno suplementario (17.8% vs 14.0%; RR 1.19, IC95% 0.9-1.55). En el grupo DXM la mortalidad fue menor en pacientes tratados con más de 7 días de síntomas (212/1184, 17.9%) vs ≤ 7 días (269/916, 29.4%). Mediana desde inicio de síntomas a tratamiento con DXM 8 (5–13) días. Efectos adversos no descritos.

Tabla 5 Corticoides. Ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Continuación

Estudio (ref.)	Diseño y pacientes	Resultados
Tomazini BM (63) CoDEX	Estudio multicéntrico aleatorizado abierto en 41 UCI (n = 299) que comparó TE más DXM (20 mg IV 5 días seguido de 10 mg/día 5 días o hasta el alta de la UCI, n = 151) frente a TE (grupo control, n = 148). TE = azitromicina un 70%; oseltamivir e HCQ menos de un tercio de pacientes. VMI = ventilación mecánica invasiva. Inclusión: pacientes en VMI < 48 h por SDRA con PaO ₂ /FiO ₂ < 200.	Los pacientes en DXM tuvieron una supervivencia libre de VMI de 6.6 días (IC95% 5.0-8.2) durante los primeros 28 días frente a 4.0 días en el grupo control (IC95% 2.9-5.4) (diferencia 2.26, IC95% 0.2-4.38, P = 0.04). En el día 7, el grupo DXM tenía una puntuación media SOFA de 6.1 (IC95% 5.5-6.7) vs 7.5 (IC95% 6.9-8.1) en el grupo control (diferencia -1.16; IC95% -1.94- -0.38, P = 0.004). No se observaron diferencias en la mortalidad en el día 28 (85, 56.3% en DXM vs 91, 61.5% en controles -HR 0.97, IC95% 0.72-1.31, P = 0.85-), en la necesidad de VMI en el mismo período, en los días libres de UCI o en la escala ordinal de 6 puntos (1 = no hospitalizado; 6 = exitus) en el día 15. Tiempo (mediana) de síntomas hasta hospitalización 9 (7-10,5) días en DXM y 8 (7-11) en controles. No se observaron diferencias significativas en efectos adversos e infecciones entre grupos: 33 pacientes (21.9%) en DXM vs 43 (29.1%) en el control presentaron infecciones secundarias, 47 (31.1%) vs 42 (28.3%) necesitaron insulina y 5 (3.3%) vs 9 (6.1%) experimentaron efectos adversos graves de la medicación.
Villar J (64) DEXA-COVID 19	Estudio multicéntrico aleatorizado en 17 UCI con 277 pacientes en VMI asignados a TE y DXM (20 mg/día IV días 1 a 5, con reducción a 10 mg/día días 6-10, n = 139), o TE (grupo control, n = 138). TE = no especificado. El estudio se detuvo con un 88% de pacientes aleatorizados. Inclusión: pacientes en VMI por SDRA con PaO ₂ /FiO ₂ < 200.	El inicio precoz de DXM redujo la duración de la VMI y la mortalidad: el número medio de días libres de VMI fue superior en el grupo DXM (diferencia 4,8 días, IC95% 2.57-7.03; P < 0.0001). A los 60 días 29 pacientes (21%) en DXM y 50 (36%) en el grupo control habían fallecido (diferencia -15.3%, IC95% -25.9-4.9; P = 0.0047). Tiempo de evolución de síntomas hasta hospitalización no especificado. Se observó hiperglucemia en 105 pacientes (76%) en DXM vs 97 (70%) en el control; nuevas infecciones (neumonía o sepsis) en 33 pacientes (24%) vs 35 (25%) y barotrauma en 14 (10%) vs 10 (7%).
Dequin PF (67) CAPE COVID	Estudio multicéntrico aleatorizado en 149 pacientes de UCI que recibieron TE (HCQ, azitromicina) e hidrocortisona (dosis inicial 200 mg/día en infusión IV continua, n = 76) o placebo (n = 73). HCQ = hidroxiclороquina. Inclusión: al menos uno de los siguientes: necesidad de VMI, PaO ₂ /FiO ₂ < 300 con FiO ₂ > 50%; PaO ₂ /FiO ₂ < 300 con mascarilla reservorio; Pulmonary Severity Index > 130.	El objetivo principal de muerte o persistencia de dependencia de VMI o de oxígeno de alto flujo en el día 21 ocurrió en 32/76 pacientes (42.1%) en el grupo de hidrocortisona vs 37/73 (50.7%) en el placebo (diferencia -8.6%, IC95% -24.9%-7.7%, P = 0.29). No se observaron diferencias en objetivos secundarios entre grupos: necesidad de intubar, número de sesiones de pronó, oxigenación mediante membrana extracorpórea o inhalación de óxido nítrico. Mediana de comienzo de síntomas a inicio de hidrocortisona 9 días (7-11.5). En el día 28 habían presentado infecciones nosocomiales 28/75 pacientes (37.3%) en hidrocortisona vs 30/73 (41.1%) en placebo; neumonía asociada a VMI 29.0% vs 27.4% y episodios de bacteriemia en el 6.6% vs 11.0%.

Tabla 5 Corticoides. Ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Continuación

Estudio (ref.)	Diseño y pacientes	Resultados
Prado CM (68) MetCovid	Estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo en 393 pacientes tratados con TE (azitromicina o claritromicina más ceftriaxona) más 6-metilprednisolona (6-MP) (n = 194, dosis 0,5 mg/kg) o placebo (n = 199) cada 12 horas 5 días. Inclusión: SpO ₂ ≤ 94% basal, con oxígeno suplementario o en VMI.	Un 34% de pacientes en ambos grupos se encontraba en VMI previamente a la aleatorización. La mortalidad a 28 días fue similar en ambos grupos: 76/199 (38.2%) en el grupo placebo vs 72/194 (37.1%) en tratados con 6-MP (P = 0.629). Los pacientes > 60 años del grupo de 6-MP presentaron menor mortalidad: placebo 52/84 (61.9%) vs 6-MP 34/73 (46.6%), HR 0.634 (IC95% 0.411-0.978, P = 0.039). No se observaron diferencias en el aclaramiento del virus en el día 7. Mediana de inicio de síntomas a aleatorización 13 días en ambos grupos. Necesidad de insulina mayor con 6-MP (59.5% vs 49.4%, P = 0.059); sin diferencias en el porcentaje de bacteriemia o sepsis entre grupos.
Angus DC (66) REMAP-CAP COVID-19	Ensayo clínico aleatorizado, abierto, multicéntrico en 384 pacientes ingresados en UCI asignados a 3 grupos de intervención: dosis fija de hidrocortisona (50-100 mg/6 h 7 días), hidrocortisona durante un tiempo variable por presencia de shock (50 mg/6 h) o TE. TE no referido.	Los dos grupos que recibieron corticoides (con una dosis fija de hidrocortisona durante 7 días y con duración variable por indicación de shock) presentaron una mayor probabilidad de supervivencia sin soporte vital a los 21 días, comparado con los que no recibieron corticoides (OR 1.43, IC95% 0.91-2.27 en el primer grupo y OR 1.22, IC95% 0.76-1.94 en el segundo). El ensayo finalizó antes de tiempo tras demostrarse el beneficio del uso de los corticoides en el ensayo RECOVERY. Ocurrieron 2 eventos adversos severos en el brazo que recibió corticoides a dosis fijas.
Liu J (51)	Estudio observacional multicéntrico de casos y controles en 774 pacientes, de los que 409 recibieron corticoides más TE, comparado con pacientes en TE (n = 365, grupo control). TE = ganciclovir, oseltamivir, arbidol, ribavirina, lopinavir/ritonavir y/o interferón.	El grupo de corticoides (97% 6-MP) recibió una dosis mediana equivalente de hidrocortisona de 200 mg/día (IQR 200-400) y presentó mayor proporción de toxicidad miocárdica (15.6% vs 10.4%, P = 0.041) y hepática (18.3% vs 9.9%, P = 0.001), shock (22.0% vs 12.6%, P < 0.001), necesidad de VMI (38.1% vs 19.5%, P < 0.001) y un aumento de la mortalidad a 28 días (44.3% vs 31.0%, P < 0.001; HR ajustado 1.46, IC95% 1.01-2.13, P = 0.045). Las dosis elevadas de corticoides (> 200 mg/día) y su inicio precoz (≤ 3 días de hospitalización) se asociaron a un aumento de la mortalidad. El uso de esteroides se asoció a un retraso en el aclaramiento del RNA del SARS-CoV-2 (HR 1.59, IC95% 1.17-2.15, P = 0.003). Mediana 10 días (7-14) desde el comienzo de síntomas al inicio del tratamiento esteroideo. No se observaron diferencias en la tasa de infecciones respiratorias entre grupos, bacterianas (5.8% vs 3.4%, P = 0.336) o fúngicas (8.0% vs 8.3%, P > 0.99).
Fadel R (57)	Estudio multicéntrico observacional de casos y controles en 213 pacientes con administración de TE (HCQ en un 75%) más 6-MP (0.5-1 mg/kg/día IV 3 días, n = 132) vs TE (n = 81). Inclusión: pacientes con insuficiencia respiratoria (un 10% con VMI).	El resultado compuesto en el día 14 de ingreso en UCI, necesidad de VMI y mortalidad ocurrió en menor proporción en el grupo de 6-MP (34.9% vs 54.3%, P = 0.005; HR ajustado 0.41; IC95% 0.22-0.77), con una reducción significativa de la estancia hospitalaria (5 vs 8 días, P < 0.001). Mediana de inicio de síntomas a tratamiento con esteroides 6 días (3-7). Efectos adversos o complicaciones infecciosas no referido.

Tabla 5 Corticoides. Ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Continuación

Estudio (ref.)	Diseño y pacientes	Resultados
Bani-Sadr F (58)	Estudio observacional de casos y controles en 257 pacientes según el período temporal y cambio de protocolo: 172 en grupo “after” (tratados con esteroides, 119 pacientes) y 85 en el “before” (11 recibieron esteroides). No se especifica tipo o dosis de corticoide. TE = lopinavir, danuravir, HCQ.	El grupo “after” presentó una menor mortalidad (HR 0.47, IC95% 0.23-0.97, P = 0.04) y menor riesgo de admisión en UCI o exitus (HR 0.37, IC95% 0.21-0.64, P = 0.0005). Media (DE) desde inicio de síntomas hasta hospitalización: “before” 5.8 (4.2) días y “after” 7.5 (4.9), P = 0.009. Efectos adversos e infecciones no referidos.
Fernández-Cruz A (52)	Estudio retrospectivo de cohorte de 463 pacientes que comparó 396 tratados con 6-MP (desde dosis de 1 mg/kg a 500 mg/día 3 pulsos y posterior descenso de dosis) vs 67 no tratados con esteroides (controles); en ambos grupos TE = HCQ, lopinavir/ritonavir y en menor proporción azitromicina e interferón.	La mortalidad global fue del 15.1%. La mortalidad fue menor en pacientes con tratamiento esteroideo: 13.9% (55/396) vs 23.9% (16/67); HR 0.51 (IC95% 0.27-0.96, P = 0.044), es decir, con una reducción del riesgo de mortalidad del 41.8%. No se observaron diferencias en la mortalidad en función de la dosis de esteroides inicial (6-MP 1 mg/kg o en pulsos). La mediana de síntomas hasta el inicio del tratamiento esteroideo fue de 10 días. Habían recibido tocilizumab 177 pacientes (44.9%) en el grupo 6-MP y 12 (18,5%) en el control (P < 0.001). No se mencionan efectos adversos o infecciones.
Hu Y (49)	Estudio observacional de cohorte en 104 pacientes de los que 86 recibieron dosis equivalentes a 0.75-1.5 mg/kg/día 6-MP. TE no especificado.	No se observaron diferencias en la tasa de curación entre pacientes tratados con corticoides vs no tratados: 73 (84.9%) vs 15 (83.3%), P = 0.85. Intervalo de inicio de síntomas a tratamiento (mediana) 7 días (6–10). Se observó mayor proporción de hiperglucemia en los tratados con 6-MP (22% vs 11%); no se describen otros efectos adversos ni complicaciones infecciosas.
Li Q (70)	Estudio retrospectivo de cohorte en 475 pacientes de los que 55 recibieron tratamiento esteroideo precoz (mediana 2 días, 1–5, de la hospitalización; dosis 20-40 mg/día de 6-MP 3-5 días). TE = timosina, HCQ, arbidol, lopinavir/ritonavir, emtricitabina/tenofovir (todos más usados en el grupo de corticoides). Inclusión: insuficiencia respiratoria no severa (FR < 30 rpm, SpO2 > 93%, PaO2/FiO2 > 300).	En los pacientes tratados con corticoides la fiebre fue más prolongada (mediana 5 vs 3 días, P < 0.001), el tiempo de aclaramiento del virus más prolongado (mediana 18 vs 11 días, P < 0.001) y también lo fue la estancia hospitalaria (mediana 23 vs 15 días, P < 0.001). El uso de tratamiento antibiótico y de antifúngicos fue mayor en los tratados con corticoides (89.1% vs 23.6%, P < 0.001; y 7.3% vs 0, P = 0.042, respectivamente). Los pacientes que recibieron esteroides desarrollaron una enfermedad más grave (12.7% vs 1.8%, P = 0.028), sin diferencias en la mortalidad (1.8% vs 0, P = 0.315). Tiempo de evolución de síntomas hasta hospitalización no especificado.

Tabla 5 Corticoides. Ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Continuación

Estudio (ref.)	Diseño y pacientes	Resultados
Li Y (59)	Estudio observacional en 68 pacientes tratados con corticoides: 47 de modo precoz (basado en niveles de LDH y patrón de severidad radiológica, mediana 7 días) o no precoz (n = 21, grupo control). Dosis de 6-MP 0.75–1.5 mg/kg/día 3 días y descenso hasta un total de 7 días. TE no especificado. Inclusión: pacientes con radiología de alto riesgo de progresión a SDRA.	La proporción de pacientes que requirieron VMI fue significativamente menor en el grupo de tratamiento precoz (10.6% vs 33.3%; diferencia 22,7%, IC95% 2.6%–44.8%). Entre los pacientes con progresión radiológica el uso de corticoides ofreció beneficio en pacientes con menor elevación de LDH (fase inflamatoria precoz). Tiempo medio desde inicio de síntomas hasta hospitalización 7 días.
Ma Q (50)	Estudio observacional retrospectivo de casos y controles en 72 pacientes con enfermedad severa o crítica (20 GNAF, VMNI o VMI): 47 tratados con TE y corticoides (6-MP 40–80 mg/día 3 días) y 25 con TE (sin otra especificación: antibióticos, antivirales, IGIV). GNAF = gafas nasales de alto flujo; VMNI = ventilación mecánica no invasiva.	De los 72 pacientes, 4 (5.6%) fallecieron y 68 (94.4%) fueron dados de alta. Sobrevivieron 45 pacientes (95.7%) del grupo de esteroides y 23 (92.0%) del control (P = 0.550). El tiempo medio de aclaramiento viral en los supervivientes fue de 17 días (5–37). No hubo diferencias en tratados vs no tratados con corticoides en la mortalidad (4.3% vs 8.0%), estancia hospitalaria (18 vs 21 días) o en el período de aclaramiento del virus (16 vs 19 días). La duración de los síntomas fue menor en los tratados con corticoides (P < 0.05). Tiempo medio (DE) desde inicio de síntomas a hospitalización 4.0 (2.32) días. Efectos adversos e infecciones no mencionados.
Ma Y (71)	Estudio observacional multicéntrico retrospectivo de casos y controles en 450 pacientes, de los que 126 recibieron esteroides (40–80 mg/día de 6-MP; dosis mediana acumulada de 6-MP 240 mg, 160–420). TE = lopinavir/ritonavir, interferón, arbidol.	La estancia hospitalaria y la duración de la positividad de la carga viral fue más prolongada en los pacientes tratados con corticoides (P < 0.05); sin embargo, estas diferencias desaparecieron cuando se ajustaron por edad, sexo y comorbilidad: duración de carga viral en el grupo de esteroides 23.0 días (16.0–31.0) vs control 18.0 (13.0–23.0), P = 0.101; estancia hospitalaria 14.0 (11.3–25.5) vs 16.0 (11.0–22.0), P = 0.883. Mediana de duración de tratamiento esteroideo 5.0 días (3.0–7.0). Mediana desde el inicio de síntomas al tratamiento con esteroides de 9.0 días (6.0–11.0). La proporción de pacientes que recibieron tratamiento antibiótico fue mayor en los tratados con corticoides (P < 0.001).
Majmundar M (60)	Estudio observacional retrospectivo de casos y controles en 205 pacientes, de ellos 60 tratados con corticoides (mediana 5 días, 4–7; dosis diaria de 6-MP 80 mg, 60–107). TE = HCQ. Inclusión: PaO ₂ /FiO ₂ < 300 o SpO ₂ /FiO ₂ < 440.	Treinta pacientes (22.41%) en el grupo de esteroides vs 54 (37.5%) en el grupo control cumplieron el objetivo compuesto de ingreso en UCI, VMI o exitus (P = 0.039), HR 0.15, IC95% 0.07–0.33, P < 0.001. En los pacientes tratados con esteroides la reducción del riesgo relativo (HR) de ingreso en UCI fue de 0.16 (IC95% 0.07–0.34, P < 0.001), de intubación 0.31 (IC95% 0.14–0.70, P = 0.005) y de exitus 0.53 (IC95% 0.22–1.31, P = 0.172), con una mayor probabilidad de alta hospitalaria (HR 3.65, IC95% 2.20–6.06, P < 0.001). El grupo tratado con esteroides recibió más tocilizumab: 11 pacientes (18.33%) vs 7 (4.83%), P = 0.002. Tiempo de evolución de síntomas hasta hospitalización, efectos adversos e infecciones no referido.

Tabla 5 Corticoides. Ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Continuación

Estudio (ref.)	Diseño y pacientes	Resultados
Nelson BC (65)	Estudio observacional de cohorte en 117 pacientes de UCI en VMI tratados con 6-MP (mediana de dosis 80 mg/día, durante 5 días) y 42 controles, en ambos grupos con TE (HCQ y azitromicina).	La media (DE) de días libres de VMI fue superior en los tratados con corticoides: 6.21 (7.45) vs 3.14 (6.22), $P = 0.044$; y el porcentaje de extubaciones fue mayor (45% vs 21%, $P = 0.021$). No se observaron diferencias en la mortalidad (19% vs 36%, $P = 0.087$). En el análisis multivariante el tratamiento con 6-MP se asoció con un mayor número de días libres de VMI ($P = 0.045$). Días (mediana) desde inicio de síntomas a hospitalización en el grupo de esteroides 6 (3-7). Los pacientes del grupo de esteroides recibieron más tocilizumab: 13 (27%) vs 7 (10%), $P = 0.017$. El porcentaje de hiperglucemia y de infecciones fue similar.
Salton F (61)	Estudio multicéntrico observacional de casos y controles con un grupo de pacientes en dosis moderadas de 6-MP (80 mg/día al menos 8 días, $n = 83$) y un grupo control no expuesto a corticoides ($n = 90$). TE = antivirales, antibióticos, HCQ. Inclusión: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$, $\text{PCR} > 100 \text{ mg/L}$.	El objetivo combinado de ingreso en UCI, intubación o exitus se alcanzó en 19 pacientes tratados con corticoides vs 40 del grupo control (HR 0.41, IC95% 0.24-0.72). El ingreso en UCI y la VMI fueron necesarios en 15 vs 27 pacientes ($P = 0.07$) y en 14 vs 26 ($P = 0.10$), respectivamente. En el día 28, el grupo de 6-MP tuvo menos exitus (6 vs 21; HR 0.29, IC95% 0.12-0.73) y más días libres de VMI (24 vs 17, $P = 0.001$). La tasa de complicaciones fue similar ($P = 0.84$). Recibieron antivirales más pacientes en el grupo control: 75 (83,3%) vs 36 (43.4), $P < 0.001$. Tiempo hasta el inicio de tratamiento con esteroides no especificado. Se observó mayor proporción de hiperglucemia y de síndrome confusional en los pacientes tratados con esteroides.
Zha L (48)	Estudio observacional en 31 pacientes, de ellos 11 tratados con corticoides (6-MP 40 mg/12-24 h desde las primeras 24 h de ingreso durante una mediana de 5 días). TE = lopinavir/ritonavir e interferón.	No se observó asociación entre el tratamiento esteroideo y el tiempo de aclaramiento del virus (HR 1.26, IC95% 0.58-2.74), la estancia hospitalaria (HR 0.77, IC95% 0.33-1.78) o la duración de los síntomas (HR 0.86, IC95% 0.40-1.83). Días (mediana) de inicio de síntomas a ingreso 4 (2-7.5). Efectos adversos o infecciones no referido.
Callejas JL (54)	Estudio observacional retrospectivo en 92 pacientes que recibieron tratamiento con corticoides en pulsos (entre 2 mg/kg día y 500 mg/día, 3 días) en tres grupos: corticoides ($n = 60$), corticoides más tocilizumab ($n = 23$) y tocilizumab en monoterapia ($n = 9$). TE no especificado. Inclusión: criterios de síndrome de liberación de citocinas ($\text{IL-6} > 40 \text{ pg/mL}$ y/o dos de los siguientes: ferritina $> 300 \text{ mcg/L}$, dímero-D $> 1 \text{ mg/L}$ y/o triglicéridos $> 300 \text{ mg/dL}$).	Se produjeron 7 (7.6%) fallecimientos y 5 (5.6%) intubaciones, siendo exitus uno de los pacientes que requirió intubación. La variable combinada intubación/fallecimiento ocurrió en 11 (12.4%) casos. El porcentaje de eventos fue menor en el grupo de pacientes en quienes se administraron corticoides, siendo el grupo de tratamiento combinado en el que se consiguió un menor porcentaje frente al grupo en el que se administró sólo tocilizumab. Tiempo desde inicio de síntomas a hospitalización, efectos adversos e infecciones no especificado.

Tabla 5 Corticoides. Ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Continuación

Estudio (ref.)	Diseño y pacientes	Resultados
Keller MJ (72)	Estudio observacional retrospectivo en 1806 pacientes, de los que 140 fueron tratados con corticoides en las primeras 48 h de admisión (dosis y tiempo no especificados). TE no especificado.	El uso precoz de corticoides no se asoció a una disminución del riesgo de la variable combinada mortalidad o necesidad de ventilación mecánica. Sin embargo, el tratamiento en pacientes con elevación de PCR (≥ 20 mg/dL) se asoció con una reducción significativa de este riesgo (OR 0.23; IC95% 0.08-0.70), mientras que el tratamiento con esteroides en pacientes con PCR < 10 mg/dL se asoció con un riesgo significativamente mayor de mortalidad o ventilación mecánica (OR 2.64; IC95% 1.39-5.03). Tiempo desde inicio de síntomas a tratamiento, efectos adversos e infecciones no especificado.
Wang Y (62)	Estudio observacional retrospectivo de casos y controles. Se estudiaron 46 pacientes de los que 26 recibieron 6-MP (1–2 mg/kg/día, 5–7 días). TE = interferón, lopinavir/ritonavir. Inclusión: FR ≥ 30 rpm, SpO ₂ $\leq 93\%$, PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 .	Los pacientes tratados con corticoides mejoraron más rápidamente la SpO ₂ ; aquellos que no los recibieron precisaron oxígeno suplementario más tiempo (14 vs 8 días, $P < 0.001$) y necesitaron ventilación mecánica en mayor proporción (35% vs 11.5%, $P = 0.05$). Tres pacientes (5.4%) fallecieron durante la hospitalización (2 en el grupo 6-MP) ($P = 0.714$). Tiempo de evolución de síntomas, efectos adversos e infecciones no especificado.
Yuan M (46)	Estudio retrospectivo de casos y controles en 132 pacientes que recibieron 6-MP (mediana 50 mg/día durante 11 días), comparado con un grupo control de 35 pacientes. TE = antivirales (ribavirina, arbidol, lopinavir/ritonavir). Inclusión: FR < 30 rpm, SpO ₂ $> 93\%$, PaO ₂ /FiO ₂ > 300 .	En los pacientes tratados con esteroides se observó empeoramiento a casos severos (11.4% vs 2.9%, $P = 0.353$), mayor estancia media (mediana 23 vs 20 días, $P = 0.079$) y la positividad de la PCR viral nasofaríngea fue más prolongada (20.3 vs 19.4 días, $P = 0.669$), mientras la fiebre se acortó (9.5 vs 10.2 días, $P = 0.28$). Mediana desde inicio de síntomas a tratamiento 9.7 días (5.8–12.0). Efectos adversos e infecciones no especificado.
Corral L (43) GLUCOCOVID	Estudio multicéntrico parcialmente aleatorizado, abierto, en 85 pacientes asignados a TE (HCQ, azitromicina, lopinavir/ritonavir) y 6-MP (40 mg/12 h 3 días y 20 mg/12 h 3 días; $n = 34$ aleatorizados y 22 según decisión del clínico) frente a TE ($n = 29$, grupo control). Inclusión: PaO ₂ /FiO ₂ < 300 o SpO ₂ /FiO ₂ < 400 ; PCR > 15 mg/dL, dímero D > 800 mg/dL, ferritina > 1000 mg/dL o IL-6 > 20 pg/mL.	El tratamiento con 6-MP se asoció a reducción del riesgo del objetivo compuesto exitus, ingreso en UCI o VMNI (RR 0.55, IC95% 0.33-0.91, $P = 0.024$), con disminución significativa de la PCR, describiéndose hiperglucemia como único efecto desfavorable (21% vs 0, $P = 0.006$). Duración de síntomas hasta ingreso 7 días.

Tabla 5 Corticoides. Ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Continuación

Estudio (ref.)	Diseño y pacientes	Resultados
Albani F (42)	Estudio de cohorte de casos y controles retrospectivo en 1444 pacientes: 559 recibieron corticoides (dosis no especificada) vs 844 no expuestos. TE no especificado.	Entre los pacientes con esteroides fallecieron 171 (30.6%) vs 183 en el grupo control (21.7%) ($P < 0.001$). Esta diferencia de mortalidad intrahospitalaria no se mantuvo tras ajuste mediante propensity score. Sin embargo, los pacientes que recibieron esteroides presentaron menos riesgo de ingreso en UCI (OR 0.48, IC95% 0.34-0.66, $P < 0.001$). Tiempo de evolución de síntomas hasta hospitalización, efectos adversos e infecciones no referido.
Lu X (47)	Estudio observacional retrospectivo de casos y controles en 244 enfermos críticos (ingreso en UCI con VMNI, VMI o sepsis): 151 con esteroides (rango de dosis equivalente de hidrocortisona 100-800 mg/día durante una mediana de 8 días). TE = oseltamivir, arbidol, lopinavir/ritonavir, ganciclovir, interferón. Inclusión: ingresados en UCI; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ o $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ o sepsis.	El tratamiento con esteroides ajustado a edad, $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ y recuento linfocitario no tuvo efecto sobre la mortalidad en el día 28 respecto al grupo control (OR 1.05, IC95% -1.92-2.01, $P = 0.17$). En los subgrupos de pacientes con disnea (147, 60%) o con SDRA (87, 36%) el tratamiento con esteroides no mejoró el pronóstico. El aumento de la dosis de corticoides se asoció con un aumento de la mortalidad (cada 10 mg de equivalente de hidrocortisona se asoció con un 4% de riesgo adicional de mortalidad; HR ajustado 1.04, IC95% 1.01-1.07). Tiempo de inicio de síntomas, efectos adversos o infecciones no especificado.
Ruiz-Irastorza G (53)	Estudio observacional de casos y controles en 242 pacientes, de los que 61 recibieron corticoides en la segunda semana de enfermedad (6-MP 125-250 mg/día 3 días). TE = HCQ, lopinavir/ritonavir.	Fallecieron 22 (9%) pacientes y 31 (12,8%) fueron intubados o fallecieron (variable combinada). El HR ajustado de exitus o de intubación o exitus en los pacientes tratados con corticoides en la segunda semana fue de 0.35 (IC95% 0.11-1.06, $P = 0.064$) y 0.33 (IC95% 0.13-0.84, $P = 0.020$), respectivamente. Estas diferencias se vieron específicamente en la subcohorte de pacientes con $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 < 353$ en el día 7 (HR ajustado 0.31, IC95% 0.08-1.12, $P = 0.073$ y HR 0.34, IC95% 0.12-0.94, $P = 0.038$, respectivamente), pero no en aquellos con una $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 > 353$. Los pacientes con insuficiencia respiratoria que recibieron 6-MP fuera de este período de tiempo, que recibieron corticoides pero no en pulsos o que no recibieron corticoides presentaron un aumento del riesgo ajustado de ambas variables comparado con el grupo de tratamiento en la segunda semana. Media (DE) desde inicio de síntomas a hospitalización en el grupo de esteroides 7.4 (2.8) días. Efectos adversos o infecciones no especificado.
Selvaraj V (56)	Serie de casos ($n = 21$) tratados con DXM (4 mg/8 h 2 días seguido de 4 mg/12 h 2 días y 4 mg/24 h dos días) y TE (HCQ, azitromicina, remdesivir, plasma hiperinmune).	El 71% de pacientes fueron dados de alta con una estancia media de 8 días. Ningún paciente requirió ventilación mecánica. Se observó una reducción significativa de los niveles de PCR. Media de 8 días de síntomas hasta hospitalización. Efectos adversos o infecciones no especificado.
So C (73)	Serie de casos ($n = 7$) de pacientes en ventilación mecánica invasiva que recibieron corticoides de modo precoz, 6-MP 500-1000 mg al día seguido de prednisona 1 mg/kg/día. TE no especificado.	Los pacientes habían sido intubados dentro de los primeros 7 días de ingreso en el hospital. Todos fueron extubados en la primera semana del inicio de la administración de los esteroides. El tiempo medio de VMI fue de 5 días (intervalo 2 a 7). El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la intubación fue de 11 días.

Inhibidores de IL-6: tocilizumab y sarilumab

La interleucina 6 (IL-6) sintetizada localmente origina la inducción hepática de proteínas de fase aguda como proteína C reactiva, amiloide sérico A y fibrinógeno, y disminuye la producción de albúmina y transferrina. La IL-6 promueve la diferenciación específica de las células T CD4, desempeñando así una importante función en la vinculación de la respuesta inmune innata a la adquirida. En combinación con el factor de crecimiento transformante (TGF) β , la IL-6 es indispensable para la diferenciación Th17 de las células T CD4 y favorece la diferenciación de células T CD8 en células T citotóxicas. La IL-6 también promueve la producción de IL-21, que regula la síntesis de inmunoglobulinas (Ig) e induce una producción excesiva de VEGF (vascular endothelial growth factor), lo que conduce a angiogénesis y a un aumento de la permeabilidad vascular ⁷⁴. En resumen, la IL-6, a través de mecanismos que regulan la inmunidad y la inflamación, contribuye a la disfunción endotelial, al estado protrombótico por activación de la cascada de la coagulación, al daño de la barrera alvéolo-capilar y a la disfunción multiorgánica (Figura 2).

Desde el inicio de la pandemia, y fundamentalmente a partir de experiencias favorables provenientes de estudios observacionales no controlados de pacientes con neumonía por Covid-19 en hospitales italianos ^{75, 76}, los inhibidores de IL-6 se han postulado como uno de los grupos farmacológicos más ampliamente indicados en pacientes críticamente enfermos. Existen dos mecanismos de inhibición de la IL-6: mediante el bloqueo de su receptor (IL-6R), ya sea el receptor soluble (IL-6Rs) o el unido a membrana (IL-6Rm) y mediante el bloqueo a la molécula de IL-6 per se. Los fármacos que bloquean el IL-6R son dos anticuerpos monoclonales: tocilizumab y sarilumab. Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado, mientras sarilumab es totalmente humano y tiene 20 veces mayor afinidad por su diana y su vida media es mayor. Tocilizumab se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil sistémica, la arteritis de células gigantes y la orbitopatía tiroidea. Sarilumab tiene su indicación aprobada para el tratamiento de la artritis reumatoide y además se ha usado en el síndrome de liberación de citoquinas asociado a terapia con células CART-T.

Los resultados obtenidos a partir de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con tocilizumab en pacientes con neumonía por Covid-19 ingresados en plantas de hospitalización convencional han sido decepcionantes por ausencia de mejoría de la supervi-

vencia en el día 28 o porque fueron interrumpidos por ausencia de mejoría clínica ⁷⁷⁻⁸² (Tabla 6), de modo que en algunos protocolos asistenciales se aconseja considerar su indicación únicamente dentro de un ensayo clínico. Sin embargo, la reciente publicación de los resultados del brazo de tocilizumab en los pacientes de la plataforma RECOVERY podría relanzar su uso ⁸³. La mortalidad a 28 días fue menor en los pacientes que recibieron el anti-IL-6 (un porcentaje no definido recibió sarilumab), 29% vs 33% en el grupo control. La reducción del riesgo de exitus en el grupo de tocilizumab fue del 16% en pacientes que recibían oxígeno en planta de hospitalización convencional, del 14% en pacientes con VMNI y del 6% en aquellos con VMI; el beneficio del fármaco se observó indistintamente en pacientes con más o con menos de 7 días de evolución de síntomas. Debe señalarse que el 82% de pacientes (tanto del grupo tocilizumab como del control) habían recibido dexametasona. En este sentido, los pacientes que recibieron corticoides mostraron una reducción del riesgo relativo de mortalidad en el día 28 del 20%, pero aquellos que no los recibieron no obtuvieron beneficio de tocilizumab. Finalmente, se ha señalado una reducción significativa del riesgo de VMI o de exitus con el uso de tocilizumab en numerosos estudios observacionales ⁸⁴⁻⁸⁸, aunque no en todos ellos ^{89, 90}.

De modo análogo a los hallazgos descritos en el registro RECOVERY-tocilizumab, que ha demostrado sinergia entre el anti-IL-6 y la dexametasona, algunos estudios observacionales señalan la influencia positiva del uso combinado del anti-IL-6 con los corticoides, o bien los resultados pudieron verse influenciados positivamente porque el brazo de tocilizumab recibió más corticoides que el grupo control ^{84-86, 91}.

En pacientes ingresados en UCI, un ECA que evaluó tocilizumab y sarilumab en las primeras 24 h de ingreso en UCI mostró beneficio en la mediana de días libres de medidas de soporte vital y también en la mortalidad intrahospitalaria ⁹² y estos resultados se han observado también en estudios observacionales ⁹³.

En cuanto al desarrollo de infecciones asociadas a tocilizumab algunos trabajos han descrito mayor prevalencia en los tratados ^{94, 95}, si bien la mayoría de autores no han encontrado asociación entre la administración del fármaco y el riesgo de infecciones ^{78-80, 82, 90, 93} o la prevalencia de infecciones ha sido menor incluso que en el grupo control ⁷⁷.

La experiencia acumulada con sarilumab se basa en estudios observacionales, controlados o no, y en series de casos, que se describen en la Tabla 6. Estos trabajos han comunicado resultados favorables en los objetivos de evolución clínica, analítica y radiológica, con escasos efectos adversos.

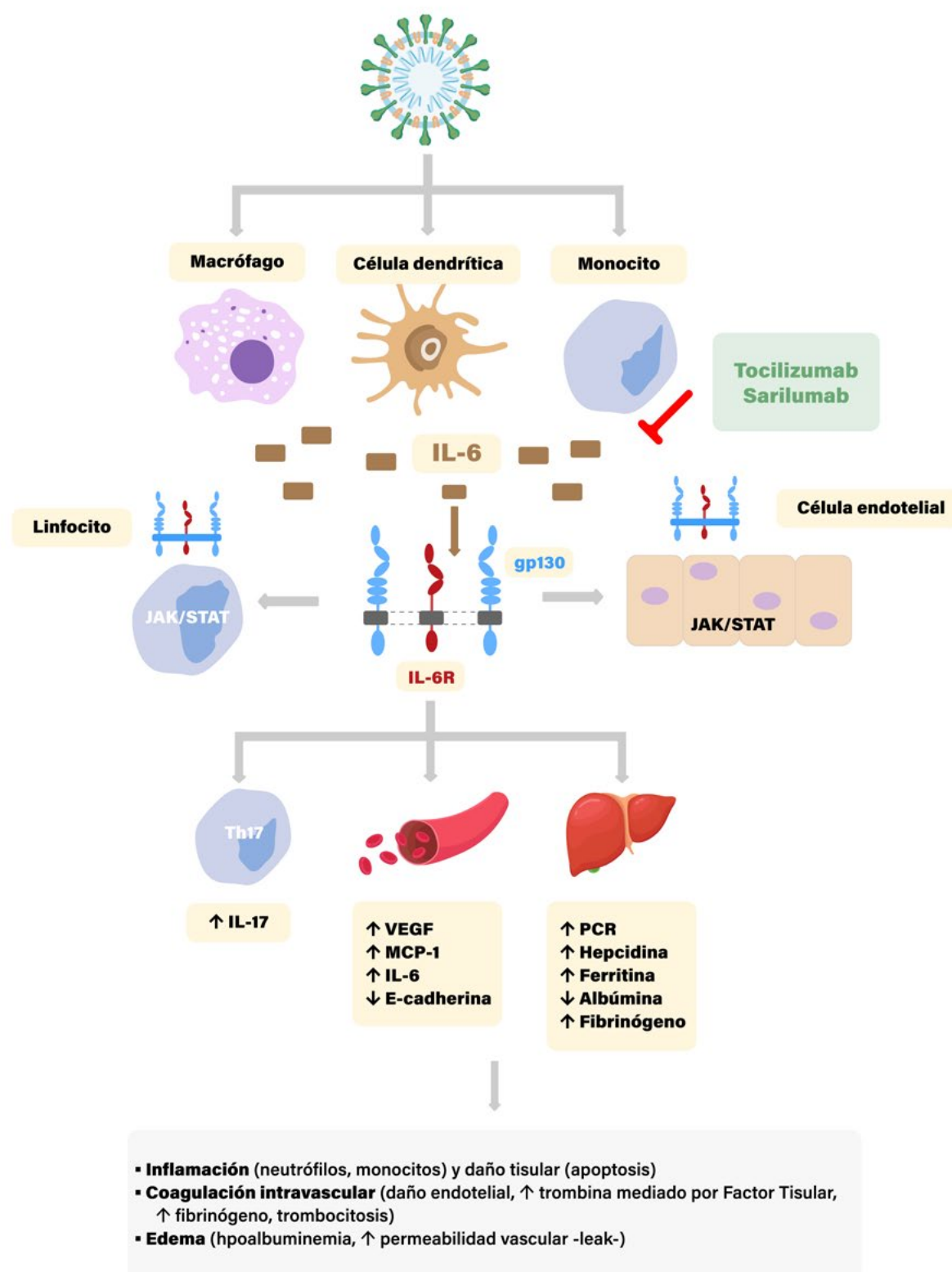


Figura 2: Tocilizumab y sarilumab. Actuación de los inhibidores de interleucina 6 en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y síndrome de liberación de citoquinas (IL-6). La IL-6 se une al receptor IL-6R y a la glicoproteína 130 (gp130) para formar un complejo hexamérico en diferentes tipo celulares, por ejemplo en linfocitos y en células endoteliales. Tanto el IL-6R unido a la membrana como el IL-6R soluble pueden ser parte del complejo hexamérico que activa la vías de señalización intracelular que involucran a JAK y la vía STAT, que se verían interferidas por los inhibidores de IL-6.

IL-6-R, receptor de interleucina 6; JAK, janus kinasa; STAT, signal transducer and activator of transcription; VEGF, vascular endothelial growth factor; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; hepcidina, hormona peptídica producida por el hígado, reguladora del metabolismo del hierro; cadherina-E, molécula de adhesión celular. Ilustradora: ER Gallardo.

Tabla 6 Anti-IL-6. Tocilizumab y sarilumab. Ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Estudio (ref.)	Diseño y pacientes	Resultados
Tocilizumab		
Stone JH (82) BACC Bay	Estudio aleatorizado doble ciego en 243 pacientes asignados a TE (HCQ, remdesivir) más una dosis de tocilizumab (TCZ) IV (8 mg/kg, n = 161) o de placebo (n = 81). Inclusión: fiebre > 38°C, necesidad de oxígeno suplementario para mantener SpO ₂ > 92%.	Tocilizumab no fue eficaz para prevenir la intubación o el exitus: el HR para intubación o exitus con TCZ comparado con placebo fue 0.83 (IC95% 0.38-1.81, P = 0.64) y el HR de agravamiento fue de 1.11 (IC95% 0.59-2.10, P = 0.73). En el día 14, el 18% de pacientes con TCZ y el 14.9% del grupo placebo habían empeorado. La mediana del tiempo de discontinuación del oxígeno suplementario fue de 5 días en TCZ y de 4.9 días en placebo (P = 0.69). En el día 14 el 24.6% de pacientes con TCZ y el 21.2% con placebo necesitaban todavía oxígeno suplementario. Se describió neutropenia en 22 pacientes con TCZ y 1 en placebo (P = 0.002) y desarrollo de infecciones en 13 (8.1%) vs 14 (17.1%), P = 0.03. La mediana desde el inicio de los síntomas a la aleatorización fue de 9.0 (6.0–13.0) días en el grupo TCZ y 10.0 (7.0–13.0) en el de placebo. Recibieron glucocorticoides 18 (11%) pacientes en el grupo TCZ y 5 (6%) en el de placebo; remdesivir 53 (33%) vs 24 (29%).
Perrone F (84) TOCIVID-19	Estudio multicéntrico retrospectivo de cohorte en 180 pacientes que recibieron TCZ IV (8 mg/kg, con una segunda dosis opcional a las 12 h) y TE (antirretrovirales, HCQ). Inclusión: SpO ₂ basal ≤ 93%, necesidad de oxigenoterapia o de soporte ventilatorio, invasivo o no.	Entre los 180 pacientes se registraron 67 exitus. Sobre una mortalidad esperable a 14 y 30 días del 20% y 35% respectivamente, la mortalidad con TCZ a 14 y 30 días fue, respectivamente, del 18.4% (CI97.5% 13.6–24.0, P = 0.52) y 22.4% (CI97.5% 17.2–28.3, P < 0.001). La edad avanzada afectó negativamente a la mortalidad y el uso de corticoides influyó positivamente. Tiempo desde inicio de síntomas no informado. No existieron efectos adversos reseñables o infecciones.
Veiga VC (77) TOCIBRAS	Estudio aleatorizado multicéntrico abierto que incluyó a pacientes en VM invasiva o no tratados con TE y TCZ IV (dosis única de 8 mg/kg, n = 65) vs TE (control, n = 64). TE = variado, incluyó ciclosporina, micofenolato y tacrólimus. Inclusión: necesidad de oxígeno suplementario para mantener SpO ₂ > 93% o en VM menos de 24 h; y al menos dos: dímero D > 1000 ng/mL, PCR > 50 mg/L, ferritina > 300 mcg/L, LDH > v.n.	El estudio se interrumpió después de incluir 129 pacientes por aumento de mortalidad en el día 15 en el grupo TCZ. Once pacientes (17%) en TCZ y 10 (16%) en el control estaban con VMI al inicio del estudio. En el día 15, 18/65 (28%) pacientes en TCZ y 13/64 (20%) del grupo control estaban con VMI o habían fallecido (OR 1.54, IC95% 0.66-3.66, P = 0.32). En el día 15 se habían registrado 11 (17%) exitus en el grupo TCZ y 2 (3%) en el grupo no expuesto (OR 6.42, IC95% 1.59-43.2). Efectos adversos en 29/67 (43%) pacientes del grupo TCZ y en 21/62 (34%) que no recibieron el fármaco; no se describen complicaciones infecciosas. Período de inicio de síntomas hasta tratamiento no referido. Recibieron corticoides 45 pacientes con TCZ y 47 del grupo no expuesto.

Tabla 6 Anti-IL-6. Tocilizumab y sarilumab. Ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Estudio (ref.)	Diseño y pacientes	Resultados
Tocilizumab		
Hermine O (78) CORIMUNO-TOCI-1	Estudio multicéntrico aleatorizado abierto en 130 pacientes no críticos asignados a TE y TCZ IV (8 mg/kg día 1, dosis adicional en el día 3 según decisión del clínico, n = 63) vs TE (no especificado: antibióticos, antivirales, corticoides; n = 67). Inclusión: necesidad de oxígeno > 3 L/min, puntuación World Health Organization 10-point Clinical Progression Scale (WHO-CPS) ≥ 5, sin necesidad de VM.	En el grupo TCZ, 12 pacientes tenían una puntuación WHO-CPS > 5 en el día 4 vs 19 en el grupo de TE (diferencia mediana de riesgo -9.0%; CrI90% -21.0-3.1). Sin embargo, en el día 14 los pacientes del grupo TCZ tuvieron menor necesidad de VMI o VM o menos exitus (objetivo combinado), 24% vs 36% (HR 0.58; CrI90% 0.33-1.00). En el día 28, en cambio, TCZ no mostró un efecto de disminución de riesgo de exitus: 7 pacientes habían fallecido en el grupo TCZ vs 8 en el grupo de TE (HR ajustado 0.92; IC95% 0.33-2.53). Efectos adversos graves se describieron en 20 (32%) pacientes en TCZ vs 29 (43%) en controles (P = 0.21). Infecciones: 2 en grupo TCZ y 14 en el control. Tiempo (mediana) de evolución de síntomas hasta ingreso en grupo TCZ 10 días (7-13).
Salvarani C (79) RCT-TCZ-COVID-19	Estudio aleatorizado abierto prospectivo multicéntrico en 123 pacientes que recibieron TE (HCQ, antivirales excepto remdesivir, azitromicina) y TCZ IV (precoz, dentro de las primeras 8 h, dos dosis de 8 mg/kg hasta máx. 800 mg separadas 12 h, n = 60) vs TE (pudieron recibir TCZ si deterioro clínico, n = 66). Inclusión: PaFi 200-300 con necesidad solo de oxigenoterapia convencional, T ^a > 38 °C, PCR > 10 mg/dL.	En 123 pacientes con intención de tratar, 17/60 (28,3%) del grupo TCZ y 17/63 (27.0%) en TE mostraron deterioro clínico en los primeros 14 días de la asignación (RR 1.05, IC95% 0.59-1.86). Dos pacientes en TCZ y uno en el control fallecieron antes del día 30, y 6 y 5 pacientes fueron intubados, respectivamente. El estudio fue interrumpido prematuramente por ausencia de beneficio de TCZ. Efectos adversos en el 23% en TCZ (infecciones 1,7%) y 11,1% en controles (infecciones 6,3%). Tiempo (mediana) de evolución de síntomas hasta hospitalización en grupo TCZ 7 días (4-11).
Salama C (80) EMPACTA	Estudio en 377 pacientes aleatorizados a recibir TE (remdesivir) más TCZ IV (1-2 dosis de 8 mg/kg, n = 249) o placebo (n = 128). Inclusión: SpO ₂ < 94% con necesidad solo de oxigenoterapia convencional.	Tocilizumab mostró reducción de la probabilidad de progresión del objetivo compuesto VM o exitus: el porcentaje acumulado de pacientes que necesitaron VM o que fallecieron en el día 28 fue del 12.0% (IC95% 8.5-16.9) en TCZ y 19.3% (IC95% 13.3-27.4) en el grupo placebo (HR de VM o exitus 0.56, IC95% 0.33-0.97, P = 0.04). El fracaso clínico valorado como tiempo hasta el evento fue favorable a TCZ (HR 0.55, IC95% 0.33-0.93), sin embargo no mejoró la supervivencia: en el día 28 habían fallecido 10.4% (TCZ) vs 8.6% (diferencia 2%, IC95% -5.2-7.8). Se describieron efectos adversos graves en 38/250 pacientes (15.2%) en TCZ y en 25/127 (19.7%) del grupo placebo; complicaciones infecciosas en 0 vs 4%. Mediana de síntomas hasta hospitalización 8 días. Recibieron corticoides un 80,3% (TCZ) y 87,5% (placebo).

Tabla 6 Anti-IL-6. Tocilizumab y sarilumab. Ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Estudio (ref.)	Diseño y pacientes	Resultados
Tocilizumab		
Gordon AC (92) REMAP-CAP	Estudio aleatorizado abierto multicéntrico que evaluó TE más TCZ o sarilumab en las primeras 24 h de ingreso en UCI: TCZ IV (8 mg/kg, n = 353), sarilumab IV (400 mg, n = 48), con un grupo control que recibió solo TE (control, n = 402). TE = remdesivir (38%).	La mediana de días libres de medidas de soporte vital fueron 10 (-1-16), 11 (0-16) y 0 (-1-15) para TCZ, sarilumab y controles, respectivamente. En comparación con el grupo control, la OR ajustada fue de 1.64 para TCZ y 1.76 para sarilumab (> 99.9% y 99.5% de probabilidad de superioridad, respectivamente, respecto al control). La mortalidad intrahospitalaria fue del 28.0% (98/350) en TCZ, 22.2% (10/45) en sarilumab y 35.8% (142/397) en el grupo control, con una OR de probabilidad de supervivencia intrahospitalaria respecto al control de 1.64 (CrI95% 1.14-2.35) para TCZ y de 2.01 (CrI95% 1.18-4.71) para sarilumab (99.6% y 99.5% de probabilidad de superioridad respecto al control, respectivamente). No se mencionan días de evolución de síntomas. Se describieron 9 efectos adversos graves con TCZ (infección bacteriana en 1 paciente, sangrado en 5, eventos cardíacos en 2, deterioro visual en 1), ninguno con sarilumab y 11 en el grupo control (sangrado en 4 y trombosis en 7 pacientes).
Rosas IO (81) COVACTA	Estudio aleatorizado doble ciego en 452 pacientes en TE asignados a recibir TCZ IV (8 mg/kg, n = 294) o placebo (n = 144). TE = lopinavir/ritonavir, remdesivir, HCQ. Inclusión: SpO ₂ ≤ 93% o PaFi < 300.	El estado clínico valorado por una escala ordinal de 7 categorías (1 = alta del hospital, 7 = exitus) en el día 28 no mejoró en los pacientes con TCZ respecto a placebo: 1.0 (1.0-1.0) vs 2.0 (1.0-4.0) (OR 1.19, IC95% 0.81-1.76, P = 0.36). No se observaron diferencias en la mortalidad en el día 28: TCZ (19.7%) vs placebo (19.4%) (diferencia 0.3%, IC95% -7.6-8.2, P = 0.94). La mediana hasta el alta fue 8 días menor con TCZ (20.0 y 28.0, P = 0.037; HR 1.35, IC95% 1.02-1.79) y la mediana de estancia en UCI fue 5.8 días menor (9.8 y 15.5, P = 0.045). Recibieron esteroides un 36.1% (TCZ) y 54.9% (control). Media (DE) de días de evolución de síntomas 12.1 (6.6) en TCZ y 11.4 (6.9) en controles. Efectos adversos graves se observaron en el 34.9% de 295 pacientes con TCZ y el 38.5% de 143 con placebo; infecciones en el 21.0% (TCZ) y 25.9% (control).
Horby PW (83) RECOVERY-TCZ	Estudio aleatorizado abierto, de la plataforma RECOVERY, en pacientes con insuficiencia respiratoria y elevación de PCR asignados a TE y TCZ IV (400, 600 o 800 mg, según peso, una o dos dosis, n = 2022) o TE (n = 2094). TE = < 10% recibieron HCQ, lopinavir/ritonavir y/o azitromicina.	De los 4116 pacientes, 562 (14%) recibían VMI, 1686 (41%) VMNI y 1868 (45%) oxígeno suplementario solamente. Globalmente 596/2022 (29%) en TCZ y 694/2094 (33%) en TE fallecieron al día 28 (RR 0.86, IC95% 0.77-0.96; P = 0.007). La reducción del riesgo de mortalidad en el grupo TCZ fue del 16% (en pacientes con oxígeno suplementario), 14% (VMNI) y 6% (VMI). El beneficio en la mortalidad se observó en los pacientes que recibían corticoides y fue independiente de los días de evolución de síntomas. Los pacientes asignados a TCZ tenían una probabilidad superior de alta del hospital en los primeros 28 días: 54% vs 47% (RR 1.22, IC95% 1.12-1.34; P < 0.0001). Entre los que no recibían VMI previamente a la aleatorización, los que recibieron TCZ presentaron una menor probabilidad del objetivo compuesto VMI o exitus: 33% vs 38% (RR 0.85, IC95% 0.78-0.93; P = 0.0005). Se describieron tres complicaciones infecciosas: otitis externa, bacteriemia por <i>S. aureus</i> y absceso pulmonar. Recibieron corticoides el 82% en ambos grupos. Días de evolución de síntomas 9 (TCZ) y 10 (TE).

Tabla 6 Anti-IL-6. Tocilizumab y sarilumab. Ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Estudio (ref.)	Diseño y pacientes	Resultados
Tocilizumab		
Zhao H (96)	Ensayo clínico multicéntrico de 26 pacientes que fueron aleatorizados a recibir 14 días de tratamiento combinado con favipiravir + TCZ IV (4–8 mg/kg, n = 14), favipiravir (n = 7) o TCZ (n = 5). TE no especificado. Inclusión: pacientes con elevación de IL-6.	La remisión del daño pulmonar valorado por TC en el día 14 de tratamiento fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento combinado comparado con el grupo que recibió favipiravir (HR 2.66, IC95% 1.08-6.53) y no hubo diferencias entre el grupo que recibió tratamiento combinado y el que recibió TCZ. Tiempo de evolución de síntomas no especificado. Se comunicaron 9 eventos adversos en el grupo de tratamiento combinado y 2 en el grupo de favipiravir y de TCZ, respectivamente, siendo el más frecuente la elevación de transaminasas.
Dastan F (97)	Estudio prospectivo no controlado en 42 pacientes tratados con dosis única de 400 mg de TCZ IV y TE (lopinavir/ritonavir). Inclusión: enfermedad grave = SpO ₂ < 90%, FR > 30 rpm, infiltrado bilateral progresivo; enfermedad crítica = necesidad de UCI o ausencia de mejoría tras 72 h.	De los 42 pacientes, 20 (48%) tenían una enfermedad grave y 22 (52%) crítica. Tras TCZ sólo 6 pacientes (14%) requirieron VMI. Además, 35 (83.33%) mostraron mejoría clínica. En el día 28 un total de 7 pacientes habían fallecido (6 críticos y 1 grave). Tiempo de evolución de síntomas hasta el tratamiento y seguridad de TCZ no evaluados.
Guaraldi G (95)	Estudio multicéntrico retrospectivo observacional de casos y controles en 544 pacientes de los que 179 recibieron TE y TCZ (8 mg/kg hasta máx. 800 mg IV, dos dosis separadas 12 h, o dos dosis simultáneas de 162 mg SC, n = 179) y 365 pacientes solo TE (HCQ, azitromicina, lopinavir/ritonavir o darunavir/cobicistat). Inclusión: FR > 30 rpm, SpO ₂ < 93%, infiltrados > 50% de extensión.	Tocilizumab se asoció con una reducción del riesgo de VMI o de exitus (HR ajustado 0.61, IC95% 0.40-0.92, P = 0.020). 24 (13%) pacientes tratados con TCZ presentaron infecciones vs 14 (4%) los no expuestos (P < 0.0001). Tiempo de inicio de síntomas no especificado.
Somers EC (94)	Estudio observacional retrospectivo de casos y controles en 154 pacientes en VMI, que recibieron TE y TCZ (n = 78) o solo TE (n = 76). TE = HCQ o remdesivir, según evolución del protocolo.	Tocilizumab se asoció a una reducción del 45% del riesgo de exitus (HR 0.55, IC95% 0.33-0.90) y a mejoría del estado clínico valorado por una escala ordinal de gravedad (OR 0.58, IC95% 0.36-0.94). Se observó un aumento de infecciones en el grupo TCZ (54% vs 26%, P < 0.001), sin diferencia en la mortalidad a 28 días entre infectados y no infectados que recibieron el fármaco (22% vs 15%, P = 0.42). Recibieron corticoides el 29% del grupo TCZ y el 20% del control (P = 0.160). Tiempo de evolución de síntomas no referido; el 47% recibió TCZ en las primeras 24 h y el 26% después de las primeras 48 h de ingreso en UCI.

Tabla 6 Anti-IL-6. Tocilizumab y sarilumab. Ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Estudio (ref.)	Diseño y pacientes	Resultados
Tocilizumab		
Potere N (85)	Estudio observacional retrospectivo de casos tratados con TE y TCZ 324 mg SC (n = 40) y controles (TE, n = 40). TE = HCQ, darunavir/cobicistat. Inclusión: área radiológica afecta pulmonar $\geq$ 20%, PCR $\geq$ 20 mg/dL, SpO ₂ < 90%.	Tocilizumab se asoció a una mejoría significativa de la oxigenación (PaO ₂ /FiO ₂) en el día 1 (+8%, IQR -9-+25, P = 0.005; en la comparación del grupo control P < 0.006) y en el día 3 (+25%, IQR +10-+52, P < 0.001 intragrupo y en comparación con grupo control), mientras que empeoró en el grupo de TE. TCZ se asoció a menor progresión, definida como requerimiento de VMI o exitus, respecto al TE: VMI 2 (5%) vs 12 (30%), P = 0.003; exitus 2 (5%) vs 11 (27.5%), P = 0.006. Se observó una complicación infecciosa con TCZ (2,5%, neumonía asociada a VMI) vs 3 (7,5%) en el grupo de TE. Mediana de días desde inicio de síntomas a hospitalización en grupo TCZ 5.0 (4.0-7.0). Recibieron corticoides 26 (65.0%) -TCZ- y 23 (57.5%) -controles-.
Colaneri M (89) SMACORE	Estudio observacional retrospectivo de casos y controles en 112 pacientes tratados con TCZ 8 mg/kg IV (máx. 800 mg), repetible a las 12 h en ausencia de efectos adversos, y 91 pacientes no expuestos al fármaco (grupo control). En ambos grupos, TE = HCQ, azitromicina y 6-MP 10 días.	Mediante propensity score se compararon 21 pacientes en cada grupo. Tocilizumab no influyó en la probabilidad de ingreso en UCI (OR 0.11, IC95% 0.00-3.38, P = 0.22) o de exitus en el día 7 (OR 0.78, IC95% 0.06-9.34, P = 0.84) comparado con el grupo de TE. Tiempo de evolución de síntomas no especificado. Efectos adversos e infecciones no referido.
Ip A (93)	Estudio retrospectivo observacional de cohorte multicéntrico en 547 pacientes de UCI que recibieron TE (HCQ, azitromicina) y TCZ IV (400 mg) vs TE (n = 413).	Se observó asociación entre TCZ y la probabilidad de supervivencia (HR 0.76, IC95% 0.57-1.00). No se observaron diferencias en el desarrollo de infecciones: bacteriemias (13% en TCZ y 11% en controles) o de neumonía (9% en TCZ y 6% en no expuestos).
Martínez-Sanz J (91)	Estudio observacional retrospectivo de casos y controles en 1229 pacientes de los que 261 recibieron TE (HCQ, azitromicina, lopinavir/ritonavir) más TCZ y 969 sólo TE.	Se registraron 61 exitus en el grupo de tratamiento y 120 en el control. TCZ se asoció en pacientes con PCR > 150 mg/L con una disminución del riesgo de exitus (HR ajustado 0.34, IC95% 0.16-0.72, P = 0.005) y de admisión en UCI (HR ajustado 0.39, IC95% 0.19-0.80, P = 0.011). El número de pacientes tratados con corticoides fue mayor en el grupo TCZ: 242 pacientes (93%) vs 340 (35%), P < 0.001. Tiempo de evolución de síntomas y efectos adversos no referido.
García EM (86)	Estudio observacional retrospectivo de casos y controles en 171 pacientes de los que 77 recibieron TE y TCZ IV (400 mg si $\leq$ 75 kg y 600 mg si superior, con posibilidad de recibir hasta 3 dosis con intervalos de 12 h) y 94 sólo TE (grupo control). TE = HCQ, lopinavir/ritonavir, azitromicina. Inclusión: protocolo local que sugiere TCZ si insuficiencia respiratoria progresiva, PCR $\geq$ 8 mg/dL o ferritina $\geq$ 800 ng/mL o linfocitos < 800 céls./mm ³ .	El grupo TCZ precisó menos ingresos en UCI (10.3% vs 27.6%, P = 0.005) y menor necesidad de VMI (0 vs 13.8%, P = 0.001), con un efecto protector cuando se estudió el riesgo relativo de ingreso en UCI o exitus (OR 0.03, CI 95% 0.007-0.1; P = 0.0001). Los pacientes del grupo TCZ recibieron más corticoides (50.6% vs 27.7%, P = 0.002). La media (DE) de días de síntomas hasta el ingreso fue de 6.5 (3.3) en el grupo de tratamiento y 5 (6.5) en el control. No se mencionan efectos adversos o infecciones.

Tabla 6 Anti-IL-6. Tocilizumab y sarilumab. Ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Estudio (ref.)	Diseño y pacientes	Resultados
Tocilizumab		
Ramaswamy M (87)	Estudio observacional retrospectivo de casos y controles en 86 pacientes en TE (no especificado) y TCZ IV (400 mg o bien 8 mg/kg hasta máx. 800 mg, n = 21) o solo en TE (n = 65).	Fallecieron 3/21 pacientes del grupo TCZ y 8/65 del grupo control. Se observó una reducción del riesgo de exitus del 75% en pacientes tratados con TCZ (HR 0.25; IC95% 0.07-0.90) en el modelo de Cox, que se confirmó en la comparación con el grupo control: reducción del 52.7% del riesgo de mortalidad intrahospitalaria (RR 0.472; IC95% 0.449-0.497). Tiempo de evolución de síntomas, efectos adversos y desarrollo de infecciones no referido.
Rossi B (98)	Estudio observacional retrospectivo de casos y controles en 246 pacientes de los que 106 recibieron una dosis de 400 mg IV de TCZ y 140 no estuvieron expuestos. TE = HCQ, azitromicina. Inclusión: SpO2 < 96% a pesar de oxígeno > 6 L/min; se excluyen pacientes de UCI o con VMI.	Globalmente, 105 (42.7%) pacientes requirieron VMI o fallecieron en el hospital (objetivo combinado), con 71 exitus (28.9%) en el seguimiento a 28 días. TCZ ejerció un efecto protector sobre el objetivo combinado respecto al grupo control: HR 0.49, IC95% 0.3–0.81, P = 0.005. No se especifica tiempo de evolución de síntomas, efectos adversos o infecciones. Recibieron corticoides 43 pacientes (40.6%) del grupo TCZ y 47 (33.6%) del control (P = 0.26).
Roumier M (90) TOCICOVID	Estudio observacional prospectivo de casos y controles en 96 pacientes con deterioro clínico y ≥ 5 días de evolución de síntomas, tratados con TE (azitromicina, betalactámicos) y TCZ IV (n = 49, dosis 8 mg/kg hasta máx. 800 mg, segunda dosis en las siguientes 24-72 h según criterio del médico responsable) o solo con TE (grupo control, n = 47). Inclusión: requerimiento de oxígeno > 6 L/min o para obtener SpO2 > 94% o aumento en la necesidad de oxígeno ≥ 3 L/min en las 12 h previas; PCR > 40 mg/L.	El tratamiento con TCZ se asoció a una disminución del riesgo de soporte ventilatorio en UCI (49% vs 89%, HR 0.39, IC95% 0.25-0.56, P < 0.001) pero no a mejoría de la supervivencia (HR 0.68, IC95% 0.31-1.748, P = 0.338). Entre los pacientes vivos en el día 28 (89%), aquellos tratados con TCZ precisaban menos oxígeno suplementario (82% vs 73.5%, HR 1.66, IC95% 1.17-2.37, P = 0.005) y suspendieron antes la oxigenoterapia (media 11 vs 16 días, P < 0.001). En el día 28, la proporción de altas hospitalarias fue superior en el grupo de TCZ (70% vs 40%, HR 1.82, IC95% 1.22-2.75, P = 0.003). La tasa de neutropenia fue superior al control (35% vs 0, P < 0.001), si bien en el grupo de TCZ fueron menos frecuentes las infecciones (22% vs 38%, P = 0.089), incluyendo la neumonía asociada a VMI (8% vs 26%, P = 0.022). Recibieron glucocorticoides el 16% (tocilizumab) vs 12% (control, P = 0.621). Media (DE) de evolución de síntomas hasta hospitalización 10 (3) días en TCZ vs 9 (4) en el grupo control.
Ahmed N (88)	Estudio observacional retrospectivo de casos y controles en 94 pacientes: 44 tratados con TE (HCQ, azitromicina) más TCZ (dosis y vía de administración no especificadas) y 50 con TE.	La puntuación HScore (síndrome hemofagocítico) fue superior en el grupo TCZ: 114 vs 92, P < 0.0001. La tasa de supervivencia fue menor en el grupo control: 48% vs 61.36% (P < 0.001). No se menciona tiempo de evolución de síntomas ni efectos adversos o infecciones.
Dravid A (99)	Estudio retrospectivo no controlado en 515 pacientes que recibieron TE, TCZ IV (8 mg/kg, máx. 800 mg, dos dosis con un intervalo de 12 h) y esteroides (dexametasona 6 mg/día o 6-MP 40 mg/12 h). TE = HCQ, lopinavir/ritonavir, remdesivir.	71 pacientes estaban previamente a TCZ en la UCI (GNAF, VMNI, VMI) y 171 ingresaron después del inicio de TCZ. Se describieron 135 exitus (26.2%), mientras 380 (73.8%) presentaron una evolución clínica favorable. Mediana de síntomas 9 días. Infecciones hospitalarias: neumonía (2.13%), sepsis (2.13%) e infecciones fúngicas (0.06 %).

Tabla 6 Anti-IL-6. Tocilizumab y sarilumab. Ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Estudio (ref.)	Diseño y pacientes	Resultados
Sarilumab		
Della-Torre E (100)	Estudio observacional de cohorte en 28 pacientes tratados con TE (HCQ, lopinavir/ritonavir, azitromicina) más sarilumab (400 mg IV) y 28 pacientes sólo con TE (control).	En el día 28 de seguimiento, el 61% de los pacientes con sarilumab presentaron mejoría clínica y uno (7%) falleció, resultados que no fueron significativamente diferentes en el grupo control: 64% mejoraron y 18% fueron exitus. Los pacientes con PaO ₂ /FiO ₂ basal > 100 y escasa afectación radiológica presentaron una buena respuesta. Al estudiar la mediana de tiempo a la mejoría clínica los pacientes con afectación radiológica (TC) < 17% mejoraron más rápidamente que el grupo control (sarilumab 10 días, TE 24 días; P = 0.01). Tiempo (mediana) desde inicio de síntomas a hospitalización 7 (6–10) días (similar a control). Uso de corticoides no se menciona. La tasa de infecciones (21%) y de tromboembolismo pulmonar (7%) fue similar en ambos grupos. Efectos adversos de sarilumab fueron neutropenia (14%) y elevación de transaminasas (14%).
Gremese E (101)	Estudio observacional no controlado en 53 pacientes (de ellos 14 ingresados en UCI -4 en VMI-) tratados con TE (HCQ, lopinavir/ritonavir o darunavir/ritonavir, azitromicina) y sarilumab (400 mg IV, con una dosis adicional a juicio del clínico).	El 66.7% recibió una sola administración. 39 pacientes (73.6%) se trataron en una planta de hospitalización, de los que 7 (17.9%) requirieron ingreso en UCI. Con una mediana de seguimiento de 19 días, un 89.7% de los pacientes mostraron mejoría significativa, el 70.6% fue dado de alta y un 85.7% de ellos no precisaron oxigenoterapia suplementaria. La mortalidad global fue del 5.75% Tiempo (mediana en días) desde inicio de síntomas a tratamiento con sarilumab: 11 (9-15) en planta hospitalización y 8 (3-11) en UCI. No se administraron corticoides. Efectos adversos de sarilumab: neutropenia (8), trombopenia (1), elevación de transaminasas (6), enfermedad tromboembólica venosa (3). No hubo infecciones.
Sinha P (102)	Estudio observacional en 255 pacientes en TE (HCQ, azitromicina, colchicina) y un anti-IL6 (sarilumab 200 mg SC, 1-2 dosis; tocilizumab 8 mg/kg IV, una dosis) con dos grupos: estadio IIB (requerimientos de oxígeno FiO ₂ ≤ 45%, n = 149) y III (FiO ₂ > 45%, n = 106).	Los pacientes tratados en estadio IIB tuvieron menor mortalidad (HR 0.24, IC95% 0.08–0.74). Globalmente, 218 (85.5%) fueron dados de alta, en mayor proporción los del grupo IIB (HR 1.43, IC95% 1.06–1.93) y tuvieron menor probabilidad de requerir intubación (HR 0.43, 95% CI 0.24–0.79). Se registraron infecciones bacterianas en 34/255 pacientes (13.3%), de los cuales fallecieron 4 (11.8%), si bien las infecciones no conllevaron un riesgo de mortalidad mayor (OR 1.09, IC95% 0.36–3.38). Tiempo desde inicio de síntomas, administración de corticoides y efectos adversos no mencionados.
Benucci M (103)	Serie de casos (n = 8) tratados con sarilumab IV (400 mg al ingreso y 200 mg 48 h y 96 h después) junto a TE (HCQ, azitromicina, darunavir, cobicistat).	Siete pacientes mejoraron la SpO ₂ /FiO ₂ y el patrón pulmonar ecográfico y los pacientes fueron dados de alta en los primeros 14 días con PCR de SARS-CoV-2 negativa. Un paciente falleció. Se observó una reducción progresiva de los niveles de amiloide sérico A y de proteína C reactiva. Tiempo desde inicio de síntomas, uso de corticoides, efectos adversos e infecciones no referido.
Montesarchio V (104)	Serie de casos (n = 15, de los que 8 estaban con VMI) tratados con sarilumab SC (400 mg; en tres pacientes dos dosis).	10 pacientes (67%) mejoraron sus síntomas con sarilumab y la PCR disminuyó; 5 pacientes fallecieron (todos en VMI al inicio de sarilumab). La respuesta fue mejor en pacientes con menores niveles basales de PCR y de IL-6. Tiempo desde inicio de síntomas, uso de corticoides e infecciones no mencionados. Efectos adversos: trombopenia en un paciente.

Fármacos anti-IL-1. Anakinra y canakinumab

Ya se ha señalado cómo en la infección por SARS-CoV-2 se han observado niveles elevados de numerosas citocinas proinflamatorias en sangre y en diversos tejidos, entre ellos en los alvéolos de pacientes con SDRA. Es probable que la infección por el coronavirus pueda activar el inflammasoma NLRP3 en los macrófagos alveolares, que llevaría al procesamiento y activación de la caspasa-1, enzima responsable de la maduración de pro-IL-1 y pro-IL-18. La IL-1 generada en los macrófagos alveolares podría desencadenar la liberación de otras citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-18, TNF-alfa, G-CSF y CCCL2, y otros efectos biológicos que se muestran en la Figura 3.

Anakinra es un antagonista recombinante humano del receptor de la IL-1 que neutraliza la actividad biológica de la IL-1 al inhibir por mecanismos competitivos su unión a su receptor. A su vez, canakinumab, un anticuerpo monoclonal humano IgGκ, se une con alta afinidad específicamente a la IL-1 y neutraliza su actividad biológica mediante el bloqueo de la interacción con los receptores IL-1, lo que permite prevenir la activación de genes que conducirían a la producción de mediadores inflamatorios. El uso de anakinra (anti-IL-1R) o de canakinumab (anti-IL-1) constituye, por

tanto, una opción terapéutica potencial para controlar la inflamación alveolar asociada a la infección por el SARS-CoV-2. Tienen farmacocinéticas diferentes, en particular porque anakinra tiene una vida media más corta (horas) que canakinumab (unas tres semanas), lo que (junto al coste del tratamiento) le situaría como tratamiento de elección en estos pacientes. Dado que son fármacos empleados en la enfermedad de Still, muy relacionada con el síndrome de activación macrófagica o linfohistiocitosis hemofagocítica, podrían ser especialmente útiles en la situación de infección asociada a la Covid-19 en la que la liberación de citoquinas conduce el desarrollo de un síndrome de activación macrófagica ¹⁰⁵.

En un ECA abierto en pacientes con insuficiencia respiratoria ligera-moderada anakinra no mejoró la mortalidad o la necesidad de ventilación mecánica en el día 14 ¹⁰⁶. La mayoría de estudios, sin embargo, han tenido un diseño observacional o se trata de series de casos sin grupo control. En estos estudios, en pacientes ingresados en plantas de hospitalización convencional, se ha descrito disminución de los ingresos en UCI y de la mortalidad en muchos de ellos ^{107, 110, 114, 116, 121}, pero no en otros ¹⁰⁸ (Tabla 7).

En enfermos con criterios de síndrome de tormenta de citoquinas o con linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria a neumonía por Covid-19 anakinra

ha mostrado un efecto favorable en la necesidad de ingreso en UCI, la extubación, la necesidad de tratamiento vasopresor en UCI, la puntuación HScore y la reducción de la mortalidad ^{109, 110}. En pacientes ingresados en UCI con VMI o bajo tratamiento ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) o con óxido nítrico se ha observado mejoría clínica, de la disfunción orgánica y de los marcadores inflamatorios ^{111, 112}, si bien otros autores no han observado disminución de la duración de la VMI o de la estancia en UCI ¹¹³. Como en el caso de tocilizumab, la asociación de anakinra a los corticoides parece ejercer un efecto sinérgico en la mejoría de la insuficiencia respiratoria y el pronóstico del paciente ^{114, 115}.

En la mayoría de los estudios revisados, anakinra no ha aumentado el riesgo de infecciones o la mortalidad por las mismas, a pesar de ser la neutropenia un efecto secundario frecuente de este fármaco ^{106, 107, 111, 114-116}.

La experiencia del uso de canakinumab en pacientes con neumonía por Covid-19 es escasa y no permite inferir conclusiones sobre su potencial indicación en estos pacientes, aunque un estudio observacional controlado ha señalado una disminución significativa de la mortalidad en el grupo de tratamiento, si bien estos pacientes recibieron corticoides en una proporción superior ¹¹⁷.

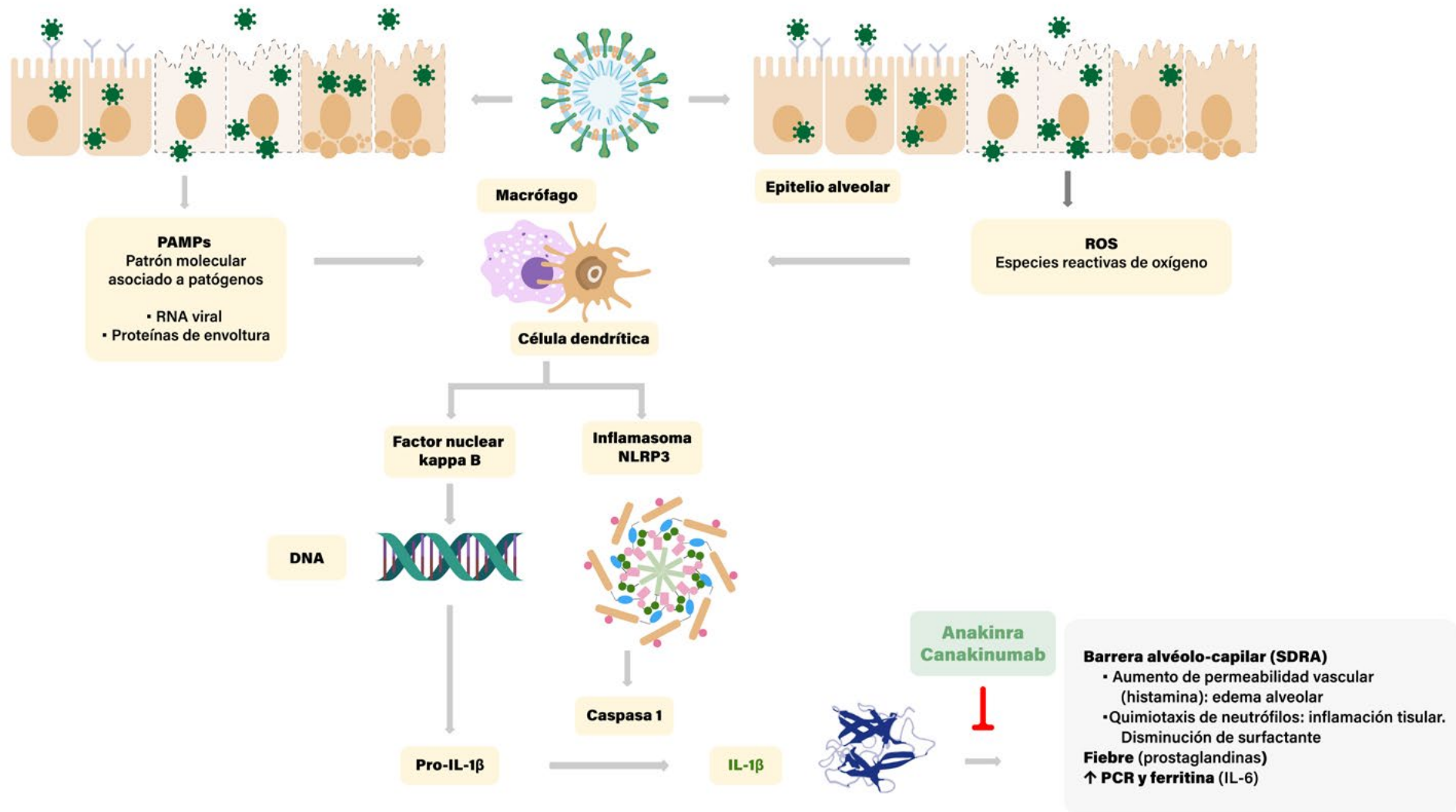


Figura 3: Anakinra y canakinumab en la infección por SARS-CoV-2. Se sugiere que la interleucina 1 (IL-1) es una diana central en el control del síndrome inflamatorio generado en la barrera alvéolo-capilar durante la infección por el coronavirus. En la figura se muestra la activación del inflamasoma NLRP3 atribuida al coronavirus a través de PAMPs y de ROS que se generan a partir de la infección viral y la lisis celular de los neumocitos II, lo que conduciría a la estimulación de las células del sistema inmune innato a través de los receptores de membrana Toll-like (TLRs), con la posterior activación de factores de transcripción proinflamatorios como el factor nuclear kappa B (NF- κ B), que facilitaría la síntesis de IL-1. Ilustradora: ER Gallardo.

Tabla 7 Anti-IL-1. Anakinra y canakinumab. Ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Estudio (ref.)	Diseño y pacientes	Resultados
Anakinra		
CORIMUNO-19 Collaborative group (106) CORIMUNO-ANA-1	Estudio multicéntrico aleatorizado, abierto, en pacientes con insuficiencia respiratoria leve-moderada asignados a TE (azitromicina) más anakinra (ANK) IV (200 mg/12 h días 1–3, 100 mg/12 h el día 4 y 100 mg/24 h el día 5, n = 59) vs TE (n = 55). Inclusión: necesidad de al menos 3 L/min de oxígeno pero no VM, WHO Clinical Progression Scale (WHO-CPS) $\geq$ 5 y PCR > 25 mg/L.	En el grupo ANK, 21/59 (36%) pacientes tenían una puntuación WHO-CPS > 5 en el día 4 vs 21/55 (38%) en el grupo control (diferencia –2.5%, 90% credible interval –CrI– –17.1-12.0). En el día 14, 28 (47%) pacientes en ANK y 28 (51%) en el control necesitaron VM o habían fallecido (HR 0.97, CrI 0.62-1.52). La mortalidad en el día 90 fue del 27% en ambos grupos. Mediana de síntomas hasta tratamiento 10 días (8–13). Efectos adversos serios en 27 (46%) –ANK- y 21 (38%) –control- (P = 0.45). Infecciones bacterianas y fúngicas en 11 pacientes (ANK) vs 4 (control), P = 0.099. Recibió corticoides el 12% de pacientes en el grupo ANK y el 15% en el control.
Langer A (109)	Estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con síndrome de liberación de citoquinas (SLC) tratados con ANK SC (al menos 5 días independiente de la dosis, o al menos un día con 100 mg/6 h, n = 41) o tocilizumab IV (1-4 dosis de 8 mg/kg, máx. 800 mg; n = 52). TE = no especificado. Criterios usados para la definición de SLC = ferritina > 2000 ng/mL, PCR > 70 mg/L, dímero D > 1000 ng/mL, triglicéridos > 265 mg/dL, GOT > 59 U/L, LDH > 300 UI/L, linfopenia < 800 céls./mCL, neutrofilia > 8000 céls./mCL.	Tras tocilizumab, 50 (96.2%) pacientes fueron intubados, de los que solo 7 (13.5%) habían recibido esteroides. Con ANK, 23 (56.1%) fueron intubados y todos habían recibido corticoides. Con ANK fallecieron menos pacientes (9, 22%) y más fueron extubados o no precisaron intubación (26, 63.4%) comparado con tocilizumab (exitus 24, 46.2%; extubados o no intubados 22, 42.3%). Los pacientes que fallecieron presentaron más frecuentemente sepsis y fallo respiratorio y reunían criterios de SLC durante más tiempo (media = 3 días) comparado con aquellos extubados o nunca intubados (1 día). Tras analizar la severidad de la enfermedad (propensity score) las diferencias entre ambos fármacos no fueron significativas (HR 0.46, IC95% 0.18–1.20, P = 0.11). Tiempo de síntomas hasta primera dosis (mediana, días): ANK 13.0 (10.0-18.0) y tocilizumab 14.0 (9.5-17.0). No se mencionan efectos adversos o infecciones.
Bozzi G (114)	Estudio observacional prospectivo de casos y controles en 120 pacientes, un tercio con ventilación mecánica. De los 120 pacientes, 65 recibieron TE (HCQ, lopinavir/ritonavir), ANK SC (200 mg/8 h 3 días, 100 mg/8 h hasta el día 14) y 6-MP (1 mg/kg 5 días y reducción de dosis progresiva hasta el día 14) y 55 eran controles pertenecientes a una serie histórica en TE. Inclusión: ferritina $\geq$ 1000 ng/mL y/o PCR > 10 mg/dL; necesidad de oxigenoterapia, VMNI o VMI.	La mortalidad a 28 días fue del 13.9% en tratados con ANK/6-MP vs 35.6% en el grupo control, con una reducción del riesgo ajustado de exitus en los pacientes tratados (HR 0.18, IC95% 0.07-0.50, P = 0.001). Tiempo de síntomas hasta la hospitalización no referido. Los pacientes del grupo ANK/6-MP recibieron menos antivirales y más anticoagulación. Efectos adversos: no se describen. Se observaron bacteriemias en 9 pacientes (13.8%) del grupo ANK/6-MP vs 4 (7.3%) en el control (P = 0.23).

Tabla 7 Anti-IL-1. Anakinra y canakinumab. Ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Estudio (ref.)	Diseño y pacientes	Resultados
Anakinra		
Cavalli G (116)	Estudio retrospectivo de casos y controles en pacientes con SDRA moderado-severo tratados con TE (HCQ, lopinavir-ritonavir) y ANK SC en dosis baja (ANK 100 mg/12 h, n = 7) o alta (5 mg/kg/12 h seguido de 100 mg/12 h, n = 29), número de días según evolución, vs un grupo control histórico (TE, n = 16). Inclusión: PaO ₂ /FiO ₂ < 200 e hiperinflamación (PCR ≥ 100 mg/L y/o ferritina ≥ 900 ng/mL).	En el día 21 el grupo ANK mostró mejoría de la función respiratoria en 21/29 pacientes (72%), 5 (17%) necesitaron ventilación mecánica (VM) y 3 (10%) fallecieron. En el grupo control, 8/16 (50%) mostraron mejoría respiratoria, 1 (6%) requirió VM y 7 (44%) fallecieron. En el día 21 la supervivencia fue del 90% en el grupo ANK y 56% en el grupo control (P = 0.009), con una supervivencia libre de VM del 72% (ANK) vs 50% (P = 0.15). No se describe tiempo de síntomas hasta hospitalización ni efectos adversos. Los pacientes en ANK no recibieron glucocorticoides. Se describió bacteriemia en 4/29 (14%) pacientes tratados con ANK y en 2/16 (13%) en el grupo control.
Boriel R (108)	Estudio observacional de casos y controles que comparó 108 pacientes (70 tratados con TE y corticoides, 6-MP 120 mg/24 h 3 días, y el resto fueron tratados 5 días con 6-MP a igual dosis más ANK 100 mg/24 h SC) y un grupo control de 63 pacientes con TE. TE = HCQ, azitromicina, ritonavir/lopinavir, ivermectina. Inclusión: > 5 días de evolución, PCR > 50 mg/L y necesidad de oxígeno 3–5 L/min (corticoides) o ≥ 6 L/min (corticoides y ANK).	La mortalidad fue del 20.4% en el grupo de tratamiento vs 30.2% en el control (P = 0.15), con un 30% de disminución del riesgo relativo de mortalidad en el día 15 y un número de 10 pacientes tratados para evitar un exitus. Tiempo (mediana) de síntomas hasta hospitalización 7 días. Los pacientes del grupo control recibieron más ivermectina. Efectos adversos: hiperglucemia. Infecciones por Pseudomonas aeruginosa (neumonía) y aspergilosis invasiva en una paciente ingresado en UCI y un caso de varicela-zoster.
Kooistra EJ (113)	Estudio observacional prospectivo de casos y controles en 21 pacientes en ventilación mecánica tratados con TE y ANK IV (300 mg seguido de 100 mg/6 h) frente a un grupo de TE (n = 39). TE = HCQ, remdesivir. Inclusión: hiperinflamación (fiebre elevada persistente, hiperferritinemia, disfunción progresiva de órganos).	No se observaron diferencias en la duración de la VMI o de la estancia en UCI entre grupos, aunque el descenso de los parámetros temperatura (P = 0.03), ferritina (P = 0.003) y procalcitonina (P = 0.001) fue más pronunciado en el grupo tratado con ANK. Tiempo de síntomas hasta ingreso en UCI: 13 días (rango 9–14) en ANK y 10 (7–15) en grupo control. Recibieron corticoides el 5% en el grupo ANK y 26% en el control. Se observaron infecciones en 7 pacientes (33%) en el grupo ANK y 9 (23%) en el control (P = 0.54).
Balkhair A (115)	Estudio observacional de casos y controles que comparó 45 pacientes tratados con ANK SC (100 mg/12 h 3 días seguido de 100 mg/24 h 7 días) y TE (azitromicina, ceftriaxona o piperacilina/tazobactam, oseltamivir) frente a una serie histórica de 24 pacientes con TE. Inclusión: FR > 30 rpm, SpO ₂ < 90% (basal), SpO ₂ ≤ 93% (oxígeno ≥ 6 L/min) o SDRA.	En el grupo ANK 14 pacientes (31%) necesitaron VMI vs 18 (75%) en el control (P < 0.001), con una mortalidad intrahospitalaria de 13 (29%) vs 11 (46%) (P = 0.082). La oxigenoterapia al alta pudo ser retirada en 25 (63%) vs 6 (27%) pacientes (P = 0.008), con una mejoría significativa de los parámetros inflamatorios a favor de ANK. Tiempo (mediana) de síntomas hasta hospitalización 10 (7–12) días en ANK y 7 (4–10) en el control (P = 0.009). Recibieron corticoides 25 pacientes (56%) del grupo ANK y 16 (67%) en el control (P = 0.371). Neutropenia (7%), trombopenia (5%) y elevación transitoria de transaminasas (14%) en el grupo ANK. Bacteriemia en 11% (ANK) vs 18% (control) (P = 0.461).

Tabla 7 Anti-IL-1. Anakinra y canakinumab. Ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Estudio (ref.)	Diseño y pacientes	Resultados
Anakinra		
Iglesias E (118)	Estudio de casos y controles retrospectivo en 9 pacientes que recibieron 6-MP (dosis no especificada), ANK SC (100 mg/6 h) y TE. Se comparó con un grupo control de 18 pacientes tratados con 6-MP y tocilizumab IV (una dosis de 600 mg si peso > 75 kg o 400 mg si < 75 kg). TE = HCQ, azitromicina, interferón. Inclusión: PaO ₂ /FiO ₂ < 300; ANK: hiperinflamación = ferritina > 1000 ng/mL y/ o dímero D > 1,5 mcg/mL e IL-6 < 40 pg/mL. Tocilizumab si IL-6 > 40 pg/mL.	En el día 7 de tratamiento el cociente PaO ₂ /FiO ₂ mejoró significativamente en ambos grupos, con una reducción significativa de los niveles de ferritina (P = 0.046), PCR (P = 0.043) e IL-6 (P = 0.043) en el grupo ANK y solo de PCR en el grupo tocilizumab (P = 0.001). La mortalidad fue similar en ambos grupos (11%). No se registraron efectos adversos graves o infecciones oportunistas. Días de síntomas hasta tratamiento, rango 10-24 días. Recibió interferón el 50% de pacientes en tocilizumab y ninguno del grupo ANK.
Huet T (107)	Estudio observacional de casos y controles en 52 pacientes tratados con TE y ANK SC (100 mg/12 h 3 días seguido de 100 mg/24 h 7 días) y 44 pacientes de un grupo control histórico que recibió TE. TE = HCQ, azitromicina, ceftriaxona. Inclusión: SpO ₂ ≤ 93% con oxígeno ≥ 6 L/min o agravamiento de insuficiencia respiratoria.	El objetivo combinado de admisión en UCI para VMI o exitus ocurrió en 13 (25%) pacientes en el grupo ANK y en 32 (73%) en el grupo control histórico (HR 0.22, IC95% 0.11-0.41, P < 0.0001). Media (DE) de días de síntomas hasta tratamiento 8.4 (4.3) vs 6.2 (3.6), P = 0.0088. Recibieron glucocorticoides el 4% de pacientes en el grupo ANK. Aumento de transaminasas en 7 (13%) (ANK) y 4 (9%) (grupo histórico). No se observaron complicaciones infecciosas.
Erden A (119)	Serie de casos (n = 9) tratados con TE y ANK SC (100 mg/12 h días 1-3 seguido de 100 mg/24 h días 4-14). TE = no se especifica. Inclusión: necesidad de oxígeno suplementario ≤ 6 L/min, PCR ≥ 50 mg/L.	Un paciente requirió UCI y los 8 restantes se encontraban sin fiebre al tercer día y con buena evolución clínica, analítica y gasométrica, con estabilidad de las lesiones radiológicas entre los días 5 y 8. Tiempo de síntomas hasta hospitalización no referido. Efectos adversos: elevación transitoria de transaminasas. No se especifica uso de glucocorticoides ni desarrollo de infecciones.
Aouba A (120)	Serie de casos (n = 8) tratados con sarilumab IV (400 mg al ingreso y 200 mg 48 h y 96 h después) junto a TE (HCQ, azitromicina, darunavir, cobicistat).	Siete pacientes mejoraron la SpO ₂ /FiO ₂ y el patrón pulmonar ecográfico y los pacientes fueron dados de alta en los primeros 14 días con PCR de SARS-CoV-2 negativa. Un paciente falleció. Se observó una reducción progresiva de los niveles de amiloide sérico A y de proteína C reactiva. Tiempo desde inicio de síntomas, uso de corticoides, efectos adversos e infecciones no referido.
Clark K (111)	Serie de casos (n = 4) de pacientes con ventilación mecánica, ferritina > 4000 mcg/L y sobreinfecciones bacterianas tratados con ANK IV (200-400 mg/24 h).	Todos los pacientes mostraron mejoría clínica con reducción del soporte ventilatorio e inotrópico y mejoría de los marcadores de inflamación.

Continuación

Tabla 7 Anti-IL-1. Anakinra y canakinumab. Ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Estudio (ref.)	Diseño y pacientes	Resultados
Anakinra		
Kaplanski G (112)	Serie de casos (n = 11) de pacientes con neumonía con ECMO y/u óxido nítrico, PCR > 100 mg/mL, ferritinemia > 1000 mcg/L y TE con HCQ y/o azitromicina. Recibieron ANK IV (300 mg/día 11 días y disminución progresiva hasta el día 14) asociado a ruxolitinib (5 mg/12 h hasta el día 28).	Se observó mejoría de la compliance, de la disfunción orgánica y de los marcadores inflamatorios. Todos los pacientes se encontraban vivos y extubados en el día 28. Como efectos adversos elevación transitoria de transaminasas atribuida a ruxolitinib y 8 infecciones nosocomiales en 4 pacientes (neumonía asociada a VM, bacteremia, celulitis, estomatitis herpética). Media (DE) de síntomas hasta tratamiento 18 (6) días. No se menciona tratamiento con glucocorticoides.
Pontali E (121)	Serie de casos (n = 5) tratados con ANK IV (100 mg/8 h 24-48 h y descenso de dosis según evolución clínica) más TE (HCQ, azitromicina). Inclusión: neumonía moderada o severa (sin definición).	Mejoría de los datos de inflamación sistémica, de los signos radiológicos (TC) y de los parámetros respiratorios, con disminución de la intensidad del soporte respiratorio. Todos los pacientes fueron dados de alta 6-13 días tras el inicio de ANK. Tiempo de síntomas hasta hospitalización no referido. Un paciente recibió glucocorticoides. No se observaron efectos adversos ni infecciones.
Navarro-Millán I (122)	Serie retrospectiva de 11 casos tratados con TE y ANK SC (100 mg/6 h y reducción gradual según evolución, hasta 19 días). TE = no se especifica. Inclusión: insuficiencia respiratoria severa sin criterios de UCI, fiebre y ferritina > 1000 ng/ml.	Siete pacientes que iniciaron ANK precozmente (≤ 36 h del inicio de la insuficiencia respiratoria) no requirieron VMI y fueron dados de alta. Cuatro pacientes que comenzaron > 4 días precisaron VMI; de ellos, 3 fueron extubados y uno falleció. Los tres pacientes que no recibieron ANK precisaron VMI, de los que dos pudieron ser extubados. Tiempo de síntomas hasta hospitalización no referido. Recibieron glucocorticoides 8 pacientes. Efectos adversos leves (elevación de transaminasas, neutropenia); infecciones en 5 pacientes.
Dimopoulos G (110)	Serie de casos de 8 pacientes con linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) secundaria a neumonía por Covid-19 tratados con ANK IV (200 mg/8 h 7 días). TE = HCQ, azitromicina.	Comparado con series históricas de LHH, los pacientes con ANK precisaron menos tratamiento vasopresor en UCI, mejoraron significativamente la función respiratoria y disminuyó el HScore (puntuación del síndrome hemofagocítico), falleciendo 3 pacientes. No se describe tiempo hasta tratamiento, efectos adversos o infecciones. Tres pacientes recibieron glucocorticoides.

Tabla 7 Anti-IL-1. Anakinra y canakinumab. Ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Estudio (ref.)	Diseño y pacientes	Resultados
Canakinumab		
Landi L (123)	Estudio observacional de cohorte prospectivo en 88 pacientes tratados con TE (HCQ, darunavir/ritonavir) y canakinumab (CK) SC (300 mg).	El cociente PaO ₂ /FiO ₂ aumentó desde el nivel basal (mediana) de 160 (rango 53-409, IQR 122-210) a 237 (72-533, IQR 158-331) en el día 7 del tratamiento con CK (P < 0.0001), con una mejoría en la necesidad de soporte de oxígeno suplementario en el 61.4% de los casos. En el día 7, el 58% de los pacientes habían sido dados de alta. Se observó una mejoría significativa del recuento de linfocitos y de la PCR. La supervivencia global a los 30 días fue del 79.5% (IC95% 68.7-90.3), con una mortalidad del 13.6% (12 pacientes). Recibieron dosis elevadas de esteroides 76 (86.4%) pacientes y tocilizumab 8 (9.1% -de los que un paciente falleció-). Tiempo de evolución de síntomas hasta el tratamiento no especificado. Se describieron infecciones urinarias relacionadas con sonda vesical (6 pacientes), neumonía bacteriana (1), empiema (1), anemia hemolítica (1) y trombocitopenia (1).
Generali D (117)	Estudio prospectivo de casos tratados con TE (HCQ, antivirales) y CK SC (150 mg días 1 y 7, n = 33) y controles con TE (n = 15).	En el día 21 el porcentaje de altas fue del 63% en CK y 0 en los controles (mediana 14 vs 26 días, P < 0.001), con una mejoría significativa de las necesidades de oxígeno o de ventilación mecánica (P < 0.001). Los pacientes con CK experimentaron un aumento significativo del cociente PaO ₂ /FiO ₂ (P < 0.001) y una mejoría en la evolución radiológica por TC (P = 0.01) y de los marcadores inflamatorios. La supervivencia a 60 días fue del 90.0% (IC95% 71.9-96.7) en CK vs 73.3% (IC95% 43.6-89.1) en el grupo control. Recibieron corticoides 21 (63.6%) pacientes en grupo CK y 4 (26,6%) en el control. Tiempo de evolución de síntomas hasta tratamiento no especificado. No se observaron efectos adversos graves asociados a CK; tasa de infecciones no especificada.

Inhibidores de JAK. Baricitinib y ruxolitinib

Las proteínas cinasas Janus (JAK) son un subgrupo de tirosín-kinasas de tipo citoplasmático esenciales en la iniciación de las vías de señalización activadas por citocinas y que están relacionadas con la fosforilación y activación de las proteínas transductoras de señal y activadoras de la transcripción (STAT). Las proteínas STAT activadas controlan la expresión de las dianas nucleares en los genes e inducen la transcripción de genes proinflamatorios. Señalizan unas 40 citocinas y factores de crecimiento diferentes. Existen cuatro tipos de JAK: Janus cinasa 1, 2 y 3 (JAK 1, JAK 2 y JAK 3) y TK 2 (Tyk 2). Las JAK actúan en parejas en la porción intracitoplasmática del receptor de la citocina; cada pareja puede ser activada por varias citocinas y a su vez activar a diferentes proteínas STAT (existen hasta 6 tipos) ¹²⁴.

Baricitinib está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide y la dermatitis atópica. Se absorbe rápidamente después de su administración oral, con picos plasmáticos a los 60 minutos y una biodisponibilidad del 80% ¹²⁵. Ruxolitinib está indicado en el tratamiento de la mielofibrosis y la policitemia vera, siendo también una opción terapéutica en la enfermedad injerto contra huésped refractaria a esteroides tras el trasplante alógeno de médula ósea y en la linfocitosis hemofagocítica. Se absorbe rápidamente por vía oral, con un tiempo para alcanzar la concentración máxima inferior a 2 horas ^{126, 127}.

Baricitinib y ruxolitinib inhiben de modo predominante a JAK1 y JAK2. La JAK 1 se asocia a receptores de interferón, IL-6 e IL-10 y a aquellos que contengan

la cadena común gamma (γ). La JAK 2 se asocia sobre todo a receptores hematopoyéticos, pero también a las IL-12 e IL-23 ¹²⁴. Como resultado, estos fármacos inhiben la síntesis de diversas citoquinas (IL-2, IL-6, IL-12, IL-23), del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos y del IFN- γ . A través de estos mecanismos podrían reducir los niveles de IL-6 y actuar sobre la fase inflamatoria de la neumonía por Covid-19. Además, se ha señalado que baricitinib es capaz de interferir en el proceso de endocitosis del SARS-CoV-2 al inhibir la proteína quinasa 1 asociada a AP2 (adaptor protein complex 2), AAK1, y la quinasa asociada a la ciclina G, ambas reguladoras de la endocitosis mediada por clatrina, a través de la cual entran en la célula la mayoría de los virus. En sentido opuesto, baricitinib regula la inmunidad innata bloqueando la señal del IFN de tipo I, lo que podría tener una influencia negativa en la respuesta antivírica mediada por interferón ^{128, 129} (Figuras 4 y 5).

Existen ciertos condicionantes que podrían limitar, al menos desde el punto de vista teórico, el uso de inhibidores de JAK en la infección asociada a la Covid-19. El momento en el que se inicia su administración puede ser importante para evitar el efecto sobre el INF, que a partir de la segunda semana de la infección parece tener una menor importancia como mecanismo antiviral endógeno. Por otro lado, baricitinib puede inhibir la señalización de los mediadores de la restauración inmune IL-2 e IL-7, lo que podría hacer a los pacientes más vulnerables a las infecciones nosocomiales. Por último, el sistema de la coagulación está estrechamente relacionado con la inflamación a

través del sistema inmunológico innato, y los pacientes con Covid-19 tienen una mayor tendencia a la inmutrombosis; previamente se había señalado una mayor incidencia de enfermedad tromboembólica en los pacientes con artritis reumatoide tratados con el fármaco, motivo por el que la FDA aprobó la dosis de baricitinib de 2 mg pero no la de 4 mg, si bien esta última es la dosis utilizada en los estudios realizados en pacientes con infección por SARS-CoV-2 ^{128, 129}.

En dos estudios retrospectivos se había observado reducción de la necesidad de ingreso en UCI y/o de mortalidad intrahospitalaria ^{130, 131} (Tabla 8). Sin embargo, en el único ECA publicado sobre baricitinib, doble ciego, los pacientes en tratamiento con el inhibidor de JAK asociado a remdesivir obtuvieron beneficio respecto al antiviral más placebo en términos de tiempo hasta la recuperación y de modo particular en la probabilidad de mejoría en el día 15, especialmente en aquellos pacientes con mayores necesidades de apoyo respiratorio, si bien no se observaron diferencias en la mortalidad ¹³². Los corticoides parecen ejercer un efecto aditivo al administrarlos junto a baricitinib en la mejoría de la insuficiencia respiratoria y en la necesidad de aporte de oxígeno suplementario en el momento del alta hospitalaria ¹³³. En los estudios mencionados se han descrito escasos efectos adversos, con una baja proporción de infecciones bacterianas y fúngicas no complicadas ^{131, 133, 134}.

La experiencia con ruxolitinib es escasa y no permite extraer conclusiones sobre su indicación en pacientes con infección asociada a la Covid-19 (Tabla 8).

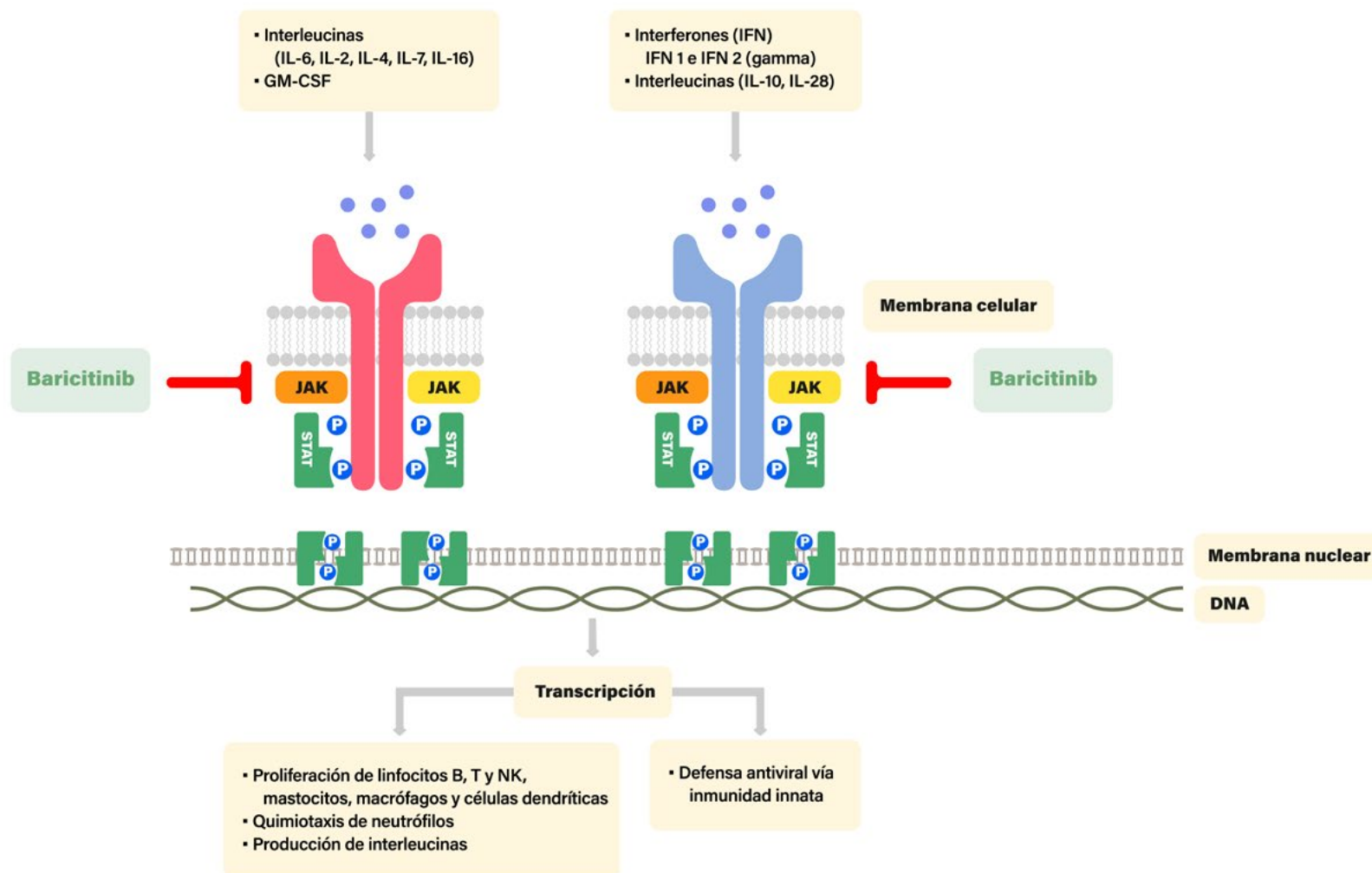


Figura 4: Baricitinib en la infección por SARS-CoV-2. Las proteínas cinasas Janus (JAK) son esenciales en la iniciación de las vías de señalización activadas por citocinas a través de la fosforilación y activación de las proteínas transductoras de señal y activadoras de la transcripción (STAT), que señalizan numerosas citoquinas. Baricitinib es un inhibidor de JAK 1 y JAK 2 y su efecto teórico en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 se muestra en la figura: por un lado actuaría de modo favorable frente al estado hiperinflamatorio mediante la inhibición de la proliferación de linfocitos, de la quimiotaxis de neutrófilos y de la producción de interleucinas (entre ellas la IL-6) y por otro podría interferir negativamente en la defensa antiviral mediada por la inmunidad innata (interferón) del hospedador. Ilustradora: ER Gallardo.

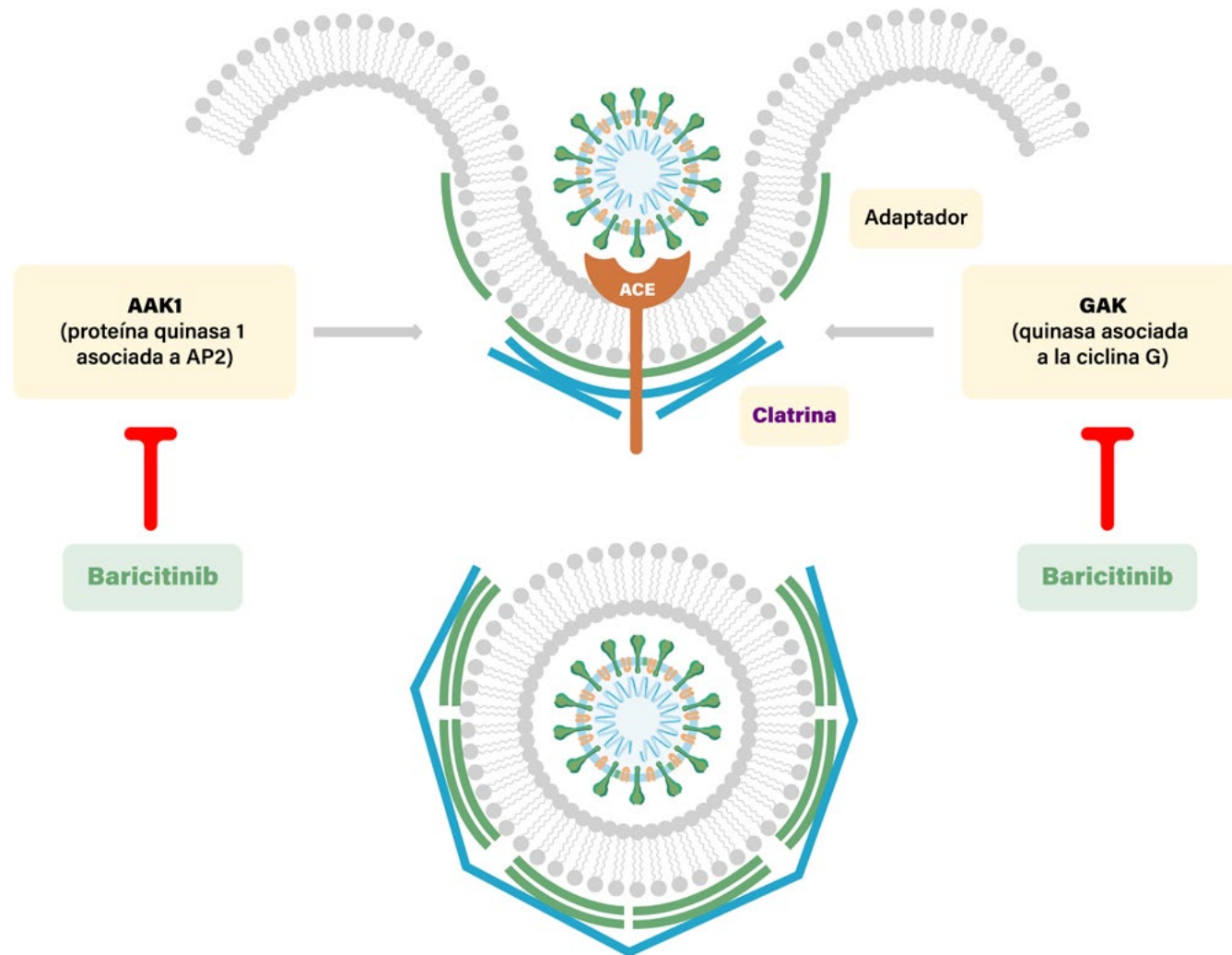


Figura 5: Baricitinib e inhibición de la endocitosis viral mediada por clatrina. La clatrina es una proteína citosólica activada por las enzimas AAK1 y GAK, que a su vez son inhibidas por baricitinib. Clatrina está formada por tres cadenas pesadas y tres cadenas ligeras que constituyen el trisquelión. Los trisqueliones unidos a la membrana conforman una caja poliédrica que provoca la invaginación de la membrana y permite introducir “material” extracelular dentro de la célula (endocitosis) (modificado de Jorgensen S, et al ref. 125). Ilustradora: ER Gallardo.

Tabla 8. Baricitinib y ruxolitinib. Ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Estudio (ref.)	Diseño y pacientes	Resultados
Baricitinib		
Kalil AC (135)	Estudio aleatorizado doble ciego multicéntrico que evaluó remdesivir IV (200 mg día 1 y 100 mg/24 h hasta día 10, alta o exitus) asociado a baricitinib (BCT) (4 mg/24 h hasta 14 días; 2 mg si FG < 60 ml/min) (n = 515) o a placebo (n = 518). TE = no especificado.	Los pacientes en BCT tuvieron un tiempo de recuperación de 7 días vs 8 en el grupo placebo (P = 0.03) y una probabilidad un 30% superior de mejoría del estado clínico en el día 15 (OR 1.3, IC95% 1.0-1.6). Los pacientes con oxígeno de alto flujo o con VMNI tuvieron un tiempo de recuperación de 10 días (BCT) vs 18 días (placebo) (HR 1.51, IC95% 1.10-2.08). La mortalidad en el día 28 fue del 5.1% (tratamiento) vs 7.8% (placebo) (HR 0.65; IC95% 0.39-1.09). Se observaron menos efectos adversos en el grupo BCT (16.0% vs 21.0%, P = 0.03) y menos infecciones (5.9% vs 11.2%, P = 0.003). Tiempo de síntomas (mediana) hasta asignación 8 (5–10) días (tratamiento) y 8 (5–11) (placebo). Uso de corticoides no especificado.
Bronte V (132)	Serie de casos (n = 20) tratados con BCT 4 mg/12 horas 2 días seguido de 4 mg/día 7 días. TE = HCQ, lopinavir/ritonavir.	Se observó reducción significativa de IL-6, IL-1 β y TNF- α y un aumento de la producción de anticuerpos frente al SARS-CoV-2. Ello se asoció a una reducción significativa de la necesidad de oxígeno suplementario. Tiempo de síntomas hasta hospitalización no referido. Los pacientes no recibieron corticoides. Efectos adversos e infecciones no referido.
Titanji BK (134)	Serie de casos (N = 15) que recibieron 2-4 mg de BCT al día (según función renal) y TE (HCQ, azitromicina).	Nueve (60%) pacientes requirieron UCI de los que 4 (26.7%) precisaron ventilación mecánica. 13/15 (86.7%) mostraron mejoría de la fiebre, de los requerimientos de oxígeno y de la PCR. Se recuperaron 12 de los 15 pacientes (supervivencia del 80%), falleciendo 3 por insuficiencia respiratoria, infecciones, barotrauma y/o complicaciones tromboembólicas. Tiempo de síntomas hasta hospitalización y uso de corticoides no referido. Efectos adversos no mencionados. Infecciones bacterianas y fúngicas en 2/15 (13,3%) pacientes en UCI.
Cantini F (131)	Estudio observacional retrospectivo multicéntrico en 113 pacientes con BCT (4 mg/día 14 días) y 78 controles, en ambos brazos con TE (HCQ, lopinavir/ritonavir).	La mortalidad a las dos semanas fue menor con BCT, 0 (0/113) vs 6.4% (5/78), P = 0.010. Requirió ingreso en UCI el 0.88% (1/113) de los pacientes en el brazo BCT vs 17.9% (14/78) en los controles, P = 0.019. La proporción de altas hospitalarias fue mayor en el grupo BCT: semana 1, 9.7% (11/113) vs 1.3% (1/78), P = 0.039; semana 2, 77.8% (88/113) vs 12.8% (10/78) (P < 0.0001). Al alta la proporción de pacientes con PCR viral nasofaríngea positiva fue menor en el grupo BCT (12.5%, 11/88) vs 40% (4/10) en el control (P = 0.043). Se observaron efectos adversos en 7 pacientes, que no requirieron discontinuar el fármaco (elevación de transaminasas, infección urinaria, candidiasis oral). Tiempo de síntomas hasta tratamiento en BCT 7 días (rango 5-10) (6.5 en controles). Ningún paciente recibió corticoides.
Rodriguez-García JL (133)	Estudio observacional en pacientes que recibieron corticoides en pulsos IV (6 MP 125-250 mg/día x 3 días y posterior descenso, n = 50) o corticoides más BCT (4 mg/día 5- 10 días, n = 62), en ambos grupos con TE (HCQ, lopinavir/ritonavir).	Se observó una mejoría significativa del cociente SpO ₂ /FiO ₂ durante la hospitalización hasta el alta en pacientes tratados con BCT y 6-MP respecto al grupo tratado solo con 6-MP (diferencia media ajustada por IPSW 49, P < 0.001). Los pacientes tratados solo con corticoides requirieron oxígeno domiciliario en una mayor proporción al alta (62.0% vs 25.8%, P < 0.001) y un mes después (28.0% vs 12.9%, P = 0.024). Se observó una disminución significativa del valor de dímero D en el grupo BCT (P = 0.019). Tiempo (mediana) desde inicio de síntomas a hospitalización en ambos grupos 7 días (5–10). Infecciones intercurrentes en 4 pacientes del grupo BCT y en 2 en el grupo control. No se observaron efectos adversos del fármaco.

Continuación

Tabla 8. Baricitinib y ruxolitinib. Ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Estudio (ref.)	Diseño y pacientes	Resultados
Baricitinib		
Stebbing J (130)	Estudio en 83 pacientes tratados con BCT con controles emparejados de dos cohortes europeas que recibieron además TE (HCQ, lopinavir/ritonavir y glucocorticoides) y se compararon con un grupo control de 83 pacientes con TE.	El 16,9% de los pacientes tratados con BCT fallecieron y/o progresaron a ventilación mecánica invasiva, en comparación con el 34,9% en el grupo de TE ($P < 0.001$; disminución del riesgo de mortalidad del 71%, IC95% 0.15-0.58). BCT inhibió las proteínas del huésped AAK1 y GAK a nivel hepático y la inducción de la expresión de ECA-2 mediada por interferón. Complicaciones infecciosas en el 10.8% de pacientes en BCT.
Rosa J (136)	Estudio retrospectivo en 60 pacientes tratados con BCT y/o tocilizumab, en monoterapia o combinados frente a pacientes que no recibieron estos fármacos. Cuatro grupos: 1 ($n = 12$): BCT 2-4 mg/24 h; 2 ($n = 20$): tocilizumab IV (400 mg si peso < 75 kg o 600 mg si superior); 3 ($n = 11$): BCT más tocilizumab; 4 ($n = 17$): TE.	Grupo 1: ningún paciente ingresó en UCI y dos (17%) fallecieron. Grupo 2: 16 (52%) ingresaron en UCI y cuatro (20%) fallecieron. Grupo 3: tres (27%) ingresaron en UCI y fallecieron. No hubo efectos secundarios graves entre los que recibieron BCT y/o tocilizumab. Grupo 4: ningún paciente ingresó en UCI y seis (35%) fallecieron. La mayoría de los pacientes recibieron corticoides, excepto en grupo 4. Días de síntomas hasta hospitalización 9-11. No se observaron efectos adversos ni infecciones con BCT o tocilizumab.
Ruxolitinib		
Cao Y (126)	Estudio aleatorizado multicéntrico prospectivo, ciego simple, en 41 pacientes asignados a TE más ruxolitinib (RXT) (5 mg/12 h, $n = 20$) o placebo (grupo control, $n = 21$). TE = abidol, oseltamivir.	Los pacientes con enfermedad severa tratados con RXT no experimentaron una mejoría clínica más rápida que los que recibieron placebo, aunque la linfopenia se recuperó más rápidamente y disminuyó significativamente el nivel de siete citoquinas. En el día 14, 18 (90%) pacientes en el grupo RXT vs 13 (61,9%) en el control mostraron mejoría radiológica (TC), $P = 0.049$. En el día 28 la mortalidad global fue del 14.3%: 3 pacientes del grupo control y ninguno en el tratado con RXT ($P = 0.232$). Tiempo de síntomas hasta asignación (mediana) 20 días. Recibieron corticoides un 70% en cada grupo. Efectos adversos hematológicos (leves) en 13 pacientes y elevación de transaminasas en 7. No se registraron complicaciones infecciosas.
Kaplanski G (112)	Serie de casos en 11 pacientes de UCI que recibieron ANK IV (300 mg/día 11 días y disminución progresiva hasta el día 14, dosis media total 3800 mg), asociado a RXT (5 mg/12 h hasta el día 28, dosis media total 280 mg). TE = HCQ, azitromicina, betalactámico. Inclusión: ECMO y/o tratamiento con óxido nítrico, PCR > 100 mg/L y ferritina > 1000 mcg/L.	Se observó mejoría de la compliance, de la disfunción orgánica y de los marcadores inflamatorios. No se describió mortalidad en el día 28. Tiempo desde intubación, media (DE) de 10 (5) días. No recibieron corticoides. Como efectos adversos elevación transitoria de transaminasas atribuida a RXT; 8 infecciones nosocomiales en 4 pacientes.

Inhibidores de calcineurina. Ciclosporina

La ciclosporina (CsA) basa su acción inmunomoduladora en la unión a un receptor de la enzima inmunofilina intracelular (ciclofilina), al formar parte de un complejo ciclosporina-ciclofilina que inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina, que normalmente promueve la migración del NF- κ B del citoplasma al núcleo, donde activaría la transcripción del gen de la Interleucina 2. La IL-2 actúa como factor de crecimiento de los linfocitos T, induce todos los tipos de subpoblaciones de linfocitos y activa la proliferación de linfocitos B; además, estimula la síntesis de interferón e induce la liberación de IL-1, TNF- α y TNF- β . Por otro lado, los teóricos beneficios de la CsA en pacientes con Covid-19 podrían ser también resultado de una disminución en la actividad de las células innatas autorreactivas, lo que llevaría a limitar el daño inflamatorio tisular al reducir las ROS (especies reactivas de oxígeno) y la NETosis (trampas extracelulares de neutrófilos), que contribuyen al daño alveolar en el paciente con infección por SARS-CoV-2 y, por último, podría prevenir la liberación de DAMPs (patrones moleculares asociados a daño) que regulan la síntesis de IL-1¹³⁷⁻¹³⁹ (Tabla 9).

La experiencia de ciclosporina se resume en la publicación de dos estudios retrospectivos que han sugerido una reducción de la mortalidad en pacientes tratados con el fármaco, particularmente en aquellos pacientes con insuficiencia respiratoria moderada-severa (Tabla 9).

La experiencia de ciclosporina se resume en la publicación de dos estudios retrospectivos que han sugerido una reducción de la mortalidad en pacientes tratados con el fármaco, particularmente en aquellos pacientes con insuficiencia respiratoria moderada-severa (Tabla 9).

Tabla 9. Ciclosporina. Estudios clínicos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Estudio (ref.)	Diseño y pacientes	Resultados
Galvez JL (140)	Estudio observacional de casos y controles en 209 pacientes tratados con claritromicina y 6-MP (0.5 mg/kg) o prednisona (25 mg/día): 105 recibieron ciclosporina (CsA 1-2 mg/kg 7 días) y 104 no (grupo control).	La mortalidad en el día 28 fue del 22% (grupo CsA) vs 35% (control) (P = 0.02). La probabilidad de mejoría clínica fue favorable a CsA, HR 1.95 (IC95% 1.35-2.83, P = 0.0003); cuando se consideraron sólo los pacientes con enfermedad moderada-severa las diferencias se incrementaron: 24% y 48.5% (P = 0.001), HR 2.15 (IC95% 1.39-3.34, P = 0.0005). Tiempo medio de síntomas hasta hospitalización 10.80 (3.66) días. Infecciones en grupo CsA 16 (15.2%) vs control 31 (32%), P < 0.001.
Guisado P (141)	Estudio observacional retrospectivo en 607 pacientes que recibieron uno o más de los siguientes fármacos: tocilizumab, glucocorticoides, lopinavir/ritonavir, HCQ y/o CsA.	141 pacientes (23,2%) fallecieron. El riesgo de exitus fue mayor en pacientes de edad avanzada (OR por cada año de edad 1.15, IC95% 1.11-1.2), tratamiento con tocilizumab (2.4, 1.13-5.11), PCR (1.07 cada 10 mg/L, 1.04-1.10), dímero D > 2,5 μ g/mL (1.99, 1.03-3.86), diabetes mellitus (2.61, 1.19-5.73) y disminución de PaO ₂ /FiO ₂ al ingreso (0.99 por cada 1 mm Hg, 0.98-0.99). Entre los tratamientos prescritos sólo CsA se asoció con un descenso significativo de la mortalidad (HR 0.24, 0.12-0.46, P < 0.001).

Colchicina

Es un inhibidor de la polimerización de la tubulina del citoesqueleto, que da lugar a microtúbulos que están involucrados en numerosos procesos celulares, como el mantenimiento de la forma de la célula, la regulación de los canales de iones o la secreción de citoquinas.

Además, inhibe la expresión de selectina E, molécula de adhesión necesaria para la unión de los leucocitos a las células del endotelio, y el reclutamiento de monocitos y neutrófilos. Su acción también está ligada al inflammasoma Nod-like receptor protein 3 (NLRP3), que estaría activado en la infección por el SARS-CoV-2, de modo que el fármaco suprimiría la activación de la caspasa-1

y con ello la producción de IL-1 e IL-18. Por otro lado, el efecto sobre los microtúbulos podría inhibir la endocitosis mediada por clatrina (ver mecanismos de acción de baricitinib), ejerciendo de este modo un efecto antiviral. En experimentación animal, colchicina inhibe la producción por los macrófagos de IL-1 y de especies reactivas de oxígeno (ROS). A través de todos estos me-

canismos, colchicina podría ser una opción terapéutica para prevenir el daño de la membrana alvéolo-capilar y el desarrollo de un SDRA en pacientes con infección asociada a la Covid-19 ¹⁴²⁻¹⁴⁴.

Conocemos los resultados preliminares del ensayo canadiense COLCORONA, aleatorizado doble ciego en 4488 pacientes, donde la administración de colchicina a enfermos no hospitalizados ha mostrado una dismi-

nución del 25% del riesgo del objetivo combinado de hospitalización o exitus frente a placebo ¹⁴⁵. A su vez, en pacientes hospitalizados por neumonía por Covid-19 se han comunicado los resultados de dos ECA; en uno de ellos (doble ciego controlado con placebo), en donde un 40% de pacientes tratados o en placebo recibieron corticoides, la colchicina disminuyó el tiempo de necesidad de oxígeno suplementario y la estancia media ¹⁴⁶;

en el segundo estudio, abierto y en donde no se indicaron corticoides, se observó una discreta mejoría en el tiempo medio libre de eventos (ventilación mecánica, exitus) ¹⁴⁷. Los estudios observacionales han señalado mejoría en diversos objetivos como estancia media, necesidad de intubación o mortalidad, y en ellos destaca el amplio uso de corticoides en los pacientes incluidos (Tabla 10).

Tabla 10. Colchicina. Estudios clínicos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Estudio (ref.)	Diseño y pacientes	Resultados
Spyridon G (147) GRECCO-19	Estudio prospectivo, abierto, aleatorizado en 105 pacientes con infección por SARS-CoV-2 asignados a TE y colchicina (1,5 mg dosis de carga seguido de 0,5 mg 1 h después y dosis de mantenimiento de 0,5 mg/12 h, hasta 3 semanas, n = 55) frente a TE (grupo control, n = 50). TE = HCQ, azitromicina, lopinavir/ritonavir. Inclusión: SpO ₂ < 95%.	No se observaron diferencias significativas en la evolución de los niveles de troponina ni de PCR en ambos grupos. El tiempo medio libre de eventos (ventilación mecánica, exitus) fue de 18.6 días (colchicina) vs 20.7 (controles) (P = 0.03). Tiempo (mediana, días) desde admisión a asignación 3 (0-6) (colchicina) y 5 (1-8) (control). No se administraron corticoides y un 4% recibió tocilizumab en ambos grupos. Los efectos adversos fueron similares salvo la diarrea, más frecuente con colchicina (45.5% vs 18.0%; P = 0.003).
Lopes MIF (146)	Estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo en 35 pacientes asignados a TE más colchicina (n = 17, dosis 0.5 mg/8 h 5 días seguido de 0.5 mg/12 h 5 días) o a TE y placebo (n = 18). TE = HCQ, azitromicina, corticoides. Inclusión: neumonía moderada-severa (FR ≥ 30 rpm, SpO ₂ ≤ 93%, PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300).	La mediana de tiempo de necesidad de oxígeno suplementario fue de 3.0 (1.5-6.5) días en el grupo colchicina y 7.0 (3.0-8.5) días en el placebo (P = 0.02), con una mediana de tiempo de hospitalización menor: 6.0 (4.0-8.5) vs 8.5 (5.5-11.0) días (P = 0.03). Un paciente en cada grupo precisó ingreso en UCI y no se registraron exitus. En el día 4 los pacientes en colchicina presentaron una reducción significativa de la PCR (P < 0.001). Tiempo de síntomas hasta hospitalización no referido. Recibieron corticoides (6-MP) el 41% de los pacientes tratados con colchicina y el 39% con placebo. La diarrea fue el efecto adverso más frecuente, P = 0.17 respecto placebo.
Scarsi M (148)	Estudio observacional en 140 pacientes tratados con TE y colchicina (1 mg/día; sin antivirales por potenciales interacciones) vs TE (HCQ, dexametasona y/o lopinavir/ritonavir; grupo control, n = 122).	Los pacientes tratados con colchicina tuvieron una mayor supervivencia comparado con el grupo control a los 21 días de seguimiento: 84.2% vs 63.6% (P = 0.001). Tiempo de síntomas hasta hospitalización no referido. Recibieron dexametasona 58% (grupo colchicina) vs 32% (control), P < 0.0001. Ningún paciente suspendió colchicina por efectos adversos (diarrea en 7,4%).

Tabla 10. Colchicina. Estudios clínicos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Continuación

Estudio (ref.)	Diseño y pacientes	Resultados
Pinzón A (149)	Estudio observacional en pacientes tratados con corticoides (fármaco y dosis no especificados) y en la actualización del protocolo también con colchicina (0.5 mg/12 h 13 7-14 días): 145 recibieron corticoides y colchicina y 240 sólo corticoides (grupo control) Inclusión: PaO ₂ /FiO ₂ < 300	A los 21 días de seguimiento los pacientes tratados con colchicina tuvieron mayor supervivencia comparado con el grupo control: 84.2% vs 63.6% (P = 0.001). Tiempo de síntomas hasta hospitalización no referido. Ningún paciente suspendió colchicina por efectos adversos (diarrea en 7,4%)
Sandhu T (150)	Estudio observacional en pacientes que recibieron TE más colchicina (n = 34) vs TE (HCQ, oseltamivir; n = 78).	Los pacientes que recibieron colchicina presentaron menor mortalidad (47.1% vs 80.8%, P = 0.0003), menor proporción de intubación (47.1% vs 87.2%, P < 0.0001) y una proporción superior de altas hospitalarias (52.9% vs 19.2%, P = 0.0003). Además, mostraron una mayor disminución de los valores de dímero D (P = 0.037), PCR (P = 0.014) y ferritina (P = 0.012). Tiempo de evolución de síntomas no referido. Recibieron corticoides 19 (55.9%) pacientes en el grupo de colchicina y 47 (60.3%) en el control (P = 0.665). Efectos adversos no referidos.

Vitamina D. Calcifediol

Se ha propuesto que la activación del receptor de vitamina D (VDR) en diversas células del sistema inmune podría generar efectos beneficiosos en el SDRA de la infección asociada a la Covid-19 a través de los siguientes mecanismos: 1. Al disminuir la tormenta de citoquinas (IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , interferón gamma) mediante la supresión de las respuestas mediadas por células T helper tipo 1 (Th1). 2. Al regular el sistema renina-angiotensina mediante un aumento del cociente de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2)/ECA, lo que incrementaría la hidrólisis de la

angiotensina II reduciendo el daño de la barrera alvéolo-capilar. 3. Podría modular la actividad de los neutrófilos. 4. Facilitaría mantener la integridad de la barrera epitelial pulmonar mediante la estimulación de genes que codifican proteínas relacionadas con la integridad y las uniones celulares tales como ocludina, conexina y cadherina E. 5. Podría modular favorablemente el estado de hipercoagulabilidad ^{151, 152}.

Ha existido un creciente interés en estudiar el beneficio potencial de la vitamina D en pacientes ingresados por una neumonía por Covid-19. En dos

ensayos clínicos abiertos se ha descrito en los sujetos tratados una disminución de la proporción de pacientes que han requerido ingreso en UCI y/o una disminución del riesgo de mortalidad, estableciendo una relación inversa entre estos resultados y los niveles plasmáticos de vitamina D ^{153, 154}. En un tercer ECA, doble ciego controlado con placebo, no se han observado, sin embargo, diferencias en la estancia media, la necesidad de ingreso en UCI o de VMI ni en la mortalidad ¹⁵⁵ (Tabla 11).

Tabla 11. Vitamina D. Estudios clínicos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Estudio (ref.)	Diseño y pacientes	Resultados
Nogués X (153) Barna-COVIDIOL	Estudio aleatorizado abierto en 930 pacientes de los que 551 fueron asignados a recibir TE y calcifediol (532 mcg día 1 y 266 mcg días 3, 7, 15 y 30) y 379 pacientes sólo TE (control). TE = HCQ, azitromicina, ceftriaxona; dexametasona 20 mg/día 4 días según criterio del médico responsable.	En el grupo de tratamiento requirieron UCI 30 (5.4%) pacientes comparado con 80 (21.1%) del control ($P < 0.0001$), con una reducción del riesgo de ingreso en UCI ajustado por edad, sexo, comorbilidad y valores basales de 25(OH)D del 82% (RR 0.18, IC95% 0.11-0.29). Los niveles basales de 25(OH)D se correlacionaron de modo inverso con el riesgo de admisión en UCI (RR 0.53, IC95% 0.35-0.80). La mortalidad global fue del 10%. En el análisis con intención de tratar fallecieron 36/551 (6.5%) tratados con vitamina D vs 57/379 del grupo control (15%) ($P = 0.001$). La reducción ajustada de la mortalidad fue de un 60% y valores basales más elevados de 25(OH)D se asociaron con una disminución del riesgo de exitus (RR 0.40, IC95% 0.24-0.67).
Murai IH (155)	Estudio multicéntrico aleatorizado doble ciego en 240 pacientes asignados a dosis única de 200.000 UI de vitamina D3 ($n = 120$) o placebo ($n = 120$). Inclusión: FR > 24 rpm, SpO2 $< 93\%$ o comorbilidad para presentar complicaciones por Covid-19. TE = antivirales (4%) y antibioterapia (85%).	La estancia media fue similar en el grupo de vitamina D y el placebo (mediana 7.0, 4.0-10.0 días vs 7.0, 5.0-13.0 días, $P = 0.62$). No se observaron diferencias en la mortalidad intrahospitalaria (7.6% vs 5.1%; diferencia 2.5%, CI95% -4.1%-9.2%, $P = 0.43$), admisión en UCI (16.0% vs 21.2%; diferencia -5.2%, IC95% -15.1%-4.7%, $P = 0.30$) o necesidad de VMI (7.6% vs 14.4%; diferencia -6.8%, IC95% -15.1%-1.2%; $P = 0.09$). Los niveles de 25(OH)D aumentaron significativamente tras la administración de vitamina D (44.4 ng/mL vs 19.8 ng/mL, $P < 0.001$). No se registraron efectos adversos. Recibieron corticoides 77 (64.7%) pacientes en el brazo de tratamiento y 73 (61.9%) en el de placebo. Tiempo de inicio de síntomas hasta aleatorización 10 días en ambos grupos.
Entrenas M (154) COVIDIOL	Estudio aleatorizado 2:1 y abierto en 76 pacientes asignados a TE más calcifediol ($n = 50$) en dosis de 0.532 mg seguido de 0.266 mg los días 3 y 7 y posteriormente semanal hasta el alta o el ingreso en UCI; vs solo TE ($n = 26$). TE = HCQ, azitromicina. Inclusión: CURB65 > 1 .	En el grupo de calcifediol un paciente requirió ingreso en UCI (2%) vs 13 (50%) en el grupo control ($P < 0.001$; OR 0.02, IC95% 0.002-0.17). No hubo mortalidad en los pacientes tratados con calcifediol y fallecieron dos pacientes del grupo control que ingresaron en UCI. No se determinaron los niveles basales de vitamina D.
Tan ChW (156)	Estudio observacional en 43 pacientes de los que 17 recibieron una combinación oral de 1000 UI/día de vitamina D3, 150 mg/día de magnesio y 500 mcg/día de vitamina B12 (DMB) y 26 no recibieron suplementos.	El inicio de la oxigenoterapia tuvo lugar en una proporción menor de pacientes con DMB (17.6% vs 61.5%, $P = 0.006$). El tratamiento con DMB se asoció con una OR de necesidad de oxígeno y de riesgo de ingreso en UCI de 0.13 (IC95% 0.03-0.59) y 0.20 (IC95% 0.04-0.93), respectivamente.
Ling SF (157)	Estudio retrospectivo en 986 pacientes, divididos en dos cohortes de 444 y 541 pacientes. De ellos, 151 (16.0%) recibieron colecalciferol. TE = no referido.	En los primeros 444 pacientes el tratamiento con colecalciferol se asoció a una disminución del riesgo de exitus (OR 0.13, IC95% 0.05-0.35, $P < 0.001$), hallazgo que se reprodujo en la segunda cohorte de 541 pacientes (OR 0.38, IC95% 0.17-0.84, $P = 0.018$).

Miscelánea

Itolizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD6 indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide y la psoriasis, activo frente al linfoma T cutáneo y que ha sido evaluado en la prevención del rechazo agu-

do del trasplante de órganos. Inhibe in vitro la proliferación de los linfocitos T y ello se ha asociado a una reducción de la síntesis de citoquinas proinflamatorias IL-17, IL-6, IL-2, TNF- α e IFN- γ ¹⁵⁸, razón por

la cual existen experiencias de la utilización de este biológico en pacientes con neumonía por Covid-19, que se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12. Itolizumab. Estudios clínicos en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2.

Estudio (ref.)	Diseño y pacientes	Resultados
Biocon.com (159)	Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto con dos brazos en 20 pacientes bajo TE (n = 10) o asociado a itolizumab (n = 10). Información del laboratorio investigador.	Todos los pacientes que recibieron itolizumab se encontraban estables en el día 14. En el día 30 habían fallecido 3 pacientes en el grupo de TE y ninguno de los 10 que habían recibido el fármaco (P = 0.029). En los tratados se observó mejoría significativa de la SpO ₂ /FiO ₂ y ninguno de los pacientes precisaron UCI y en el día 30 no precisaban oxígeno suplementario. Se observaron cambios favorables significativos en el grupo de tratamiento en los niveles de IL-6, TNF- α , ferritina, dímero-D, LDH y PCR, así como en la evolución radiológica. Un paciente desarrolló una infección del tracto urinario.
Díaz Y (158)	Estudio observacional de casos y controles en 19 pacientes que recibieron TE e itolizumab (200 mg IV, dosis adicional en la primera semana a criterio del clínico) y se comparó con un grupo control de 53 pacientes en TE. TE = lopinavir/ritonavir, cloroquina, antibioterapia, interferón.	El curso de la enfermedad fue favorable en 18/19 pacientes -un exitus- (94.7%), que fueron dados de alta con una PCR de SARS-CoV-2 negativa en el día 13. El 90% de los pacientes recibió dos dosis. Los niveles plasmáticos de IL-6 disminuyeron en las primeras 48 h de la primera dosis o permanecieron estables en aquellos con niveles basales normales. Fallecieron 14 pacientes en el grupo control y uno en itolizumab, fármaco que redujo el riesgo de exitus 10 veces respecto al control, de modo que por cada 3 pacientes tratados se podría prevenir un exitus (P = 0.020, NNT 2.93). Información no disponible sobre tratamiento esteroideo, efectos adversos e infecciones.
Caballero A (160)	Estudio observacional multicéntrico no controlado en 70 pacientes con enfermedad de moderada a crítica (20 pacientes en UCI) que recibieron entre 1 y 3 dosis de 200 mg IV de itolizumab asociado a TE (lopinavir/ritonavir, cloroquina e interferón).	A las 72 h del inicio del tratamiento la mayoría de pacientes mejoraron el cociente PaO ₂ /FiO ₂ junto a una reducción de las necesidades de oxígeno. En 30 pacientes, los niveles de IL-6 disminuyeron o se mantuvieron en niveles bajos. La mortalidad en el día 14 fue del 4% en casos de gravedad moderada y 18% en severos. La proporción global de pacientes en VMI o exitus en el día 14 fue del 9.8%. El retraso en el tratamiento y la presencia de manifestaciones neurológicas se asociaron con mayor mortalidad. Un 14.3% de pacientes presentaron efectos adversos (en 3 de ellos graves: hipotensión, hiperreactividad bronquial) y no se registraron infecciones asociadas al fármaco.

Inhibidores de la tirosín cinasa. Imatinib

Es un agente antitumoral que inhibe varias tirosín cinasas como la oncoproteína de fusión BCR-ABL1 y c-kit^{161, 162}. *In vitro* ejerce un efecto antiviral frente a MERS-CoV y SARS-CoV al bloquear estadios iniciales de su ciclo vital y disminuye la carga viral a nivel bronquial al interferir con la fusión celular¹⁶³. Además, podría tener un efecto inmunomodulador a nivel sistémico al inhibir citoquinas proinflamatorias como la IL-6 y a nivel pulmonar disminuyendo la permeabilidad capilar, corresponsable del SDRA y principal causa de mortalidad en esta enfermedad¹⁶¹. Además, imatinib podría reducir la transcripción de genes proinflamatorios por la ruta NF-kB, activada por el SARS-CoV2 en la célula del hospedador^{161, 164}.

Se ha comunicado un caso de neumonía bilateral por SARS-CoV2 con SDRA leve con resolución clínica, radiológica y analítica tras la administración de imatinib desde el día 12 de síntomas, después del fracaso terapéutico con hidroxycloroquina y lopinavir/ritonavir¹⁶³.

Inhibidores de la tirosín cinasa de Bruton (BTK). Ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib

La tirosín cinasa de Bruton es un tipo de quinasa que tiene un papel fundamental en la señalización de los linfocitos B^{164, 165}, razón por la que su inhibición ha cobrado protagonismo como diana para el tratamiento en enfermedades hematológicas como la leucemia linfática crónica (LLC)¹⁶⁵. Durante la pandemia por SARS-CoV2 se ha planteado el posible beneficio de este grupo de fármacos para frenar la tormenta citoquímica de la Covid-19¹⁶⁶.

En la respuesta inmune innata, la BTK se encuentra interrelacionada con los *Toll-Like Receptors* (TLRs), mediadores protagonistas en la interacción con patógenos bacterianos y víricos entre los que se incluye la familia de los coronavirus, y su actividad enzimática se ha visto aumentada en los monocitos de enfermos con Covid-19¹⁶⁴, induciendo la producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-6. Los TLRs, que se expresan en los neumocitos tipo II y coordinan la respuesta inflamatoria pulmonar junto a los macrófagos y otras células del sistema inmune, participan en el daño alvéolo-capilar que se produce en la neumonía por Covid-19 severa¹⁶⁴.

Ibrutinib es un inhibidor de la BTK de primera generación. Se ha propuesto en la Covid-19 como un potencial modulador de la respuesta inflamatoria, disminuyendo la actividad de mediadores como TNF- α , IL-6, IL-8 e IL-10, lo que podría llevar a una protección frente al daño pulmonar, y además podría disminuir la apoptosis de los linfocitos T mejorando el tiempo de recuperación de la linfopenia, la cual se ha asociado a una disminución de la supervivencia¹⁶⁴. En estudios retrospectivos con pequeño tamaño muestral, el tratamiento con ibrutinib administrado por una in-

dicación previa diferente a la Covid-19 (macroglobulinemia de Waldenström, enfermedad de injerto contra huésped) se ha asociado a una disminución de la expresión clínica a nivel pulmonar en los pacientes que han desarrollado una neumonía por Covid-19, lo que plantearía un posible papel protector en población vulnerable^{165, 167}.

Acalabrutinib pertenece a los inhibidores de la tirosín cinasa de Bruton de segunda generación. Se une al receptor de los linfocitos B de una forma covalente, generando una inhibición de la BTK más selectiva que ibrutinib, y no inhibe, por tanto, otras tirosín cinasas que se ven afectadas de forma colateral por los BTK de primera generación (por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento epidérmico o la interleucina 2 inducible por células T), traduciéndose en una disminución de efectos adversos¹⁶⁵. En un estudio cuasi-experimental en el que se administró acalabrutinib en pacientes con neumonía por Covid-19 severa, que incluía casos con ventilación mecánica, el tratamiento con este fármaco se asoció a una mejoría de los reactantes de fase aguda y de la oxigenación a las dos semanas de tratamiento¹⁶⁹. Zanubrutinib es también un inhibidor de la tirosín cinasa de segunda generación, del que existen estudios en marcha de los que todavía no se dispone de resultados¹⁷¹.

Anti-TNF

El factor de necrosis tumoral (TNF) juega un papel significativo en la cascada inflamatoria: coordina la regulación de quimiocinas y la adhesión molecular, y mediante la vía de señalización TNF/TNFR1, por la que se produce la apoptosis de linfocitos T, puede agravar la linfopenia¹⁷². Por esta razón los fármacos anti-TNF, como el infliximab, se han planteado como terapia en la Covid-19 severa^{172, 173}. El bloqueo de TNF reduce las citoquinas proinflamatorias y los factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos, así como el VEGF, lo que supondría una reducción de la permeabilidad capilar en los pulmones y, finalmente, se ha señalado una posible efecto modulador del estado protrombótico que caracteriza a la Covid-19¹⁷³.

Estudios retrospectivos han apoyado el beneficio potencial del uso de infliximab¹⁷²⁻¹⁷⁴. Una cohorte en la que se administró infliximab por enfermedad reumatólogica mostró una disminución de las hospitalizaciones tras una infección por SARS-CoV-2 en relación al grupo control no tratado con el anti-TNF, si bien en los pacientes que requirieron ingreso no se observaron diferencias en el desarrollo de una enfermedad severa, definida como necesidad de ingreso en UCI o de ventilación mecánica o exitus¹⁷⁴. En otro estudio observacional, en el que se recogieron casos de Covid-19 en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con inmunomoduladores, los resultados también fueron favorables al tratamiento con anti-TNF en términos de necesidad de hospitalización¹⁷².

CONCLUSIONES, REFLEXIONES Y PROPUESTAS

A lo largo de esta exposición se han descrito algunos de los principales estudios realizados con fármacos inmunomoduladores que se han ensayado con variable éxito en pacientes hospitalizados por una neumonía por SARS-CoV-2 que se acompaña de insuficiencia respiratoria atribuible a la actividad de citoquinas proinflamatorias inducidas por el coronavirus. Existe general acuerdo en que el apoyo respiratorio, la dexametasona y la anticoagulación serían las herramientas fundamentales para su manejo. Sin embargo, el lugar de la medicación inmunomoduladora no parece estar todavía bien establecido, cuando ha transcurrido algo más de un año desde el inicio de la pandemia y a pesar de los numerosos trabajos publicados a este respecto. Con alguna frecuencia, los estudios observacionales han tendido a mostrar resultados favorables del uso de los tratamientos inmunomoduladores, mientras que los ensayos clínicos aleatorizados han dado lugar a conclusiones menos alentadoras, de forma análoga a lo sucedido con los fármacos de uso preferencial en la fase viral de la enfermedad, en donde el ensayo SOLIDARITY ha señalado la ausencia de un claro efecto sobre la necesidad de ventilación mecánica o la mortalidad de remdesivir, hidroxiquina, lopinavir o interferón ¹⁷⁵.

Los resultados de los estudios clínicos y su interpretación podrían estar condicionados en algunos casos por el tamaño muestral y por la utilización de objetivos combinados (por ejemplo, necesidad de VMI o exitus) a fin de acortar el tiempo del estudio para alcanzar una proporción de eventos adecuada para el análisis. Los resultados pueden verse también influidos por el tratamiento estándar (SOC, *standard of care*) asociado, por el tiempo desde el inicio de los síntomas a la asignación o la administración del tratamiento y por la asociación o no del fármaco estudiado a los corticoides. En el mismo sentido debe considerarse el nivel sanitario del país en el que se realiza el estudio. Por último, debe señalarse el efecto de la selección de los pacientes, pues los sujetos investigados podrían tener fenotipos de neumonía por Covid-19 diferentes, es decir, un grado variable de severidad de su insuficiencia respiratoria, una carga de replicación viral distinta y una intensidad de hiperinflamación desigual, causada además por citoquinas diferentes. Por analogía, la respuesta a un determinado antihipertensivo en un hipertenso esencial podría variar dependiendo de la actividad del sistema o del efector patogénico subyacente en cada paciente particularmente considerado, por ejemplo norepinefrina, angiotensina II o aldosterona. Esta variabilidad se podría controlar en los estudios aleatorizados, pero podría penalizar los resultados y su interpretación en los observacionales.

Probablemente exista acuerdo en considerar que en la fase inicial de la infección por el coronavirus se necesitan antivirales más eficaces y económicamente

asequibles que remdesivir ¹⁷⁶ y, en la fase inflamatoria, antes que (o además de) ensayar nuevas opciones farmacológicas, se necesitan estrategias que pongan el acento en cuál debe ser considerada la ventana de oportunidad terapéutica (VOT) de indicación de los fármacos inmunomoduladores y cuál debe ser la combinación de estos teóricamente más eficaz. Un significativo número de enfermos que requieren ingreso hospitalario lo hacen entre los días 5 y 10 del inicio de los síntomas, y la insuficiencia respiratoria se puede iniciar o progresar hacia el día 7, de modo que podríamos situar o estimar la VOT entre los días 7 y 10. Existen suficientes evidencias sobre el hecho de que la administración de corticoides en la primera semana no mejora el pronóstico o la evolución de la enfermedad y, por otro lado, el inicio del tratamiento inmunomodulador avanzada la segunda semana desde el inicio de síntomas podría ser una estrategia inoperante por tardía. En todo caso, el tiempo de evolución de síntomas, que puede ser valorado o recordado por el paciente de un modo inexacto, puede ser menos relevante que la estimación de su situación clínica en el momento de ingreso y la información aportada por las exploraciones complementarias, fundamentalmente la gasometría arterial, la radiología simple del tórax y los marcadores de hiperinflamación del laboratorio, teniendo en cuenta además que la patocronia de la enfermedad puede variar de un paciente a otro. Algunos autores han señalado la existencia de patrones clínicos y de laboratorio cuyo conocimiento y consideración podrían ser de gran ayuda en la decisión de la precocidad e intensidad del tratamiento y en la selección y combinación de fármacos.

Por un lado, un estudio derivado del registro SEMI-COVID-19 que ha incluido 12066 pacientes ha identificado cuatro fenotipos, en donde la tríada de fiebre, tos y disnea estuvo presente en todos ellos. El grupo C1 y más frecuente comprendió aquellos pacientes sin otros síntomas; en el C2 tenían también ageusia y anosmia; el C3 asociaba también artromialgias, cefalea y dolor de garganta, y en el C4 se añadía dolor abdominal, vómitos y diarrea. El grupo C1 mostró la tasa de mortalidad más alta (24,1%), seguido de los grupos C4 (18,6%), C3 (14,7%) y finalmente C2 (4,3%) ¹⁷⁷. Conocer, pues, que existen grupos con características clínicas asociadas a un peor pronóstico podría ayudar a seleccionar a los pacientes en quienes puede ser aconsejable un tratamiento más activo y precoz. En el mismo sentido pueden utilizarse sistemas de puntuación de gravedad, incluidos en numerosos protocolos de centros hospitalarios, que pueden ayudar a definir el riesgo de progresión clínica y de deterioro respiratorio y la probabilidad de exitus: CURB65, CALL score (<https://www.rccc.eu/COVID/CALL.html>) o MuLBSTA score (<https://www.mdcalc.com/mulbstascore>), entre otros.

Por otro lado, se ha señalado que los síntomas respiratorios de los pacientes hospitalizados por una neumonía por Covid-19 pueden deberse a los efectos ci-

topáticos del virus, al estado hiperinflamado asociado a la acción de la citoquinas, a una infección pulmonar intercurrente y/o a una enfermedad tromboembólica. Así, se han identificado tres patrones de presentación de la enfermedad basados en los datos de laboratorio. El patrón inflamatorio sería debido a una respuesta excesiva a citoquinas y tendría tres subgrupos: a. Perfil IL-6: PCR > 10 mg/dL y ferritina < 3000 ng/mL. b. Perfil IL-1: PCR < 10 mg/dL y ferritina > 3000 ng/mL. c. Perfil mixto IL-6 e IL-1: PCR > 10 mg/dL y ferritina > 3000 ng/mL. Se asumiría que cada subgrupo implicaría el bloqueo farmacológico de las interleucinas presuntamente responsables. Además, existirían otros dos patrones: de coinfección (procalcitonina > 2 ng/mL con creatinina < 1.5 mg/dL) y trombótico (PCR < 10 mg/dL, ferritina < 3000 ng/mL, dímero D > 5000 ng/mL y troponina > 45 ng/L). Sobre esta base teórica, en un estudio en 786 pacientes se identificó que aproximadamente un tercio de ellos pertenecían a uno de estos tres patrones (inflamatorio, de coinfección o trombótico) y el tratamiento personalizado se asoció en el día 5 con una mejoría clínica en el 94% de los pacientes, con una mortalidad del 2%, porcentajes significativamente favorables frente al 60% y al 18%, respectivamente, que presentaron el resto de sujetos. En el día 28, el grupo de enfermos no incluidos en estos tres patrones presentó una mortalidad del 44%, que duplicó a la de aquellos en quienes se realizó un tratamiento personalizado (20%)¹⁷⁸.

Sobre la base de los párrafos que anteceden y teniendo en cuenta los estudios seleccionados en la presente revisión, trataremos de señalar el teórico lugar que podrían ocupar los distintos inmunomoduladores en la infección asociada a la Covid-19.

Comenzando con los *corticoides*, existe acuerdo en el beneficio de su administración (como dexametasona preferentemente o bien 6-metilprednisolona o hidrocortisona) en pacientes con insuficiencia respiratoria en la fase inflamatoria -“no viral”- de la neumonía, en la segunda semana desde el inicio de los síntomas^{53,55}, pues aunque en esta fase se puede detectar ARN viral en el exudado nasofaríngeo y esta situación podría prolongarse con el uso de esteroides, no está clara la implicación pronóstica de este hecho y, por otro lado, no es habitual que en pacientes con PCR nasofaríngea positiva más allá del día 8 ó 9 pueda comprobarse la replicación viral en cultivos celulares²⁶; en el mismo sentido, el uso de dosis bajas de corticoides no parece estar asociado a la prolongación del aclaramiento viral¹⁷⁹. Hemos comentado el mérito excepcional de coordinación del ensayo RECOVERY-dexametasona, del que también debe señalarse su diseño abierto, que podría hacerlo susceptible al sesgo de ejecución (cointervención) en el que pueden caer los estudios observacionales. Este ensayo clínico ha promovido un cambio de actitud terapéutica a nivel mundial, de modo que la administración de 6 mg diarios de dexametasona se ha convertido en una práctica habitual para los pacientes ingresados por una

neumonía por Covid-19 con insuficiencia respiratoria en una planta de hospitalización. La generalización del uso de la dexametasona en esta dosis, no bien explicada por sus autores, debería acompañarse de estudios que comparen esta estrategia con series históricas al inicio de la pandemia, en donde se utilizó de modo preferente 6-metilprednisolona y en dosis equivalentes más elevadas, con frecuencia en pulsos. Además, debería definirse con mayor claridad si la dosis del corticoide debe ser la misma ante cualquier grado de insuficiencia respiratoria, y ello a pesar de que en el estudio RECOVERY la misma dosis de dexametasona (6 mg/día) obtuvo resultados favorables en pacientes ingresados en unidades de cuidados críticos. En este sentido, existen ensayos en marcha que se proponen comparar el uso de diferentes dosis de dexametasona sobre el pronóstico de pacientes con neumonía por Covid-19 grave¹⁸⁰.

Respecto al uso de biológicos, *tocilizumab* es el que probablemente ha suscitado mayor interés y generado más controversia. Los resultados obtenidos a partir de estudios observacionales podrían aconsejar su uso en pacientes con insuficiencia respiratoria moderada-severa; sin embargo, un buen número de ensayos clínicos aleatorizados han situado una sombra de duda sobre el fármaco, lo que ha llevado a considerar en determinados protocolos su indicación únicamente dentro de ensayos clínicos¹⁸¹. Los datos recientemente publicados del brazo tocilizumab del registro RECOVERY han mostrado una reducción de la mortalidad en los pacientes tratados, que ha sido independiente del grado de insuficiencia respiratoria y de soporte ventilatorio. La elevada proporción de pacientes que recibían además dexametasona hace pensar en el efecto sinérgico de la combinación del corticoide con tocilizumab, siendo esperable de estos resultados que el uso del anti-IL-6 se vaya integrando de forma progresiva en un número mayor de protocolos de manejo de la infección por SARS-CoV-2 en enfermos ingresados con algún grado de insuficiencia respiratoria, particularmente si tienen un perfil IL-6.

Anakinra podría indicarse en la fase hiperinflamatoria de la neumonía por Covid-19 en aquellos pacientes con perfil IL-1: PCR < 10 mg/dL y ferritina > 3000 ng/mL; y de modo particular ante niveles normales de IL-6. También tendría indicación en pacientes con (sospecha de) síndrome de activación macrófagica reactivo a la infección por el coronavirus, en este caso probablemente asociado a pulsos de 6-metilprednisolona. Es un fármaco bien tolerado, tanto por vía subcutánea como intravenosa, que presenta como efecto adverso potencial la neutropenia, pero que no se ha asociado a diátesis infecciosa. En pacientes con perfil mixto IL-1 e IL-6 podría asociarse a baricitinib por el efecto anti-IL-6 del inhibidor de JAK y la facilidad de su administración oral. No debería existir contraindicación para la administración adicional de tocilizumab en aquellos pacientes en quienes los fármacos mencionados no hayan detenido la progresión de la

insuficiencia respiratoria o el daño de otros órganos o sistemas, si bien sería esperable encontrar una mayor proporción de infecciones bacterianas y fúngicas asociadas al tratamiento

Baricitinib podría tener indicación asociado a dexametasona al inicio de la ventana de oportunidad terapéutica, en el período de solapamiento de las fases viral e inflamatoria de la neumonía por Covid-19, por su efecto dual de inhibición de la endocitosis viral y anti-IL-6, en enfermos con insuficiencia respiratoria o con SDRA leve, aunque también tendría indicación en fases más avanzadas del distrés respiratorio. Es un fármaco que tiene un rápido inicio de acción y podría contribuir a lograr en algunos pacientes una recuperación más temprana, con una menor dependencia de oxígeno suplementario. También podría combinarse desde el inicio con anakinra (triple terapia en asociación con dexametasona y baricitinib) en pacientes con SDRA leve o ante su progresión.

Probablemente no se dispone en la actualidad de suficiente carga de evidencia para proponer la indicación de *ciclosporina* en el paciente con neumonía por Covid-19 y, por otro lado, su uso tendría como limitación principal la titulación de la dosis, que requeriría una mayor exposición de los sanitarios encargados de las extracciones de sangre para la adecuada monitorización y titulación de sus niveles plasmáticos.

Finalmente, existe un creciente interés en el potencial beneficio de la utilización de fármacos de fácil administración y con escasos o tolerables efectos adversos, como es el caso de la *colchicina* y del *colecalfierol*, si bien no pueden establecerse todavía indicaciones claras sobre su uso en el paciente con neumonía por Covid-19. Los inhibidores de la tirosín cinasa (imatinib), los inhibidores de la tirosín cinasa de Bruton (ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib) y los fármacos anti-TNF han suscitado un reducido interés entre los médicos asistenciales y los investigadores y, en todo caso, no existen suficientes evidencias disponibles en la actualidad para su recomendación en el manejo del paciente con infección por SARS-CoV-2.

Como reflexión final, los lectores de la presente revisión juzgarán con mejor criterio que sus autores los estudios que se han incluido y otros ensayos que puedan realizarse en el futuro, en los que la dexametasona debería formar parte del estándar de tratamiento en cualquier brazo de investigación. Es de esperar que con base en la evidencia científica generada gracias al esfuerzo compartido por la sociedad, pacientes, sanitarios e investigadores básicos, el conocimiento y la experiencia aportada por equipos de trabajo multidisciplinarios, y la colaboración de las sociedades científicas, se podrá llegar a diseñar un protocolo general, abierto y de consenso de tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, lo que debería contribuir a mejorar el pronóstico de los pacientes afectados por esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324:782-93.
- Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020;371:m3862. doi: 10.1136/bmj.m3862.
- Xiao L, Sakagami H, Miwa N. ACE2: The key Molecule for Understanding the Pathophysiology of Severe and Critical Conditions of COVID-19: Demon or Angel? *Viruses*. 2020;12:491. doi: 10.3390/v12050491.
- Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol*. 2020;41:1100-15.
- Sokolowska M, Lukasik ZM, Agache I, et al. Immunology of COVID-19: Mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives—A report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy*. 2020;75:2445-76.
- Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020;369(6504):718-24. doi: 10.1126/science.abc6027.
- Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585.
- Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Polinova AI, Drutskaya MS. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:13-24.
- Matthay MA, Lelgadowicz A, Liu KD. Biological Mechanisms of COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:1489-91.
- Crisafulli S, Isgro V, La Corte L, et al. Potential Role of Anti-interleukin (IL)-6 Drugs in the Treatment of COVID-19: Rationale, Clinical Evidence and Risks. *BioDrugs*. 2020;34:415-22.
- Kernan KE, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol*. 2017;29:401-9.
- Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, Jung B, et al. Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression. *Physiology*. 2020;35:288-301.
- Gasecka A, Borovac JA, Guerreiro RA, et al. Thrombotic Complications in Patients with COVID-19: Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020. doi: 10.1007/s10557-020-07084-9.
- Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:34-45.
- Camous L, Roumenina L, Bigot S, et al. Complement alternative pathway acts as a positive feedback amplification of neutrophil activation. *Blood*. 2011;117:1340-9.

16. Middleton E, He XY, Denorme F, et al. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Contribute to Immunothrombosis in COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Blood*. 2020;136:1169-79.
17. Busch MH, Timmermans SAMEG, Nagy M, et al. Neutrophils and Contact Activation of Coagulation as Potential Drivers of COVID-19. *Circulation*. 2020;142:1787-90.
18. Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J Clin Invest*. 2020;130:6151-7.
19. Callejas JL, Ortego N. Síndrome Hemofagocítico en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas y Enfermedades Autoinflamatorias: Síndrome de Activación Macrofágica y un poco de SARS-CoV-2. *Cuadernos de Autoinmunidad*. 2020;13(1):4-12.
20. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 2020;383:2255-73.
21. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020;8:1233-44.
22. Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e754-63.
23. Retamozo S, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, et al. Haemophagocytic syndrome and COVID-19. *Clin Rheumatol*. 2021;3:1-12.
24. Behzad S, Aghaghazvini L, Radmard AR, Gholamrezanezhad A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview. *Clin Imaging*. 2020;66:35-41.
25. Nijman RG, De Guchtenaere A, Koletzko B, et al. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Statement by the Pediatric Section of the European Society for Emergency Medicine and European Academy of Pediatrics. *Front Pediatr*. 2020;8:490. doi:10.3389/fped.2020.00490.
26. Chanu Rhee Ch, Kanjilal S, Baker M, Klompas M. Centers for Disease Control and Prevention: Symptom-Based Strategy to Discontinue Isolation for Persons with COVID-19. *Clin Infect Dis*. Oxford University Press. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/strategy-discontinue-isolation.html>.
27. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:2613-20. doi: 10.1002/art.38690.
28. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, et al. Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection — United Kingdom and United States. 2020. *Morb Mortal Wkly*. 2020;69:1450-6.
29. Mitsuyama K, Tsuruta K, Takedatsu H, et al. Clinical Features and Pathogenic Mechanisms of Gastrointestinal Injury in COVID-19. *J Clin Med*. 2020;9(11):3630. doi: 10.3390/jcm9113630.
30. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, et al. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int*. 2021;41:20-32.
31. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, et al. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *J Mol Histol*. 2020;51:613-28.
32. Gencer S, Lacy M, Atzler D, et al. Immunoinflammatory, Thrombohaemostatic, and Cardiovascular Mechanisms in COVID-19. *Thromb Haemost*. 2020;120:1629-41.
33. Dou Q, Wei X, Zhou K, Yang S, Jia P. Cardiovascular Manifestations and Mechanisms in Patients with COVID-19. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31:893-904.
34. Adeghate EA, Eid N, Singh J. Mechanisms of COVID-19-induced heart failure: a short review. *Heart Fail Rev*. 2020. <http://link.springer.com/10.1007/s10741-020-10037-x>.
35. Nauen DW, Hooper JE, Stewart CM, et al. Assessing Brain Capillaries in Coronavirus Disease 2019. *JAMA Neurol*. 2021. <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2776455>.
36. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOV registry. *Neurology*. 2020;95(8):e1060-e1070.
37. Capes A, Bailly S, Hantson P, et al. COVID-19 infection associated with autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol*. 2020;99:1679-80.
38. Bomhof G, Mutsaers PGNJ, Leebeek FWG, et al. COVID-19-associated immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2020;190(2). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.16850>
39. Rapkiewicz AV, Mai X, Carsons SE, et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. *EClinicalMedicine*. 2020;24:100434. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100434.
40. Mattar SAM, Koh SJQ, Rama Chandran S, Chong BPZ. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020;13(8):e237336. doi: 10.1136/bcr-2020-237336.
41. Catalá A, Galván C. COVID-19 and the Skin. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111:447-449.
42. Albani F, Fusina F, Granato E, et al. Effect of corticosteroid treatment on 1376 hospitalized COVID-19 patients. A cohort study. *medRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.17.20155994>.
43. Corral L, Bahamonde A, Arnaiz F, et al. GlucoCovid: a controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. *medRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.17.20133579>
44. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance 13 March 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>
45. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids. New Mechanisms for Old Drugs. *N Engl J Med*. 2005;353:1711-23.
46. Yuan M, Xu X, Xia D, et al. Effects of Corticosteroid Treatment for Non-Severe COVID-19 Pneumonia: A

- Propensity Score-Based Analysis. *Shock*. 2020;54:638-43.
47. Lu X, Chen T, Wang Y, Wang J, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.04.07.20056390.
48. Zha L, Li S, Pan L, et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Med J Aust*. 2020;212:416-20.
49. Hu Y, Wang T, Hu Z, et al. Clinical efficacy of glucocorticoid on the treatment of patients with COVID-19 pneumonia: A single-center experience. *Biomed Pharmacother*. 2020;130:110529. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110529.
50. Ma Q, Qi D, Deng XY, et al. Corticosteroid therapy for patients with severe novel Coronavirus disease 2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24:8194-201.
51. Liu J, Zhang S, Dong X, et al. Corticosteroid treatment in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2020;130:6417-28.
52. Fernández-Cruz A, Ruiz-Antorán, Muñoz-Gómez A, et al. A Retrospective Controlled Cohort Study of the Impact of Glucocorticoid Treatment in SARS-CoV-2 Infection Mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64:e01168-20. doi: 10.1128/AAC.01168-20.
53. Ruiz-Irastorza G, Pijoan JI, Bereciartua E, et al. Second week methyl-prednisolone pulses improve prognosis in patients with severe coronavirus disease 2019 pneumonia: An observational comparative study using routine care data. *PLoS ONE*. 2020;15(9):e0239401. doi.org/10.1371/journal.pone.0239401.
54. Callejas JL, Luna J, de la Hera J, et al. Eficacia de los pulsos de corticoides en pacientes con síndrome de liberación de citocinas inducido por infección por SARS-CoV-2. *Med Clínica*. 2020;155:159-61.
55. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. The RECOVERY Collaborative Group. *N Engl J Med*. 2021;384:693-704.
56. Selvaraj V, Dapaah-Afryie KD, Finn A, Flanagan T. Short-Term Dexamethasone in Sars-CoV-2 Patients. *R I Med J* (2013). 2020;103:39-43.
57. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, et al. Early Short-Course Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71:2114-20.
58. Bani-Sadr F, Hentzien M, Pascard M, et al. Corticosteroid therapy for patients with COVID-19 pneumonia: a before-after study. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56:106077. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106077.
59. Li Y, Zhou X, Li T, et al. Corticosteroid prevents COVID-19 progression within its therapeutic window: a multicentre, proof-of-concept, observational study. *Emerg Microbes Infect*. 2020;(1):1869-1877. doi: 10.1080/22221751.2020.1807885.
60. Majmundar M, Kansara T, Lenik JM, et al. Efficacy of corticosteroids in non-intensive care unit patients with COVID-19 pneumonia from the New York Metropolitan region. *PloS One*. 2020;15:e0238827. doi:10.1371/journal.pone.0238827.
61. Salton F, Confalonieri P, Meduri U, et al. Prolonged Low-Dose Methylprednisolone in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7:ofaa421. doi:10.1093/ofid/ofaa421.
62. Wang Y, Jiang W, He Q, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Sig Transduct Target Ther*. 2020. doi.org/10.1038/s41392-020-0158-2.
63. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19. The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324:1307-16.
64. Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial (DEXA-COVID 19). *Lancet Respir Med*. 2020;8:267-76.
65. Nelson BC, Laracy J, Shoucri S, et al. Clinical Outcomes Associated with Methylprednisolone in Mechanically Ventilated Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1163. doi: 10.1093/cid/ciaa1163.
66. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324:1317-1329.
67. Dequin PF, Heming N, Mezian F, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19. A Randomized Clinical Trial. *CAPE COVID*. *JAMA*. 2020;324:1298-306.
68. Prado CM, Eduarda M, Farias L, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase Iib, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa1177.
69. Casas JM, Antón J, Millán J, et al. Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp*. 2020;8:480-94.
70. Li Q, Li W, Jin Y, et al. Efficacy Evaluation of Early, Low-Dose, Short-Term Corticosteroids in Adults Hospitalized with Non-Severe COVID-19 Pneumonia: A Retrospective Cohort Study. *Infect Dis Ther*. 2020;9:823-36.
71. Ma Y, Zeng H, Zhan Z, et al. Corticosteroid Use in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Retrospective Study in Hunan, China. *Front Pharmacol*. 2020;11:1198. doi: 10.3389/fphar.2020.01198.
72. Keller MJ, Kitsis EA, Arora S, et al. Effect of Systemic Glucocorticoids on Mortality or Mechanical Ventilation in Patients With COVID-19. *J Hosp Med*. 2020;15:89-493. doi: 10.12788/jhm.3497.
73. So C, Ro S, Manabu M, et al. High-dose, short-term corticosteroids for ARDS caused by COVID-19: a case

- series. *Respirol Case Rep.* 2020;8(6):e00596. doi: 10.1002/rcr2.596.
74. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014; 6(10): a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295.
 75. Toniati P, Piva S, Cattalini M, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev.* 2020;19:102568. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102568.
 76. Sciascia S, Aprà F, Baffà A, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38:529-32.
 77. Veiga VC, Prats JA, Farias D, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ.* 2021;372:n84. doi: 10.1136/bmj.n84.
 78. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181:32-40.
 79. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181:24-31.
 80. Salama C, Han J, Yau L. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384:20-30.
 81. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. *medRxiv.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442>.
 82. Stone JH, Frigault MJ, Serling Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:2333-44.
 83. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial RECOVERY Collaborative Group. *medRxiv.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258>.
 84. Perrone F, Piccirillo MC, Ascierto PA, et al. Tocilizumab for patients with COVID-19 pneumonia. The single-arm TOCIVID-19 prospective trial. *Transl Med.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02573-9>.
 85. Potere N, Di Nisio M, Cibelli D, et al. Interleukin-6 receptor blockade with subcutaneous tocilizumab in severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218243.
 86. Garcia EM, Caballero VR, Albiach L, et al. Tocilizumab is associated with reduction of the risk of ICU admission and mortality in patients with SARS-CoV-2 infection. *medRxiv.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.05.20113738>.
 87. Ramaswamy M, Mannam P, Comer R, et al. Off-label real world experience using tocilizumab for patients hospitalized with COVID-19 disease in a regional community health system a case-control study. *medrxiv.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.14.20099234>.
 88. Ahmed N, Shergil MM, Khan M, et al. Improved survival outcome in SARsCoV-2 (COVID-19) acute respiratory distress syndrome patients with tocilizumab administration. *medRxiv.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.20100081>.
 89. Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P, et al. Tocilizumab for treatment of severe COVID-19 patients: preliminary results from SMAtteo COvid19 Registry (SMACORE). *Microorganisms.* 2020. doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8050695>.
 90. Roumier M, Paule R, Vallée A, Rohmer J. Tocilizumab for Severe Worsening COVID-19 Pneumonia: a Propensity Score Analysis *Clin Immunol.* 2020. doi: 10.1007/s10875-020-00911-6.
 91. Martínez-Sanz J, Muriel A, Ron R, et al. Effects of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2020. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.021.
 92. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. The REMAP-CAP Investigators. *medRxiv.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.21249390>.
 93. Ip A, Berry DA, Hansen E, et al. Hydroxychloroquine and tocilizumab therapy in COVID-19 patients-an observational study. *medRxiv.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.21.20109207>.
 94. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa954.
 95. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9).
 96. Zhao H, Zhu Q, Zhang C, et al. Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multicenter trial in a small sample size. *Biomed Pharmacother.* 2021;133:110825. doi:10.1016/j.biopha.2020.110825.
 97. Dastan F, Saffaeic A, Haselib S, et al. Promising effects of tocilizumab in COVID-19: A non-controlled, prospective clinical trial. *Int Immunopharmacol.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106869>.
 98. Rossi B, Nguyen LS, Zimmermann P, et al. Effect of Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe COVID-19 Pneumonia: A Case-Control Cohort Study. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020. doi: 10.3390/ph13100317.
 99. Dravid A, Kashiva R, Khan Z, et al. Combination therapy of Tocilizumab and steroid for management of COVID-19 associated cytokine release syndrome: A single center experience from Pune, Western India. *medRxiv.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.21249390>.

- <https://doi.org/10.1101/2021.02.04.21249959>.
100. Della-Torre E, Campochiaro C, Cavalli G, et al. Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1277–85.
101. Gremese E, Cingolani S, Bosello SL, et al. Sarilumab use in severe SARS-CoV-2 pneumonia. *EclinicalMedicine*. 2020. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100553.
102. Sinha P, Mostaghimi A, Bielicki CG, et al. Early administration of interleukin-6 inhibitors for patients with severe COVID-19 disease is associated with decreased intubation, reduced mortality, and increased discharge. *Int J Infect Dis*. 2020;99:28–33.
103. Benucci M, Giannasi G, Cecchini P, et al. COVID-19 pneumonia treated with Sarilumab: A clinical series of eight patients. *J Med Virol*. 2020;92:2368–70.
104. Montesarchio V, Parrella R, Iommelli Ch, et al. Outcomes and biomarker analyses among patients with COVID-19 treated with interleukin 6 (IL-6) receptor antagonist sarilumab at a single institution in Italy. *J ImmunoTher Cancer*. 2020;8:e001089. doi:10.1136/jitc-2020-001089.
105. Muñoz-Jiménez A, Rubio-Romero E, Marengo JL. Propuesta de uso de anakinra en el distrés respiratorio agudo secundario a COVID-19. *Reumatol Clin*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.04.009>.
106. The CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30556-7.
107. Huet T, Beaussier H, Voisin O, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8.
108. Boriel R, Savale L, Dossier A, et al. Glucocorticoids with low-dose anti-IL1 anakinra rescue in severe non-ICU COVID-19 infection: A cohort study. *PloS ONE* 15(12):e0243961. doi.org/10.1371/journal.pone.0243961.
109. Langer-Gould A, Smith JB, Gonzales EG, et al. Early identification of COVID-19 cytokine storm and treatment with anakinra or tocilizumab. *Int J Infectious Dis*. 2020;99:291–7.
110. Dimopoulos G, de Mast Q, Markou N, et al. Favorable Anakinra Responses in Severe Covid-19 Patients with Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Cell Host & Microbe*. 2020;28:117–23.
111. Clark K, Collas O, Lachmann H, et al. Safety of intravenous anakinra in COVID-19 with evidence of hyperinflammation, a case series. *Rheumatol Advances Practice*. 2020. doi:10.1093/rap/rkaa040.
112. Kaplanski G, Bontemps D, Esnault P, et al. Combined Anakinra and Ruxolitinib treatment to rescue extremely ill COVID-19 patients: A pilot study. *Autoimmun Rev*. 2020. doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102726.
113. Kooistra EJ, Waalders NJ, Grondman I. Anakinra treatment in critically ill COVID-19 patients: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2020;24:688:1-12.
114. Bozzi G, Mangioni D, Minoia F, et al. Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: An observational cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020. doi.org/10.1016/j.jaci.2020.11.006.
115. Balkhair A, Al-Zakwani I, Al Busaidi M, et al. Anakinra in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia requiring oxygen therapy: results of a prospective, open-label, interventional study. *Int J Infect Dis*. 2020. doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.149.
116. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2: e325–31.
117. Generali D, Bosio G, Malberti F, et al. Canakinumab as treatment for COVID-19-related pneumonia: a prospective case-control study. *Int J Infect Dis*. 2020;S1201-9712(20)32597-2. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.073.
118. Iglesias E, Lopez-Veloso M, Torre N, et al. High dose subcutaneous Anakinra to treat acute respiratory distress syndrome secondary to cytokine storm syndrome among severely ill COVID-19 patients. *J Autoimmun*. 2020. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102537.
119. Erden A, Ozdemir B, Karakas O, et al. Evaluation of seventeen patients with COVID-19 pneumonia treated with anakinra according to HScore, SOFA, MuLBSTA and Brescia-COVID respiratory severity scale (BCRSS) scoring systems. *J Med Virol*. 2020. doi: 10.1002/jmv.26473.
120. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1381-2.
121. Pontali E, Volpi S, Antonucci G, et al. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung Disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:213-5.
122. Navarro-Millán I, Sattui SE, Lakhpanal A, et al. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series. *Arthritis & Rheumatol*. 2020;72:1990-7.
123. Landi L, Ravaglia C, Russo E. Blockage of interleukin-1 β with canakinumab in patients with Covid-19. *Sci Rep*. 2020;10:21775. doi: 10.1038/s41598-020-78492-y.
124. Martínez-Ferrer A, Aguilar M, Montolio L. Baricitinib en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Rev Sociedad Val Reuma*. 2017;2:17-22.
125. Jorgensen S, Tse C, Burry L. Baricitinib: A Review of Pharmacology, Safety, and Emerging Clinical Experience in COVID-19. *Pharmacotherapy* 2020;40:843–56.
126. Cao Y, Wei J, Zou L et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:137-46.
127. Goker B, Biray C. The potential of JAK/STAT pathway inhibition by ruxolitinib in the treatment of COVID-19. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;54:51-62.

128. Magro G. COVID-19: Review on latest available drugs and therapies against SARSCoV-2. Coagulation and inflammation cross-talking. *Virus Research*. 2020;286:198070. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198070>.
129. Walz L, Cohen AJ, Rebaza AP. Janus Kinase-Inhibitor and Type I Interferon Ability to Produce Favorable Clinical Outcomes in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *medRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.10.20172189>
130. Stebbing J, Sánchez-Nievas G, Falcone M, et al. JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality. *Sci Adv*. 2020. doi: 10.1126/sciadv.abe4724.
131. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study. *J Infect*. 2020;81:647-9.
132. Bronte V, Ugel S, Tinazzi E, et al. Baricitinib restrains the immune dysregulation in patients with severe COVID-19. *J Clin Invest*. 2020;130:6409-16.
133. Rodriguez-Garcia JL, Sanchez-Nievas G, Arevalo J, et al. Baricitinib improves respiratory function in patients treated with corticosteroids for SARS-CoV-2 pneumonia: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60:399-407.
134. Titanji BK, Farley MM, Mehta A, et al. Use of Baricitinib in Patients with Moderate and Severe COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa879.
135. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. ACTT-2 Study Group. *NEJM*. 2020 Dec 11;NEJMoa2031994. doi: 10.1056/NEJMoa2031994.
136. Rosas J, Pasquau F, Llombart M, et al. Experience With the Use of Baricitinib and Tocilizumab Monotherapy or Combined, in Patients With Interstitial Pneumonia Secondary to Coronavirus COVID19: A Real-World Study. *Reumatol Clin*. 2020. doi.org/10.1016/j.reuma.2020.10.009.
137. Molyvdas A, Matalon S. Cyclosporine: an old weapon in the fight against coronaviruses. *Eur Respir J*. 2020;56:2002484. <https://doi.org/10.1183/13993003.02484-2020>.
138. Poulsen NN, von Brunn A, Hornum M, Jensen MB. Cyclosporine and COVID-19: Risk or favorable? *Am J Transplant*. 2020;20:2975-82.
139. Sanchez-Pernautea O, Romero-Bueno FI, Selva-O'Callaghan A. Why Choose Cyclosporin A as First-line Therapy in COVID-19 Pneumonia. *Reumatol Clin*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.03.001>.
140. Galvez JL, Palmeros O, Real FA, et al. Cyclosporine A plus low-dose steroid treatment in COVID-19 improves clinical outcomes in patients with moderate to severe disease. A pilot study. *J Intern Med*. 2020. doi: 10.1111/joim.13223.
141. Guisado P, Valderas S, Carralón MM, et al. Clinical characteristics and outcomes among hospitalized adults with severe COVID-19 admitted to a tertiary medical center and receiving antiviral, antimalarials, glucocorticoids, or immunomodulation with tocilizumab or cyclosporine: A retrospective observational study (COQUIMA cohort). *Clin Med*. 2020. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100591.
142. Montealegre-Gómez G, Garavito E, Gómez-López A, et al. Colchicine: A potential therapeutic tool against COVID-19. Experience of 5 patients. *Reumatol Clin*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.05.001>
143. Mansouri N, Marjani M, Tabarsi P, et al. Successful Treatment of Covid-19 Associated Cytokine Release Syndrome with Colchicine. A Case Report and Review of Literature. *Immunol Invest*. 2020;7:1-7.
144. Corral P, Corral G, Diaz R. Colchicine and COVID-19. *J Clin Pharmacol*. 2020;60:978. doi: 10.1002/jcph.1684.
145. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, et al. Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21250494>.
146. Lopes MIF, Bonjorno LP, Giannini MC, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: an interim analysis of a randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial. *medRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.08.06.20169573.
147. Devereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019. The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*. 2020;3(6):e2013136. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13136.
148. Scarsi M, Piantoni S, Colombo E, et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1286-9.
149. Pinzón A, Cardona MD, Betancur F, et al. Clinical Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia Treated with Corticosteroids and Colchicine in Colombia. *ResearchGate*. 2020. doi:10.21203/rs.3.rs-94922/v1.
150. Sandhu T, Tieng A, Chilimuri S, Franchin G. A Case Control Study to Evaluate the Impact of Colchicine on Patients Admitted to the Hospital with Moderate to Severe COVID-19 Infection. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2020. doi: 10.1155/2020/8865954.
151. Mansur JL, Tajer C, Mariani J, et al. El suplemento con altas dosis de vitamina D podría representar una alternativa promisoriosa para prevenir o tratar la infección por COVID-19. *Clin Invest Arteriosclerosis*. 2020;32:267-77.
152. Quesada JM, Entrenas M, Bouillon R. Vitamin D receptor stimulation to reduce acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with coronavirus SARS-CoV-2 infections. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105719>.
153. Nogués X, Ovejero D, Quesada JM, et al. Calcifediol Treatment and COVID-19-Related Outcomes. *Lancet* (preprint). 2021. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3771318>.
154. Entrenas M, Entrenas LM, Vaquero JM, et al. Effect of

- calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>.
155. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19 A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021. doi:10.1001/jama.2020.26848.
156. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B(12) in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition*. 2020;79-80:111017. doi: 10.1016/j.nut.2020.111017.
157. Ling SF, Broad E, Murphy R, et al. High-Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional, Multi-Centre Observational Study. *Nutrients*. 2020. doi:10.3390/nu12123799.
158. Díaz Y, Suzarte MR, Martín Y, et al. Use of a Humanized Anti-CD6 Monoclonal Antibody (Itolizumab) in Elderly Patients with Moderate COVID-19. *Gerontology*. 2020. doi: 10.1159/000512210.
159. Biocon.com. Biocon Presented Insights into Clinical Study That Enabled DCGI Approval of Itolizumab for COVID-19. <https://www.biocon.com/biocon-presented-insights-into-clinical-study-that-enabled-dcgi-approval-of-itolizumab-for-covid19>.
160. Caballero A, Filgueira LM, Betancourt J, et al. Treatment of COVID-19 patients with the anti-CD6 antibody itolizumab. *Clin Transl Immunology*. 2020;9(11):e1218. doi:10.1002/cti2.1218. eCollection 2020.
161. Bernal D, Jaenes B, Morales A, et al. Imatinib might constitute a treatment option for lung involvement in COVID-19. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102565. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102565.
162. Weisberg E, Parent A, Yang PL, et al. Repurposing of Kinase Inhibitors for Treatment of COVID-19. *Pharm Res*. 2020;37(9):167. doi: 10.1007/s11095-020-02851-7.
163. Morales A, Bernal D, Llerena C, et al. Imatinib for COVID-19: A case report. *Clin Immunol*. 2020;218:108518. doi: 10.1016/j.clim.2020.108518.
164. McGee MC, August A, Huang W. BTK/ITK dual inhibitors: Modulating immunopathology and lymphopenia for COVID-19 therapy. *J Leukoc Biol*. 2021;109:49-53.
165. Burger JA. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383:460-73.
166. Heimfarth L, Serafini MR, Martins-Filho PR, et al. Drug repurposing and cytokine management in response to COVID-19: A review. *Int Immunopharmacol*. 2020;88:106947. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106947.
167. Treon SP, Castillo JJ, Skarbnik AP, et al. The BTK inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19-infected patients. *Blood*. 2020;135:1912-5.
168. Rada M, Qusairy Z, Massip-Salcedo M, Macip S. Relevance of the Bruton Tyrosine Kinase as a Target for COVID-19 Therapy. *Mol Cancer Res*. 2020. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-20-0814.
169. Roschewski M, Lionakis MS, Sharman JP, et al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. *Sci Immunol*. 2020;5(48):eabd0110. doi: 10.1126/sciimmunol.abd0110.
170. Varghese PM, Tsolaki AG, Yasmin H, et al. Host-pathogen interaction in COVID-19: Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies. *Immunobiology*. 2020;225(6):152008. doi: 10.1016/j.imbio.2020.152008.
171. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol*. 2020;889:173644. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173644.
172. Stallmach A, Kortgen A, Gonnert F, et al. Infliximab against severe COVID-19-induced cytokine storm syndrome with organ failure—a cautionary case series. *Crit Care*. 2020;24(1):444. doi: 10.1186/s13054-020-03158-0.
173. Robinson PC, Liew DFL, Liew JW, et al. The Potential for Repurposing Anti-TNF as a Therapy for the Treatment of COVID-19. *Med (N Y)*. 2020;18:90-102.
174. Mahil SK, Dand N, Mason KJ, et al. Factors associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with psoriasis—insights from a global registry-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147:60-71.
175. SOLIDARITY Trial Consortium; Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384:497-511.
176. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383:1813-26.
177. Rubio-Rivas M, Corbella X, Mora-Luján JM, et al. Predicting Clinical Outcome with Phenotypic Clusters in COVID-19 Pneumonia: An Analysis of 12,066 Hospitalized Patients from the Spanish Registry SEMI-COVID-19. *J Clin Med*. 2020;9(11):3488. <https://doi.org/10.3390/jcm9113488>.
178. Garcia-Vidal C, Moreno-García E, Hernández-Meneses M, et al. Personalized therapy approach for hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa964.
179. Fang X, Mei Q, Yang T, et al. Low-dose corticosteroid therapy does not delay viral clearance in patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81:147-78.
180. Maskin, L.P., Olarte, G.L., Palizas, F. et al. High dose dexamethasone treatment for Acute Respiratory Distress Syndrome secondary to COVID-19: a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2020. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04646-y>.
181. SEIMC. Recomendaciones de tratamiento COVID-19. 2020. <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020-COVID19-manejoclinico.pdf>.

LITERATURA COMENTADA

ARTRITIS
REUMATOIDE

Manuel Tenorio Martín

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

HACIA UNA REMISIÓN SIN FÁRMACOS EN ARTRITIS REUMATOIDE ESTABLECIDA: RESULTADOS A DOS AÑOS DEL ESTUDIO TARA

Elise van Mulligen, Angelique E Weel, J
M Hazes y otros.: Ann Rheum Dis 2020;
79:1174–1181

Objetivos.

Evaluar la efectividad clínica a 2 años de dos estrategias de reducción de fármacos. La primera estrategia consistió en reducir primeramente los (csDMARD) -fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedades sintéticos convencionales- progresivamente (es decir, metotrexato en ~ 90%), seguido de la reducción del inhibidor del factor de necrosis tumoral (Anti-TNF); la segunda estrategia consistió en la reducción progresiva del Anti-TNF primero, seguido de csDMARD después.

Métodos.

Este ensayo controlado aleatorizado, simple ciego, multicéntrico incluyó pacientes con artritis reumatoide (AR) con enfermedad bien controlada durante ≥ 3 meses consecutivos, definida como una puntuación de actividad de la enfermedad (DAS) medida en 44 articulaciones $\leq 2,4$ y un recuento de articulaciones inflamadas ≤ 1 , que se logró con un csD-

MARD y un inhibidor de TNF. Los pacientes seleccionados se asignaron al azar a una reducción gradual de la csDMARD seguida del anti-TNF, o viceversa. El resultado primario fue el número de rebotes de la enfermedad en los 2 años siguientes.

Resultados.

Se asignó aleatoriamente a 189 pacientes para reducir gradualmente su csDMARD ($n = 94$) o su inhibidor de TNF ($n = 95$) primero. La tasa acumulada de brotes después de 24 meses fue, respectivamente, 61% (IC del 95%: 50% a 71%) y 62% (IC del 95%: 52% a 72%). La media de DAS y HAQ-DI a lo largo del tiempo y la progresión radiográfica no difirieron entre los grupos ($p = 0,45$, $p = 0,17$, $p = 0,8$, respectivamente).

Conclusión.

El orden de disminución no afectó las tasas de rebote-exacerbación. Teniendo en cuenta los efectos similares desde un punto de vista clínico (DAS, HAQ y progresión radiográfica), los argumentos financieros deben prevalecer en la decisión de reducir primero los inhibidores del TNF.

Comentarios

Este trabajo se encuadra en el apartado de optimización de recursos sanitarios. Pone de manifiesto que,

lograda una remisión de más de tres meses de la AR por los pacientes que reciben dsDMARD y antiTNF, pueden empezar a reducir por cualquiera de los dos grupos de fármacos. Pero, teniendo en cuenta la diferencia importante de costes, es preferible empezar la disminución por los biológicos.

INCIDENCIA DE PRIMER EVENTO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA REUMÁTICA CRÓNICA. DATOS PROSPECTIVOS DEL PROYECTO CARMA: RESULTADOS A LOS 5 AÑOS DE SEGUIMIENTO

Maria Auxiliadora Martín Martínez
(Grupo Carma) Congreso (On Line) de
la Sociedad Española de Reumatología.
Octubre de 2020.

Grupo Carma: Investigador Principal:
Miguel Ángel González-Gay y otros.

Introducción. En pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas (ERIC), la incidencia de eventos cardiovasculares (ECV) aumenta en comparación con la población general. Este exceso de

morbilidad y mortalidad cardiovascular (CV) se debe a un proceso de aterogénesis acelerada, que no puede explicarse únicamente por los factores de riesgo CV tradicionales. Los estudios sugieren una interacción compleja de los factores de riesgo CV clásicos con la inflamación crónica y ciertos componentes genéticos.

Objetivos.

Determinar la incidencia y los factores de riesgo implicados en el desarrollo del primer ECV en pacientes con EIRC atendidos en las consultas de Reumatología después de 5 años de seguimiento.

Diseño y sujetos de estudio.

El proyecto CARMA [CARDiovascular en reuMATología] es un estudio multicéntrico de cohorte prospectivo observacional de 10 años de seguimiento para identificar el riesgo de ECV en pacientes con ERIC. Se incluye a pacientes con Artritis Reumatoide (AR), Espondilitis Anquilosante (EA) y Artritis Psoriásica (APs) y una cohorte de pacientes no expuestos (controles) sin ERIC. Análisis intermedio después de 5 años desde el inicio del estudio.

Seguimiento.

Se ha realizado un seguimiento activo de los pacientes que comenzaron el estudio hasta el desarrollo del PRIMER ECV. Se ha considerado éxito de seguimiento si el paciente completaba los 5 años desde el inicio del estudio o desarrollaba el evento de interés (primer ECV o fallecimiento por esta causa).

Variables y definiciones operativas.

Variable principal: primer ECV (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, arteriopatía periférica e insuficiencia cardíaca) desde la inclusión en el estudio hasta los 5 años de seguimiento.

Variables secundarias: (1) factores clásicos de riesgo CV (hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, hábito tabáquico y diabetes) (2) parámetros de inflamación y actividad

de la ERIC, duración y tratamientos. (3) variables sociodemográficas (edad y sexo), comorbilidades y parámetros de laboratorio

Análisis estadístico.

Incidencia acumulada (IA) de ECV fatal y no fatal por 1000 pacientes en ambas cohortes a los 5 años, desde el inicio del estudio. Modelo de riesgo proporcional de Weibull para estimar el Hazard Ratio (HR) e intervalo de confianza de los factores de riesgo de desarrollar ECV a los 5 años.

Resultados.

De las 2.911 personas (AR 775, EA 738, APs 721 y 677 controles): edad media 52.3 ± 12.6 años (52.9% mujeres) el 81.8% (2.382: AR 669, EA 610, APs 597 y 506 controles) completaron la visita de los 5 años. Quince pacientes fallecieron por ECV desde el inicio del estudio. 60 pacientes fallecieron por: cáncer (30); infecciones (16); otras causas (14)

Hubo 86 casos de Primer ECV a los 5 años. (sin enfermedad CV antes de la entrada en el estudio). La IA de primer ECV en pacientes con ERIC fue de 40.5 casos por 1.000 pacientes (IC 95%: 32.1-48.9) y 28.3 casos por 1.000 sujetos-controles (IC 95%: 15.5-41.1).

Conclusiones.

Los pacientes con ERIC seguidos, prospectivamente, en las consultas de reumatología muestran un mayor riesgo de desarrollar un PRIMER ECV a los 5 años de seguimiento en comparación con los controles. Una mayor duración de la enfermedad inflamatoria es un factor de riesgo de desarrollar ECV en los pacientes con ERIC.

Comentarios

Hemos incluido este estudio de comorbilidad en varias enfermedades reumáticas por su oportunidad y pertinencia y porque su mayor población estudiada es de AR. Acentúa la evidencia de que la inflamación es en sí misma un factor de riesgo cardiovascular.

EL USO DE HIDROXICLOROQUINA NO SE ASOCIÓ CON LA LONGITUD DEL QTc EN UNA GRAN COHORTE DE PACIENTES CON LES Y AR

Elizabeth Park, Jon Giles, Thania Perez-Recio y otros. Abstract número 0431.

Reunión: ACR Convergence 06/11/2020

Antecedentes/propósito:

La hidroxicloroquina (HCQ) es una terapia fundamental para el lupus eritematoso sistémico (LES) y se usa en la artritis reumatoide (AR). Sin embargo, su uso en el tratamiento de COVID-19 ha suscitado preocupaciones por la posibilidad de prolongación del QTc y desarrollo de arritmia. Por lo tanto, evaluamos la longitud del QTc en una gran cohorte de LES y AR y su asociación con el uso de HCQ.

Métodos:

Se analizaron un total de 681 pacientes con LES y AR sin enfermedad cardiovascular clínica (ECV) de dos cohortes prospectivas de AR con ECG como parte de la recopilación de datos del estudio ($n = 307$) y una cohorte retrospectiva con LES ($n = 374$) con ECG. realizado como parte del estándar de atención. Los participantes de las tres cohortes fueron reclutados en centros de referencia terciarios. La asociación entre la longitud del QTc y el uso de HCQ se exploró en modelos de regresión y se ajustó para las características específicas de la enfermedad y los factores de riesgo de ECV.

Resultados:

De toda la cohorte (LES + RA), el 54% eran usuarios de HCQ y el 44% tenían un QTc > 440 ms. La longitud media del QTc fue de 437 ± 28 ms. En toda la cohorte, la longitud ajustada del QTc en los usuarios de HCQ fue comparable a la de los no usuarios de HCQ. En el modelado logístico multivariado, el uso de HCQ no fue un predictor significativo de QTc prolongado > 440 o > 500 ms para toda la cohorte (OR 0,89; IC 0,25-3,2 y OR 0,11; IC 0,007-1,7, respectivamente), ni para la AR cohorte (OR 1,1; IC 0,54-2,2, & OR 0,80; IC 0,23-2,8, respectivamen-

te). El uso de HCQ no fue un predictor significativo de un QTc > 440 ms en el subconjunto de LES (OR 2,0; IC 0,46-8,8). Sin embargo, los pacientes con LES con un QTc > 500 ms estaban en el grupo de HCQ, pero estas observaciones fueron demasiado pequeñas para detectar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de HCQ. Es importante destacar que el QTc > 500 ms no se asoció con arritmias o muertes. No se encontraron interacciones significativas entre el uso de HCQ y otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc en toda la cohorte. De hecho, el uso de HCQ combinado con cualquier medicación prolongadora del QTc se asoció

con una duración del QTc comparable (434 ms; IC 430-439) frente al uso de HCQ solo (433 ms; IC 429-437). Se encontró una interacción significativa ($p = 0,014$) entre el uso de HCQ y el uso de antipsicóticos en la cohorte de LES, siendo la longitud del QTc más larga (441 ms; IC 428-454) para los que tomaban ambos, frente a los que solo tomaban HCQ (432 ms; IC 428-436).

Conclusión:

Este estudio demuestra que en una gran cohorte combinada de pacientes con LES y AR, la longitud del QTc no difiere significativamente en los usuarios de HCQ en comparación con los no usuarios de HCQ, inclu-

so al ajustar por posibles factores de confusión clínicos. Es importante destacar que el uso de HCQ no se asoció con un QTc prolongado (> 440 ms) en las cohortes de LES y AR combinadas e individuales, ni el uso de HCQ fue un predictor significativo de la longitud del QTc.

Comentarios

También este estudio transversal se ha realizado sobre un grupo de varias enfermedades reumáticas, pero lo refiero por su oportunidad y porque buena parte de su población es de AR. Demostrado que no aumenta el QTc, seguiré prescribiendo HCQ, como en los últimos 40 años.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez

Enrique de Ramón Garrido

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

RELACIONES ENTRE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD, DAÑO ORGÁNICO ESTABLECIDO Y CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD (CVRS) EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS (MA)

Shi Y Li M, Liu L, et al. Autoimmun Rev, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102691>

Este estudio tuvo como objetivo explorar, en pacientes con LES, las relaciones entre la actividad de la

enfermedad, el daño orgánico y la CVRS, medida con las escalas SF-36, EQ-5D, LupusQoL y LupusPRO, e investigar la posible existencia de una correlación específica con las diferentes áreas geográficas. Los autores llevaron a cabo un revisión sistemática de la literatura en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, World of Science, Cochrane Library y CINAHL, desde su inicio hasta diciembre de 2019. Procedieron al MA de los datos y el análisis de subgrupos según las regiones geográficas. Considerando que se trataba de una muestra incompleta de todos los estudios realizados, se utilizó un modelo de efectos aleatorios para

la estimación de los coeficientes de correlación y la heterogeneidad de los resultados de las publicaciones. Se seleccionaron un total de 40 artículos con 6.079 pacientes adultos con LES. El MA de los estudios que utilizaron el SF-36 y LupusPRO mostraron ligera o moderada correlación negativa entre la actividad y los dominios de estas escalas de calidad de vida (coeficiente de correlación [r] entre -0.27 y -0.07). De forma similar, se observaron coeficientes negativos entre daño orgánico y los dominios de las escalas SF-36 y (r entre -0.25 y -0.08). El r combinado fue relativamente mayor en los dominios de la función física que en los de la fun-

ción mental. En el análisis de subgrupos por regiones geográficas, la actividad tuvo una fuerte correlación negativa con los dominios del SF-36 en pacientes lúpicos africanos y europeos, mientras que el daño orgánico tuvo fuerte correlación negativa con los dominios del SF-36 en asiáticos ($p < 0.010$). Los autores concluyen que este estudio proporciona, por primera vez en el LES, información global sobre las relaciones entre estas tres variables resultado de la enfermedad, actividad inflamatoria, daño orgánico permanente y CVRS.

Comentarios

La investigación o evaluación de resultados de las enfermedades se refiere a los estudios clínicos y de base poblacional que tratan de evaluar y optimizar los resultados finales de la atención sanitaria y que afectan al paciente individual y a la sociedad en su conjunto. Las consecuencias del LES pueden ser evaluadas por el sistema de salud, especialmente asistencial, de forma que la actividad de la enfermedad y el daño establecido, son los resultados de la enfermedad que, en primera instancia, pueden parecer más importantes. No obstante, existen otras variables resultado, referidas directamente por el paciente, que suponen una gran parte de la carga de la enfermedad. Aunque los médicos entienden que la enfermedad y su tratamiento suponen problemas en la vida diaria de los pacientes, los resultados referidos por estos, es decir, desde su perspectiva, no se han tenido en consideración lo suficiente. Los resultados de este estudio nos indican que la actividad y el daño acumulado en los pacientes con LES se relacionan con diferentes aspectos de la CVRS. Sea cual sea la dirección de la causalidad, un tratamiento adecuado podría mejorar estos tres aspectos de la enfermedad y aliviar el sufrimiento de los pacientes. Por otra parte, las distintas áreas geográficas, con sus diferencias demográficas puede suponer también distintas repercusiones sobre la enfermedad en cada una de ellas, lo que también se aprecia en esta revisión sistemática.

HACIA UN MANEJO PRÁCTICO DE LA ASTENIA EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Mertz P, Schlenker A, Schneider M, et al. *Lupus Sci Med* 2020;7:e000441.

En esta publicación, los autores hacen un resumen sobre lo que ellos consideran como la forma más razonable de aproximarse al manejo de la astenia (cansancio), manifestación tan frecuente en el lupus eritematoso sistémico (LES) (OCEBM 2011, nivel 5). Sugieren un algoritmo práctico que, en primer lugar, plantea la resolución de aquellas causas de astenia que no se relacionen directamente con el LES; su diagnóstico correcto se basará en los datos obtenidos de la historia del paciente, su exploración y la información de la analítica y otras pruebas complementarias. En un segundo paso, debe evaluarse la situación de actividad y lesión orgánica establecida achacable al LES. Como es natural, en los pacientes en situación de actividad, el objetivo principal es alcanzar y mantener su remisión con el tratamiento inmunorregulador adecuado. Para el daño crónico, se quiere el tratamiento de soporte adecuado al órgano lesionado de forma permanente. Los autores opinan que la ansiedad y la depresión son factores principales responsables de la astenia, lo que requiere apoyo psicológico, y con fármacos si se consideran necesarios.

Comentarios

La astenia es muy frecuente en el LES, de forma que hasta el 90% de los pacientes pueden referirla. Una tercera parte de ellos la catalogan como de gravedad (*Rheumatology* 2019;58:987). Se trata de una manifestación subjetiva de la enfermedad, por lo que solo puede cuantificarse mediante escalas de medida de salud, generales o específicas. Su presencia supone un deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud, dificultades laborales y costes económicos indirectos (*Rheumatology* 2009;48:281). En la actualidad, no se dispone de tratamiento para esta complicación y la existencia de múltiples factores causales hace difícil

resolver el problema. Los autores plantean una aproximación práctica que podría ser útil, aunque la forma en que se ha elaborado esta guía de tratamiento no ha seguido los estándares de las guías de práctica clínica, por lo que su validez es cuestionable, más allá de la opinión de los expertos que la han desarrollado. Por otra parte, aunque los pacientes deben ser atendidos en la práctica clínica tanto de forma global, como detallada en los diferentes órganos y sistemas que pueden verse afectados, la disponibilidad de unidades tan complejas como las que plantean no parece estar al alcance de la mayoría de los centros asistenciales de nuestro país.

EFFECTO DE LA PRE-EXPOSICIÓN A LA HIDROXICLOROQUINA (HCQ) SOBRE LA MORTALIDAD POR COVID-19 EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE O LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Rentsch CI, DeVito NJ, MacKenna B, et al. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e19-e27. *Lancet Respir Med*. 2020 Oct;8(10):963-974.

El objetivo de este estudio fue la evaluación de la efectividad del tratamiento con HCQ, previo a la infección por SARS-CoV-2, en pacientes con AR o LES, para la prevención de la mortalidad debida a la COVID-19. Los autores llevaron a cabo un estudio observacional, de base poblacional, con metodología preespecificada, que utilizó datos de atención primaria (The Phoenix Partnership software) conectados con los registros de mortalidad de la plataforma OpenSAFELY (plataforma de datos desarrollada durante la pandemia de COVID-19 para el análisis de los datos anonimizados de atención primaria), que cubre aproximadamente un 40% de la población de Inglaterra, Reino Unido. Con el fin de evitar un sesgo de indicación (prevención de formas graves de Covid-19), se inclu-

yeran sujetos adultos, a partir de los 18 años, registrados como AR o LES, que tenían prescrita la HCQ, al menos en dos ocasiones, antes de los 6 previos a la fecha índice (primero de marzo de 2020). Para estimar la asociación del tratamiento habitual con HCQ, antes del inicio de la pandemia COVID-19, con la mortalidad por COVID-19, se analizó el componente persona-tiempo de tratamiento, comparando la información sobre los tratamientos que estaban recibiendo los pacientes con AR o LES, con el ajuste estadístico necesario para evitar errores de interpretación. Entre el primero de septiembre de 2019 y el primero de marzo de 2020, se registraron 194.637 pacientes con AR o LES, de los que 30.569 (15,7%) recibieron dos o más recetas de HCQ. Entre el primero de marzo y el 13 de julio de 2020 hubo 547 fallecidos por COVID-19, 70 de ellos tratados con HCQ. La mortalidad estandarizada acumulada por COVID-19 fue de 0,23% (IC95%: 0,18 a 0,29) entre los tratados con HCQ y 0,22% (0,20 a 0,25) entre los no tratados, con una diferencia absoluta de 0,008% (-0,051 a 0,066). Tras tener en cuenta la edad, el género, la etnia/raza y el empleo de otros fármacos inmunosupresores, así como el área geográfica, no se observó asociación entre la utilización de HCQ y la mortalidad por la COVID-19 (HR 1,03, IC95%: 0,80 a 1,33). No se encontraron interacciones significativas con la edad y otros tratamientos inmunosupresores. En el análisis cuantitativo de los posibles sesgos, los autores encontraron que sus observaciones fueron robustas con respecto a la información faltante sobre otros tratamientos adicionales para sus enfermedades autoinmunes sistémicas en los registros. También observaron las mismas asociaciones para el caso de la mortalidad no debida a la COVID-19.

En resumen, el estudio no encontró diferencias en la mortalidad por COVID-19 entre los pacientes que estaban siendo tratados con HCQ por su AR o LES durante los 6 meses anteriores al inicio de la pandemia en Inglaterra. No obstante, plantean la necesidad de llevar a cabo ensayos

clínicos para investigar la utilidad de la HCQ como prevención preexposición al virus y el desarrollo de complicaciones graves consecuencia de la COVID-19.

Comentarios

La HCQ se utiliza para en el tratamiento de pacientes con LES y AR. Su efecto se relaciona con su capacidad de inhibición del procesamiento lisosomal de los antígenos, la presentación de los antígenos en el contexto de los MHC-II y el funcionamiento de los receptores toll-like. Se ha demostrado que inhibe la entrada del SARS-Cov-2 en las células epiteliales "in vitro". No obstante, los estudios clínicos, tanto observa-

ciones como experimentales, no han podido demostrar reducción de la mortalidad en pacientes con COVID-19 (Ann Med 2021;53:117). Los autores controlan en gran medida la posible confusión por indicación, incluyendo gran parte de los factores conocidos que se han asociado a mortalidad en pacientes con la Covid-19. No obstante, en la medida en que se trata de un estudio observacional, sin aleatorización de la intervención, en este caso la HCQ, se mantiene la duda sobre la validez de estos resultados, por lo que los autores siguen considerando que sería necesario desarrollar ensayos clínicos controlados aleatorizados que confirmen sus hallazgos.

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, Sfakakisa 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, oclusión 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- β 2GPI IgG, anti- β 2GPI 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 ob-

servacionales 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 tromboprolifaxis 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 β 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 tromboprotector 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, plasmáferesis 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 hidroxiclороquina. 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 SAF.

Comentarios

Los autores señalan que el SAF 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 describe 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 negatizan 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 hidroxiclороquina) a largo plazo evitando de este modo la anticoagulación crónica.

COVID-19 Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS: MÁS EXPECTATIVAS QUE EVIDENCIAS

Borghi 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 exitus.

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-β2 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-β2 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-β2GPI (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-β2GPI 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-β2 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 actualmen-

te 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.

SEGURIDAD Y EFICACIA DE ABATACEPT EN LA ESCLERODERMIA: LA EXPERIENCIA EUSTAR

Ivan Castellví 1, Muriel Elhai 2, Cosimo Bruni, et al. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Dec; 50(6):1489-1493

Eustar tiene publicado su experiencia con abatacept en 5 y 7 pacientes con esclerodermia con artritis o miopatía, observándose alguna mejoría en la artritis, pero no en la afectación muscular.

En este artículo se muestran los resultados de un estudio más amplio, retrospectivo, observacional para analizar la eficacia y seguridad del abatacept en la esclerodermia con afectación de distintos órganos.

Se recogió la experiencia en 19 pacientes, además de los 8 del propio estudio, en total veintisiete pacientes. Veinticinco eran mujeres con una media de edad de 61 (32-4) y con 13 (5-23) años de evolución de la enfermedad. El 67% tenían una forma limitada y la mediana del índice de Rodnan fue de 6.5. El 63% tenían un síndrome de solapamiento, siendo la artritis reumatoide la enfermedad autoinmu-

ne más prevalente (12 pacientes). Antes de comenzar el tratamiento se detectó enfermedad pulmonar intersticial, por TACAR, en 15 pacientes; sólo un paciente tenía una CVF <70%. La principal indicación de comenzar tratamiento fue la afectación articular (63%), seguido de miositis (26%). Ningún paciente recibió la medicación con intención de mejorar la esclerosis cutánea. La forma preferida de administración fue la intravenosa (74%). Casi un tercio habían sido tratados previamente con otro biológico (15% rituximab, 15% tocilizumab y 15% anti -TNF). La media de duración del tratamiento con abatacept fue de 24 meses (IC 95% ; CI 10;84). Veintidos pacientes llevaban más de 12 meses de tratamiento.

Se comunicaron 16 efectos adversos, el 56% en los primeros 3 meses. La mayoría infecciones, y una hemorragia cerebral. Con la excepción de las infecciones en pacientes tratados con corticoides, no se encontró asociación entre riesgo de infección y el uso de inmunosupresión previa.

Después de 12 meses de tratamiento hubo mejoría en la afecta-

ción articular y cutánea. El número de articulaciones dolorosas e inflamadas disminuyó ($p < 0.03$ y $p < 0.02$ respectivamente). La mejoría se comenzó a observar a los 3 meses. Es más, se observó un efecto beneficioso en el HAQ-DI a los 3 y 6 meses ($p < 0.05$) y de la rigidez matutina a los 6 y 12 meses ($p < 0.03$). También mejoró el índice de Rodnan ($p < 0.05$), que bajó de 9.2 ± 9.2 a 4.4 ± 3.4 después de un año de tratamiento, aunque cuando se analizó el subgrupo de pacientes con afectación difusa, no se encontró cambios significativos. Tampoco se observaron diferencias en las pruebas de función respiratoria, en la afectación gastrointestinal ni en la presión pulmonar estimada por ecocardiografía. Se consiguió bajar la dosis de prednisona al final del tratamiento (11.5 ± 13.4 mg vs. 4.8 ± 1.5 mg; $p < 0.05$).

Comentarios

Este estudio tiene varias limitaciones, los pacientes eran muy diversos, con distintas indicaciones de tratamiento; la mayoría tenían afectación limitada, lo cual puede afectar a la interpretación de la

efectividad cutánea. No obstante abatacept puede ser otra alternativa de tratamiento a tener en cuenta en el tratamiento de los enfermos con esclerodermia, especialmente cuando prevalece la afectación articular.

TOCILIZUMAB EN LA ESCLERODERMIA: ENSAYO CLÍNICO FASE 3 RANDOMIZADO, DOBLE CIEGO, PLACEBO-CONTROL. SEGUIMOS TRAS LA BÚSQUEDA DE TRATAMIENTOS PARA LA ESCLERODERMIA

Dinesh Khanna 1, Celia J F Lin 2, Daniel E Furst et al.

Este ensayo clínico se realizó con la intención de analizar el efecto de tocilizumab en la esclerodermia valorando el índice de Rodnan (mRSS) y la función pulmonar, basándose en la teoría de que los niveles de IL-6 están elevados en la esclerodermia y que, si participan en el desarrollo de la fibrosis, una disminución de sus niveles podría reducir la actividad de la enfermedad.

Está realizado en 75 centros de 20 países de Europa, Norte América, Latinoamérica, y Japón.

Participaron pacientes adultos con esclerodermia difusa, clasificada según los criterios del colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea contra el Reumatismo de 2013. Los pacientes tenían que tener una evolución ≤ 60 meses desde la primera manifestación que no fuera un fenómeno de Raynaud y un mRSS de 10-35 unidades. Tenían que tener reactantes de fase aguda elevados ($\text{PCR} \geq 6 \text{ mg/l}$, $\text{VSG} \geq 28 \text{ mm/h}^a$ o un recuento de plaquetas $\geq 330 \times 10^9/\text{L}$) y una enfermedad activa definida por al menos uno de los siguientes puntos en el cribado: duración de la enfermedad ≤ 18 meses, un incremento de mRSS de al menos 3 unidades, afectación de una nueva zona del

cuerpo en los 6 meses previos y al menos un roce tendinoso. Se excluyeron pacientes con una FVC $\leq 55\%$ o una DLCO $\leq 45\%$.

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir inyecciones subcutáneas semanales de 162 mg de tocilizumab o placebo durante 48 semanas, seguidos de otras 48 semanas de tocilizumab.

La aleatorización se centralizó y estratificó por los niveles de IL-6 en el cribado (<10 o $\geq 10 \text{ pg/mL}$).

El mRSS y la CVF se midieron a nivel basal y en las semanas 8, 16, 24, 36 y 48. El objetivo primario era conseguir una mejora del mRSS con respecto a la basal en la semana 48. Los objetivos secundarios fueron el cambio en el porcentaje de la CVF en la semana 48, tiempo al fallo de tratamiento, y la sensación subjetiva de mejoría por parte del paciente y el médico.

Entre noviembre de 2015 y febrero de 2017 se reclutaron 210 pacientes, de los cuales se aleatorizaron 104 a recibir tocilizumab y 106 a recibir placebo. La mayoría de los participantes fueron mujeres (81%) con una media de edad de 48,2 (DS 12,4) años. La duración media de la enfermedad fue de menos de 2 años, y la afectación de la piel moderada a grave, con una media basal de mRSS de 20,4 (DS 7,0) en el grupo placebo y 20,3 (DS 6,7) en el de tocilizumab. Los participantes tenían función pulmonar normal o moderadamente afectada con una media de CVF de 83,9 % (DS 15,0) en el placebo y 80,3 % (DS 14,4) en el de tocilizumab y la DLCO de 76,8% (DS 18,6) y 74,4% (DS 19,2) respectivamente; un 65% tenían evidencia de afectación intersticial en la TACAR.

La diferencia de mínimos cuadrados para el mRSS, desde el valor basal a la semana 48, fue de 6,14 para el tocilizumab y 4,41 en placebo (diferencia ajustada de 1,73 (IC 95% 3,78 a 0.32), $p=0,10$). Con estos resultados el objetivo primario no se alcanzó en la semana 48 a pesar de que los pacientes tratados con tocilizumab tuvieron una mejor respuesta en la esclerosis cutánea.

Para la CVF en la semana 48, los resultados estuvieron a favor del tocilizumab con una diferencia de mínimos cuadrados de 4,2 (IC 95% 06,4; nominal $p=0.0002$). A pesar de que los análisis de Kaplan Meyer favorecían el tocilizumab sobre placebo, esto no se repetía cuando se ajustaba para la IL-6 (HR 0,63; IC 95% 0,37-1,06, nominal $p=0$).

Las pruebas funcionales respiratorias y la TACAR tras el tratamiento también mostraron un efecto antifibrótico de tocilizumab. La caída de la CVF fue menor en los pacientes tratados con tocilizumab con respecto al placebo.

En la escala visual global del paciente y del médico no hubo diferencias entre tocilizumab y placebo.

Desde el punto de vista de la seguridad, la infección fue el más frecuente de los efectos adversos (54 de 104 en el grupo de tocilizumab (52%) y 53 en los 106 de placebo (50%). Se comunicaron efectos adversos graves en 13 participantes tratados con tocilizumab y en 18 con placebo, principalmente infecciones (3 casos, 8 casos) y efectos cardíacos (dos casos y siete casos respectivamente).

En resumen, el objetivo primario para alcanzar un menor grado de esclerosis en la piel no se alcanzó. En cuanto a la afectación pulmonar tocilizumab parece preservar la función pulmonar en pacientes en estadios tempranos y con reactantes de fase aguda elevados.

Comentarios

El tratamiento de la fibrosis pulmonar asociada a la esclerodermia sigue siendo una asignatura pendiente en estos pacientes. Recientemente se han asociado los antifibróticos, sobre todo nintedanib, a los inmunosupresores clásicos, fundamentalmente micofenolato de mofetilo, que ha desplazado a ciclofosfamida. El papel de los monoclonales como rituximab y tocilizumab todavía no está bien establecido. Este ensayo clínico apoya el uso de tocilizumab para frenar la progresión de la fibrosis pulmonar en estos pacientes.

¿TIENEN ALGUNA CARACTERÍSTICA PROPIA LOS PACIENTES CON ESCLERODERMIA CON ANTICUERPOS ANTI-PM/SCl?

Maria-Grazia Lazzaroni^{1,2}, Emiliano Marasco³, Corrado Campochiaro, et al. *Reumatology* (Oxford). 2021 Feb 12;keab152. doi: 10.1093/reumatology/keab152.

En la esclerodermia (ES), tanto la extensión de afectación cutánea, como los autoanticuerpos presentes, se han relacionado con las manifestaciones clínicas y complicaciones esperables. Poco se sabe sobre la presencia de anti PM/ScI y ese, precisamente, ha sido el objetivo de este estudio, conocer el fenotipo clínico de los pacientes con anti-PM/ScI, solos o asociados a anticuerpos específicos de ES. PM/ScI es un complejo macromolecular implicado en la degradación y el procesamiento del RNA. Los principales autoantígenos, pero no los únicos, son PM/ScI-100 y PM/ScI-75.

Los investigadores incluyeron dos estudios: un corte transversal de 144 pacientes anti-PM/ScI+, sin anticuerpos específicos de ES, que compararon con 7202 anti-PM/ScI-, y con 155 anti-PM/ScI+ asociados a anticuerpos específicos, de la cohorte EUSTAR; y un estudio casos y controles que incluyó 165 anti-PM/ScI+ con 165 pacientes anti-PM/ScI- (85 del registro EUSTAR) que compararon con 257 controles anti-PM/ScI-, pareados por sexo, tipo cutáneo, duración de la enfermedad y edad al inicio de la ES. Este último estudio lo hicieron porque en la base de datos EUSTAR faltan algunos datos, como el registro de neoplasias, entre otros.

En total se encontraron anti-PM-ScI + en un 4% de los pacientes con ES. En la mitad fue el único autoanticuerpo.

Como era de esperar, los pacientes con antiPM/ScI presentaron afectación muscular, calcinosis y manifestaciones cutáneas de dermatomiositis más frecuentemente que los pacientes que fueron negativos. Pero tuvieron la misma frecuencia de crisis renal y neoplasias

(tanto sincrónicas como asincrónicas). Los pacientes con afectación muscular presentaron un fenotipo más agresivo. La presencia de EPI fue de curso más benigno que en los controles. Pero los autores comentan que estoy hay que tomarlo con cuidado porque se ha reportado recientemente, que la EPI, en pacientes con anti-PM/ScI +, pudiera ser más significativa después de la primera década (*Arthritis Rheumatol* 2020;72:465-76). Los pacientes con el anticuerpo tuvieron menos HP por ecocardiografía y menos afectación esofágica.

Los pacientes con anticuerpos específicos asociados a anti-PM/ScI tuvieron manifestaciones típicas de la ES que los enfermos con anti-PM/ScI aislados.

Los autores también miraron si había alguna diferencia según que el anticuerpo fuera el PM/ScI-100 o el 75. En la mitad de los pacientes la positividad fue doble, es $\frac{1}{4}$ parte fue positivo solo uno de los dos. El primero se asoció a más calcinosis y telangiectasias.

Comentarios

En general, tenemos la idea de que los autoanticuerpos de la ES son mutuamente excluyentes. Pero eso es así para los anticuerpos más típicos, mientras que no sucede lo mismo con autoanticuerpos menos frecuentes, sobre todo los detectados mediante plataformas modernas que analizan multitud de anticuerpos al mismo tiempo. Aunque desde hace años sabemos que las asociaciones clínicas a cada uno de los anticuerpos detectados en la ES no son siempre las esperadas, lo cierto es que en muchas ocasiones nos dan información sobre el pronóstico. Los anti-PM/ScI los encontramos con frecuencia en pacientes con ES. Al menos en nuestra Unidad, con frecuencia acompañan a los específicos, aunque con frecuencia los encontramos como único autoanticuerpo en pacientes sin ninguna enfermedad autoinmune sistémica definida. Este artículo contribuye a conocer las asociaciones clínicas más previsibles en este grupo de pacientes.

VASCULITIS



José Luis Callejas Rubio

Manuela Moreno Higuera

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

ALGORITMO PARA LA DETECCIÓN DE VASCULITIS PRIMARIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Sarti C, Picchioni A, Telese R, et al. *Neurol Sci*.2020;41(11):3135-48. doi: 10.1007/s10072-020-04583-3.

Los autores de este trabajo realizan una revisión actualizada de las vasculitis primarias del sistema ner-

vioso central (VPSNC) y elaboran un algoritmo de detección preliminar basado en datos clínicos y radiológicos no invasivos. Éste, además, podría ayudar a seleccionar pacientes para pruebas adicionales y más invasivas, como angiografía cerebral, punción lumbar y biopsia cerebral.

Para ello, realizan una revisión de 24 series de casos en PubMed entre 2002 y 2019, con un total de 585

pacientes diagnosticados, el 41% confirmado por biopsia. Clasifican las características clínicas y radiológicas como "mayores" o "menores" si la frecuencia fue mayor o menor que el valor medio (47,2% para las clínicas y 46,6% para las radiológicas); las combinan en conjuntos de criterios, aplican éstos a los informes de casos publicados y seleccionan los que mejor identifican a los pacientes con VPSNC definidas.

Las características clínicas "mayores" fueron déficits neurológicos focales como hemiparesia, afasia, ataxia o síntomas visuales (60,3%), cefalea (57,1%), accidente cerebrovascular (44,4%) y deterioro cognitivo (42,7%). Las "menores" fueron alteración del nivel de consciencia (30,6%), convulsiones (26,9%) y trastornos psiquiátricos/estado de ánimo (20,9%). Las características neuroradiológicas "mayores" fueron múltiples lesiones parenquimatosas (68,3%), realce del contraste parenquimatoso/meningeo (46,6%), anomalías de los vasos por angiografía por resonancia magnética como estenosis únicas o múltiples, u oclusión (68,2%) y realce de la pared del vaso (85%). Las "menores" fueron hemorragia parenquimatosa/subaracnoidea (16,6%) y lesión parenquimatosa única (11,7%).

Los criterios capaces de identificar a todos los pacientes con VPSNC fueron:

1. Una característica clínica (mayor/menor) + una característica neuroradiológica mayor o
2. Dos características clínicas (al menos una mayor) + una característica neuroradiológica menor

No debe existir un diagnóstico alternativo mejor. Otras pruebas como los paneles de autoanticuerpos, serologías, PCR y/o VSG, punción lumbar, son útiles para descartar diagnósticos alternativos.

A pesar de las limitaciones descritas por los autores en cuanto a la calidad de los estudios revisados y metodología del estudio, proponen un algoritmo preliminar ante la sospecha de una VPSNC, no como herramienta diagnóstica concluyente.

Comentarios

Se trata de un interesante trabajo, que si bien precisa de más estudios para validar el algoritmo, puede ser de gran ayuda a la hora de facilitarnos la sospecha y el diagnóstico precoz de una entidad rara con una presentación clínica inespecífica, como lo es la VPSNC.

BENRALIZUMAB EN GEPA. AUMENTAMOS EL ARSENAL TERAPÉUTICO

Guntur VP, Manka LA, Denson JL, et al.. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;S2213-2198(20)31104-1. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.054.

El objetivo es estudiar la eficacia de seguridad de benralizumab, un antagonista del receptor α de la IL-5 de eosinófilos y basófilos, aprobado para el tratamiento del asma, en la granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (GEPA).

Se trata de un estudio prospectivo en 10 pacientes con GEPA a los que se administra benralizumab a dosis de 30 mg vía subcutánea el día 0, a las 4 y 8 semanas, y luego cada 8 semanas hasta la semana 24, con un seguimiento hasta completar 40 semanas. Se incluyeron pacientes con tratamiento inmunosupresor a dosis estables y se excluyeron a los que habían recibido biológicos en los 3 meses previos. Los objetivos principales son valorar la reducción de la dosis de corticoides, las exacerbaciones, signos y síntomas de la GEPA, los marcadores de actividad, incluyendo ANCA, IgE, eosinófilos, espirometría y la fracción excrecional de óxido nítrico exhalado (FeNO); y cuestionarios de actividad de la GEPA y del asma. Al inicio del estudio 3 pacientes tenían ANCA (+) y la media de eosinófilos era de 350/mcl.

Benralizumab fue bien tolerado y se observó una reducción en la dosis media de corticoides desde 15 mg al inicio hasta 2 mg al final del seguimiento, suspendiéndose en la mitad de los pacientes. Las exacerbaciones fueron también menores

en la fase de tratamiento que en las fases pre y postratamiento. Se observó una disminución en el recuento de eosinófilos. No se observaron diferencias en la FeNO ni en calidad de vida.

Los autores concluyen que benralizumab fue bien tolerado, permite reducir la dosis de corticoides y disminuye el riesgo de recidivas.

Comentarios

Aunque el tamaño muestral es pequeño y los resultados poco concluyentes nos ha parecido muy interesante el traer este artículo como paradigma del cambio de dianas en el tratamiento de la GEPA, fundamentalmente el eosinófilo, de forma absolutamente distinto al resto de las vasculitis asociadas a ANCA. Benralizumab probablemente se una al arsenal terapéutico junto a omalizumab, y sobretodo mepolizumab, para el tratamiento de la GEPA.

EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN Y REMISIÓN DE LAS VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA RESUMIDAS EN 38 RECOMENDACIONES REALIZADAS POR EL GRUPO DE EXPERTOS FRANCÉS EN VASCULITIS LIDERADO POR GUILLEVIN

Terrier B, Charles P, Aumaitre O, et al. Presse Med.2020;49(3):104031.doi: 10.1016/j.lpm.2020.104031.

Se trata de una guía de práctica clínica realizada por el grupo francés basada en la revisión de la literatura y en su experiencia personal, y en la que en 38 recomendaciones con nivel de evidencia y grado de recomendación se resume cómo debería hacerse el tratamiento de inducción y remisión de las vasculitis asociadas a ANCA. Como es imposible recoger las 38 en este resumen, hemos seleccionado las que nos parecen más interesantes o controvertidas, en nuestra opinión:

1. En inducción, donde digo ciclofosfamida (CF) digo rituximab (RTX) salvo insuficiencia renal grave y/o hemorragia alveolar grave. Grado A.
2. Metotrexate (MTX) tiene su huequecito en el tratamiento de formas leves de granulomatosis con poliangéitis (GPA), y en formas granulomatosas. Grado B.
3. Curiosamente siguen recomendando la pauta de inducción con RTX de 375 mg/m²/semanal durante 4 semanas frente a la de dos dosis de 1 g separadas 2 semanas. Grado A. Las recidivas siempre, siempre, siempre con las 4 dosis. Grado A. Donde dicen RTX dicen biosimilares. Comité de expertos.
4. Las recomendaciones que hacen del uso de inmunoglobulinas intravenosas están basadas en comité de expertos, y no terminamos de verlas claramente. En determinadas situaciones, sobre todo si hay infección grave en el brote, nosotros creemos que son una muy buena alternativa.
5. No recomiendan la plasmaféresis (Grado A) salvo en casos individualizados y como comité de expertos, fundamentalmente en casos de deterioro de la función renal a pesar de tratamiento convencional y hemorragia alveolar grave.
6. La pauta que recomiendan de CF intravenosa es la siguiente: 600 mg/m² los días 1,14 y 28, y posteriormente 700 mg/m² cada 3 semanas por un total de 6 o 9 ciclos. Grado B. Nosotros preferimos las pautas quincenales, salvo casos graves en los que las acordamos más.
7. Proponen siempre, siempre, siempre la misma dosis y pauta de descenso de corticoides, independientemente de si se ha usado RTX u otro inmunosupresor. Grado A. Curiosamente no hacen referencia al uso de pulsos.
8. No recomiendan anti-TNF, ni abatacept, ni belimumab ni tocilizumab ni eculizumab, ni...
9. Para el mantenimiento de GPA o poliangéitis microscópica graves recomiendan RTX. Grado A. La animadversión por el micofenolato y la superioridad de la azatioprina sobre éste, la ponen como grado A, pero el artículo de JAMA de 2010 sobre el que se sustenta, nunca nos ha convencido.
10. La duración óptima del tratamiento de mantenimiento para un paciente en primera remisión es de 18 meses desde el inicio de la fase de mantenimiento, sin contar la de inducción. Grado A. En casos de recidiva la duración debe ser individualizada. Consenso de expertos.
11. Recomiendan cotrimoxazol diario, en lugar de la formulación forte de sólo 3 días a la semana, en todos los pacientes tratados con RTX independientemente de la cifra de CD4. Consenso de expertos.
12. El papel de omalizumab, mepolizumab y benralizumab para la inducción y mantenimiento de la GEPA está en continua actualización, y seguramente se modificará a corto plazo.

RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA PARA EVALUAR PACIENTES CON GRANULOMATOSIS EOSINOFÍLICA CON POLIANGÉITIS

S, Nanthakumaran S, MR Somagutta MR et al. Cureus. 2020; 12(9): e10279. doi: 10.7759/cureus.10279

En los pacientes con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (GEPA) la afectación cardiovascular (miocarditis, vasculitis coronaria, valvulopatías, pericarditis y arritmias) se relaciona directamente

con la mortalidad, de modo que su evaluación y tratamiento precoces son vitales. La ecocardiografía (ETT), la angiografía por tomografía computarizada (angioTC), la resonancia cardíaca (RMC), la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) y la biopsia endomiocárdica (BEM) son métodos estándar de detección de patología cardíaca. En esta revisión los autores pretenden demostrar la importancia de la RMC como parte central del diagnóstico y evaluación rutinaria de la progresión de las anomalías cardíacas en estos pacientes.

a) Compromiso cardíaco y diagnóstico: su frecuencia alcanza hasta un 92%, llegando la lesión miocárdica al 100% en algunos estudios. El uso actual de la ETT se limita a evaluar el movimiento de la pared del ventrículo izquierdo y los cambios funcionales, sin tener en cuenta la participación temprana del sistema cardiovascular, que detecta la RMC. Ésta puede superar a la BEM al ser una técnica no invasiva, más cómoda y con menos complicaciones, y proporcionar información de todo el corazón con una alta resolución espacial. Esto permite una evaluación exhaustiva y simultánea de la morfología, la función y el estado del tejido. Puede revelar edema y realce tardío de gadolinio, indicativo de fibrosis temprana y compromiso subendocárdico que la ETT no muestra.

b) Rendimiento frente a otras técnicas de imagen: ha demostrado detectar anomalías cardíacas con mayor sensibilidad que la ETT (88% frente a 82%) y la angioTC.

c) Progresión de la enfermedad: se puede utilizar para determinar cualquier mejora, estabilización o empeoramiento de la enfermedad cardiovascular, mientras se realiza en tratamiento. Incluso después de lograr la remisión clínicamente, puede ayudar en la detección de problemas persistentes (como la FDG-PET).

d) Importancia del tratamiento precoz: varios estudios han mostrado que la cuantificación y evaluación del riesgo en función de la afectación cardíaca es fundamental para un tratamiento exitoso y una disminución de las tasas de mortalidad cardíaca.

Los autores concluyen que la RMC ha demostrado ser la técnica de diagnóstico más sensible de mane-

ra consistente en muchos estudios y su uso debe ser temprano en la evaluación de la afectación cardíaca en pacientes con GEPA

Comentarios

Interesante revisión sobre una técnica versátil que puede ser de gran ayuda en la práctica diaria para el diagnóstico y seguimiento de nuestros pacientes con GEPA y afectación cardíaca. Los autores

instan a incorporarla en el protocolo de atención a los mismos para una toma precoz de decisiones, sin especificar en qué pacientes o con qué prioridad respecto a otras pruebas de imagen. Lamentablemente no está disponible en todos nuestros hospitales y los estudios de investigación a largo plazo aún tienen que afianzar todos estos beneficios y determinar qué lugar ocupa frente al resto de técnicas.

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.

INFECCIÓN SARS-COV-2 EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO: CARACTERÍSTICAS Y RESULTADOS DE 51 PACIENTES

Pilar Brito-Zerón, Sheila Melchor, Raphaële Seror et al. RHEUMATOLOGY 2020;00:1-12 doi:10.1093/rheumatology/keaa748.

La enfermedad causada por SARS-CoV-2 (COVID-19) tiene un amplio espectro de presentación clínica desde casos asintomáticos hasta neumonías agudas severas con fallo multiorgánico. Las personas con enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) se consideran de riesgo para el desarrollo de COVID-19 severo, debido a una respuesta inmune alterada y al uso frecuente de fármacos inmunosupresores (IS). No hay estudios que hayan evaluado el impacto del COVID-19 en el SSsp, que tienen características especiales que podrían favorecer el desarrollo de COVID-19

grave (daño autoinmune pulmonar, uso de IS, alta frecuencia de linfoma). El objetivo de este estudio fue analizar el pronóstico y resultados del COVID-19 en pacientes con SSsp. Los pacientes fueron seleccionados del Big Data Sjögren Project Consortium, registro multicéntrico internacional. Para la inclusión de pacientes con COVID-19 debían cumplir criterios epidemiológicos (contacto estrecho con un caso confirmado en los 14 días previos al inicio de los síntomas), clínicos (fiebre, tos, disnea, anosmia, ageusia o disgeusia, cefalea, mialgias, fatiga, vómitos y/o diarrea), radiológicos (lesiones compatibles) y microbiológicos (PCR positiva o serologías). Se tuvieron en cuenta también criterios de laboratorio (PCR elevada, aumento de dímero D, linfopenia, aumento de LDH y/o aumento de ferritina). En función de estos criterios los pacientes se clasificaron en caso posible, probable o confirmado, siendo incluidos solo los casos probables y confirmados. Además, se re-

cogieron datos demográficos, comorbilidades, síntomas en el momento del diagnóstico, tratamientos farmacológicos dirigidos frente al SARS-CoV-2 y complicaciones clínicas. De los 51 pacientes, 46 fueron mujeres con una edad media del diagnóstico de SSsp de 51,5 años. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre, tos, disnea, mialgias y diarrea. En este estudio se incluyeron tanto los casos hospitalizados como los seguidos en domicilio por Atención Primaria. Se estimó una frecuencia de infección por SARS-CoV-2 en pacientes con SSsp del 0,62%, lo que debe tomarse de forma cautelosa debido a los diferentes métodos de diagnóstico. Las características que se asociaron a mayores complicaciones fueron similares a las identificadas en población general (mayor edad, sexo masculino, comorbilidades crónicas, neumonía y linfopenia). No se encontró asociación con las terapias utilizadas, posiblemente por el número escaso de pacientes. Estudios previos

sí han encontrado mayores ratios de hospitalización en aquellos con tratamiento corticoideo, más bajas en aquellos tratados con biológicos en monoterapia y ninguna asociación en cuanto a los antimaláricos. Según un reciente estudio (Sisó-Almirall et al), las EAS son un factor de riesgo independiente para ingreso en UCI y exitus. Sí se encontró relación en aquellos pacientes con comorbilidades de base, principalmente enfermedad pulmonar crónica y asma, en cuanto a peores resultados.

Comentarios

Los datos obtenidos sugieren que el desarrollo de COVID-19 grave podría asociarse más con la existencia de comorbilidades previas a la infección que con el propio SSp, aunque hay que tener en cuenta que se trata de un estudio retrospectivo, con muestra pequeña y realizado en distintos países, por lo que la estimación de la frecuencia podría estar sesgada. Teniendo en cuenta la situación en la que nos encontramos, sería útil contar con esta información para establecer un plan de cuidados y seguimiento específico en estos pacientes.

COMER BIEN PUEDE DISMINUIR LA INCIDENCIA DE SÍNDROME SJÖGREN

Machowitz, I Hall, de Pablo P et al.
Clinical and Experimental Rheumatology
2020; 4:216-221.

Entre los factores no genéticos o ambientales involucrados en la etiopatogenia de las EAS, los hábitos dietéticos ocupan probablemente un lugar relevante. El interés por establecer una relación entre la dieta y la presencia de enfermedades autoinmunes ha ido creciendo en los últimos años, en un esfuerzo por conocer mejor la patogenia y la causa de estas enfermedades y, por qué no, con el objetivo de intentar evitar su aparición o modificar su evolución.

Hace algunas ediciones se publicó en Cuadernos una esmerada revisión sobre dieta y autoinmunidad (Año 10, Volumen 3 diciembre 2017), en la que se reflejaba la relevancia de la microbiota intestinal sobre la modulación del sistema inmune y cómo la composición y la capacidad funcional de la microbiota se relacionan con los hábitos dietéticos. Si bien no existe unanimidad en las conclusiones, algunos trabajos en AR han descrito cierta reducción del riesgo de padecer la enfermedad en relación con la adherencia a la dieta mediterránea, que se caracteriza por ser rica en verduras, legumbres, granos integrales, ácidos grasos poliinsaturados.

Se conoce poco sobre los factores ambientales y en concreto los factores dietéticos que concurren en la aparición del SS primario (SSp). En este trabajo los autores analizan la relación entre la dieta mediterránea y la incidencia de SSp. Participaron los pacientes reclutados en la cohorte OASIS (Optimising Assessment in Sjögren Syndrome) en diciembre 2018 y un grupo de pacientes con síndrome seco que no reunían criterios clasificatorios de SS. Se recogió información sobre los hábitos alimentarios (consumo de pescado, carnes rojas, legumbres, verduras, frutos secos, aceite de oliva, cereales), la actividad de la enfermedad, síntomas y signos de sequedad y datos analíticos.

Los autores concluyeron que una mayor adherencia a la dieta mediterránea se relaciona con una menor probabilidad de desarrollar SS primario, siendo especialmente destacada la asociación con el consumo de vegetales y de pescado. La proporción de pacientes con síndrome seco que tomaba solo 1 ración semanal de pescado era significativamente menor que en el grupo de SSp. Comprobaron que, cuando se corrigen los potenciales factores confusores, por cada unidad que aumenta la escala de adherencia a la dieta mediterránea se observa una reducción del 19% en el riesgo de tener SSp. Este hallazgo es similar al descrito en una cohorte sueca de pacientes con AR.

Por otro lado, un mayor consumo de galactosa, retinol y derivados de vitamina A y vitamina C se relacionaron inversamente con el riesgo de presentar SSp.

Sin embargo, clínicamente la asociación no fue tan evidente, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la presentación de síntomas, en la producción de lágrima o de saliva ni en los niveles de IgG.

El estudio cuenta con algunas limitaciones, entre otras el pequeño tamaño de muestra (solo 133 pacientes), en parte debido a que el 45% de los pacientes seleccionados no cumplieron el cuestionario de hábitos dietéticos y fueron excluidos, lo que obliga a ser cauteloso con las conclusiones. Por otro lado, el cuestionario recoge información de hábitos solo del año previo, lo que supone un plazo corto de tiempo y puede ser poco representativo de los hábitos reales. No se recoge información que puede ser relevante, tal como el consumo de sal o los niveles de vitamina D.

Comentarios

El estudio no permite concluir qué mecanismos explican la menor incidencia de SSp, pero se sabe que retinol, vitamina A y vitamina C tienen un papel inmunomodulador e inhibidor de proinflamación. Por otro lado, los ácidos grasos omega 3 tienen acción inmunomoduladora directa, disminuyen la producción de citoquinas proinflamatorias, de células T e IL-2 y de autoanticuerpos y además pueden modificar la microbiota intestinal, favoreciendo la diversidad microbiana y la “eubiosis” e indirectamente el adecuado funcionamiento metabólico e inmunológico. La pérdida de este equilibrio puede alterar la absorción y síntesis de vitaminas y la protección contra la entrada y crecimiento de enteropatógeno, favoreciendo el riesgo de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, entre otras.

Hay muy pocos trabajos que investiguen la relación de la dieta, en concreto la mediterránea, sobre la incidencia del SS, y llama la atención que ninguno de ellos se desarrolla en países de la cuenca mediterránea.

DERMATOLOGÍA



Ricardo Ruiz Villaverde ¹ ¹ Jefe de Servicio Dermatología. Hospital Universitario San Cecilio de Granada.
David Moyano Bueno ² ² FEA Dermatología, Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

MEPACRINA ASOCIADA A HIDROXICLOROQUINA EN EL TRATAMIENTO DEL LUPUS CUTÁNEO Y ARTICULAR REFRACTARIO

Ugarte, A., Porta, S., Ríos, et al.. Lupus, 27(10), 1718-1722.

<https://doi.org/10.1177/0961203318768877>

La mepacrina (MC) (también conocida como atabrina o quinacrina) es un derivado de la acridina sintetizado a principios de la década de 1930 como el primer fármaco antipalúdico sintético. Entre sus ventajas se encuentra que no tiene un potencial significativo de toxicidad macular. Sin embargo, con el descubrimiento de la cloroquina (CQ) y la hidroxicloroquina (HCQ), el uso de MC para el lupus casi desapareció. En los últimos años se utiliza cada vez más; primero, en pacientes con contraindicaciones para HCQ y, más tarde, combinado con HCQ en pacientes con actividad de órganos no mayoritarios que no respondedores al tratamiento. El objetivo de este artículo es analizar el resultado de los pacientes con LES con enfermedad cutánea y / o articular persistente tras la adición de MC al tratamiento previo con HCQ.

A nivel global, más del 90% de los pacientes mostraron una mejoría clínica significativa después de la adición de MC, el 48% de ellos lograron remisión completa, con respuesta similar de actividad cutánea y articular. Concluyen que la MC como tratamiento complementario fue útil para controlar la actividad de la enfermedad en un entorno clínico difícil, consiguiendo una reducción significativa de las dosis de esteroides en su tratamiento habitual en la mayoría de casos.

Un hallazgo interesante de este estudio es que el tabaquismo activo fue un predictor de RC a MC, lo que puede abrir la puerta a un posible uso de MC como antipalúdico de primera línea en pacientes fumadores con LES con predominio de síntomas cutáneos y/o articulares.

Comentarios

Es un estudio interesante que podría extrapolarse a pacientes que presentan exclusivamente lupus cutáneo. La utilidad de la asociación de hidroxicloroquina y mepacrina en lupus cutáneo crónico que no mejoran con dosis estándar de hidroxicloroquina es conocida. Si bien, a pesar de la discrepancia sobre si realmente el tabaco precipita a una peor respuesta de la HCQ o simplemente son peores respondedores por agravar la enfermedad, el uso de la combinación como primera línea en fumadores puede ser objeto de estudio en nuestros pacientes.

PENFIGOIDE NO AMPOLLOSO. REVISIÓN

Lamberts, A., Meijer, J. M., Pas, H. H., et al. Journal of the American Academy of Dermatology, 81(2), 355-363.

<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.04.029>

El penfigoide ampolloso (PA) es una enfermedad de la piel mediada por autoanticuerpos que afecta principalmente a pacientes de edad avanzada. Los autoanticuerpos se dirigen a proteínas estructurales BP180 y BP230 localizados en la zona de la membrana basal, induciendo una respuesta inflamatoria eosinofílica

en la piel. Curiosamente, el mecanismo inmunológico de la enfermedad en el penfigoide puede conducir a dos fenotipos clínicos distintos, denominados penfigoide ampolloso y no ampolloso (PNA).

El PA se presenta clásicamente con prurito intenso, ampollas tensas, así como placas urticariformes. Existe una alta correlación con enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas, y los pacientes tienen un mayor riesgo de mortalidad en comparación con la población general de la misma edad. Uno de cada 5 pacientes carece de ampollas típicas, denominándose PNA. Los pacientes presentan prurito y un amplio espectro de manifestaciones cutáneas que pueden parecerse a otras enfermedades cutáneas pruriginosas.

Este estudio describe los hallazgos clínicos y de diagnóstico, las respuestas al tratamiento y el pronóstico de los pacientes con PNA para respaldar diagnóstico precoz y mejorar la atención de estos pacientes.

Las manifestaciones más frecuentes fueron el prurito generalizado sin lesiones, las escoriaciones y las placas y nódulos, siendo todas ellas lesiones inespecíficas, localizadas en la mayoría de los casos en extremidades, y en segundo lugar en tronco. En cuanto al diagnóstico, destaca la importancia de las técnicas de IFD e IFI, ya que el estudio anatomopatológico resulta inespecífico en el PNA.

El tratamiento más eficaz fue el metotrexato a dosis bajas, seguido de los corticoides tópicos de alta potencia.

En cuanto al pronóstico, mostró que el 36% de la población de este estudio murió después de una dura-

ción promedio de la enfermedad de 51,2 meses. En comparación con los pacientes con PA, presentó una esperanza de vida menor y una mayor mortalidad por todas las causas. Por ello plantea la hipótesis de que el retraso prolongado en el diagnóstico y, por tanto, la exposición prolongada a la enfermedad sin un tratamiento adecuado podría influir en el pronóstico.

Comentarios

El penfigoide no ampollar (PNA) es un fenotipo del penfigoide ampollar poco conocido por el resto de especialistas, en la que muchas veces está infradiagnosticado, y cuyo retraso diagnóstico es de años. Debemos pensar en él en pacientes de edad avanzada con prurito generalizado y/o escoriaciones que presentan o no eosinofilia. En caso de hacer una biopsia cutánea los hallazgos no son específicos, aunque la presencia de infiltrado eosinofílico puede ayudar. El diagnóstico nos lo aporta la positividad de IFD en la piel perilesional e IFI en piel separada con CINA. Es por ello que en estos pacientes es clave la realización de una biopsia con IFD para el diagnóstico precoz, así como el correcto manejo de los pacientes.

tes con IFD positiva con PMM y 77 pacientes con IFD positiva con PV. Los parámetros analizados incluyeron los sitios intraorales de afectación y hallazgos histopatológicos, IFD e inmunofluorescencia indirecta (IFI).

El estudio mostró que la positividad de la IFD tomada en MON y MPL fue similar y no hubo diferencias significativas. Cuando las lesiones eran exclusivamente gingivales, la IFD presentó una sensibilidad mayor, siendo positiva en el 100% de los casos cuando se realizó en mucosa alveolar. Este estudio concluye que las biopsias para el estudio de la IFD en pacientes con PMM y PV de MON y MPL son equivalente para el diagnóstico, y que esta prueba es más sensible tanto que la histología como la IFI.

Comentarios

Las enfermedades ampollares que afectan a la mucosa oral, como son el PMM y el PV suelen ser un reto diagnóstico para el dermatólogo, así como para el resto de especialistas. En muchos casos al no presentar lesiones cutáneas y estar presente solo en mucosas, siendo estas además inespecíficas, es difícil un diagnóstico precoz de la enfermedad. Este artículo resulta útil por demostrar la utilidad de realizar una biopsia de mucosa normal cuando las lesiones mucosas sean de mal abordaje, así como la utilidad de la biopsia de mucosa alveolar (y no gingival) cuando las lesiones sean solo gingivales.

DIGESTIVO

OPTIMIZANDO EL LUGAR DE LA BIOPSIA ORAL EN EL DIAGNOSTICO DL PÉFIGO Y PENFIGOIDE

Carey, B., Joshi, S., Abdelghani, A. et al. British Journal of Dermatology, 182(3), 747-753. <https://doi.org/10.1111/bjd.18032>

Dentro del diagnóstico de las enfermedades autoinmunes ampollas está estandarizado la realización de una biopsia para estudio de inmunofluorescencia directa (IFD) de la piel perilesional. El objetivo de este estudio es comparar los resultados diagnósticos de una biopsia de mucosa oral normal (MON) con una biopsia de mucosa perilesional (MPL) para el penfigoide de la membrana mucosa (PMM) y el pénfigo vulgar (PV). Para ello se realizó un análisis retrospectivo de 251 pacien-



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

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

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ATROSCLERÓTICA

Cainzos-Achirica M, Glassner K, Syed Zawahir H et al. J Am Coll Cardiol 2020;76:2895-905.

La enfermedades inflamatorias crónicas que incluyen la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la psoriasis, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico predisponen a la aparición de enfermedad cardiovascular aterosclerótica

(ECVAE). La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad inflamatoria crónica frecuente con una prevalencia mundial estimada de casi 7 millones de personas.

La EII hasta ahora se había pasado por alto como un factor que contribuye a la carga de ECVAE en los adultos jóvenes y de mediana edad, pero varios metanálisis de estudios de cohortes sugieren que la EII es un factor de riesgo independiente para la ECVAE. Esta revisión analiza los vínculos epidemiológicos entre la EII y la ECVAE y los posibles mecanismos subyacentes a esta asociación.

La gestión del riesgo de ECVAE de los pacientes con EII es un desafío debido a su corta edad y la incapacidad de las escalas de riesgo actuales para detectar completamente este mayor riesgo.

Se evalúa el lugar de la EII en las pautas actuales de prevención primaria y se esbozan las estrategias para reducir el riesgo de ECVAE en pacientes con EII.

Finalmente, los autores discuten las brechas de conocimiento y las direcciones de investigación futuras en este campo innovador..

Comentarios

Este artículo de revisión de la revista americana de cardiología trata un tema en boga, a nuestro parecer muy interesante. Previamente se había considerado a otras enfermedades inflamatorias crónicas susceptibles de aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas pero no había tanta información con respecto a la asociación entre la EII y la ECVAE.

Merece la pena resaltar que en los últimos años se ha publicado evidencia de que los pacientes con EII tienen un mayor riesgo para ECVAE, pero que no hay estrategias preventivas específicas o no están bien desarrolladas.

Sabemos que los mecanismos subyacentes a esta asociación incluyen factores de riesgo superpuestos, la inflamación crónica, anomalías de la microbiota, disfunción endotelial, trombogenicidad, disfunción lipídica y el impacto de los corticosteroides.

Componentes clave del manejo de estos pacientes que debemos tener en cuenta actualmente son la prevención, detección sistemática y manejo agresivo de factores de riesgo cardiovasculares. Algo que en otras patologías mencionadas anteriormente, como la artritis reumatoide, psoriasis o lupus, se tiene más en cuenta en la práctica clínica habitual pero que en los pacientes con EII no estaba a la orden del día.

Finalmente se nos muestran oportunidades para mejorar la prevención de ECVAE en pacientes con EII.

Entre los puntos bien establecidos encontramos el optimizar el tratamiento de la EII, sobre todo durante los brotes y la colaboración por parte de cardiología. También el cribado y manejo agresivo de factores de riesgo cardiovasculares tradicionales. Además se recomienda optimizar las guías de prevención de ECVAE con puntos específicos para los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas. Los tratamientos que modifican la evolución de la EII han demostrado ser prometedores en reducir el riesgo de ECVAE, pero se necesita más investigación para traducirlo en evidencia basada en práctica clínica.

Como caminos a seguir en el futuro se propone avanzar en el conocimiento de tratamientos modificadores de la EII, buscar nuevas dianas terapéuticas con distintos mecanismos de acción. También es preciso adaptar las escalas de riesgo habituales y valorar la utilidad de la imagen cardiaca para el manejo personalizado de estos pacientes.

Para todo lo anterior se necesitan más ensayos clínicos que creemos aportarán información con una alta repercusión en la evolución de los pacientes con EII y que nos ayudará a los clínicos al manejo de esta asociación entre la EII y la ECVAE.

INFLAMACIÓN OCULAR



Encarnación Jiménez Rodríguez

Paloma Rivera de Zea

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

SÍNDROME TINU (NEFRITIS TUBULINTERSTICIAL Y UVEÍTIS).

D. Amaro, E. Carreño, L. R. Steeples, F. et al. H. J Ophthalmol 2020 Jun;104(6):742-747.

El síndrome TINU se caracteriza por una inflamación del intersticio renal y de la úvea. Aunque suele ser algo más frecuente en mujeres jóvenes, el espectro de pacientes en los que podemos encontrarlo es muy amplio, no presentando predilección racial ni geográfica. El síndrome TINU supone un 1-2% de todas las uveítis en los centros de referencia.

Entre los factores de riesgo, destaca la predisposición genética (HLA-A2, HLA-DQA1*01, HLA-DQB1*05 y HLA-DRB1*01 (principalmente el alelo HLA-DRB1*0102 en pacientes europeos), y aunque en la mayoría de casos se trata de un proceso idiopático inmunomediado, algunos fármacos o infecciones pueden precipitarlo, en especial infecciones concomitantes del tracto respiratorio (virus de Epstein-Barr, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma tuberculosis, Toxoplasma gondii y virus Varicela Zoster). Entre los fármacos, se han descrito como posibles desencade-

nantes los antiinflamatorios no esteroideos, algunos antibióticos y otros menos conocidos, como algunas hierbas chinas.

En cuanto a la patogénesis del síndrome TINU, hoy día continúa siendo desconocida. La hipótesis actual más aceptada propone que un factor medioambiental puede desencadenar una cascada inmunomediada en individuos con susceptibilidad genética. Parece que tanto la inmunidad celular como la inmunidad humoral pueden participar.

Tanto la afectación renal como la oftalmológica pueden ser asintomáticas y no manifestarse simultáneamente; esto dificulta el diagnóstico y contribuye a que en muchos casos sea una entidad infradiagnosticada. Además, la progresión del daño renal y ocular es independiente; en el 65% de los casos la uveítis sigue a

la nefritis intersticial, con un retraso medio de 3 meses, aunque puede llegar hasta 14 meses. En el 20% de los pacientes, la afectación ocular puede preceder a la renal, y en un 15% pueden coincidir. En cuanto a la clínica, la enfermedad renal se manifiesta como insuficiencia renal aguda, y puede producir daño renal irreversible. La inflamación ocular se puede manifestar de diferentes formas, aunque lo más frecuente es que lo haga como uveítis anterior bilateral, que puede evolucionar a un curso crónico. En el riñón se produce un infiltrado inmunomediado de células inflamatorias en el intersticio, produciendo una afectación generalmente moderada, que en algunos casos se resuelve espontáneamente. Los pacientes pueden ser asintomáticos o presentar un síndrome pseudo gripal, con fiebre,

pérdida de peso, malestar general, rash, artralgias o dolor abdominal. En cuanto a la clínica oftalmológica, el 50% de los pacientes presentaron uveítis asintomática; esto podría deberse al enmascaramiento de los síntomas por el tratamiento con altas dosis de glucocorticoides para la afectación renal. En el 80% de los pacientes se produce una uveítis anterior bilateral no granulomatosa, con síntomas de ojo rojo, dolor y fotofobia. En el 20% de los pacientes, se puede producir uveítis posterior, panuveítis, uveítis anterior granulomatosa, uveítis intermedia y escleritis nodular.

El diagnóstico continúa siendo de exclusión, una vez que se han descartado otras causas de nefritis y uveítis simultáneas. La afectación renal puede ser confirmada clínicamente o por la histopatología.

CRITERIOS CLÍNICOS DE NEFRITIS TÚBULOINTERSTICIAL AGUDA

1. Función renal sérica anormal: creatinina sérica aumentada o aclaramiento de creatinina disminuido.

2. B2-microglobulina aumentada en orina, bajo grado de proteinuria, presencia de eosinófilos en orina, piuria o hematuria sin infección, cilindros de glóbulos blancos en orina o glucosuria con normoglucemia.

Síntomas generales durante 2 semanas o más:

I. Signos y síntomas: fiebre, pérdida de peso, anorexia, malestar general, fatiga, rash, dolor abdominal, artralgias o mialgias

II. Hallazgos de laboratorio: anemia, eosinofilia, función hepática anormal o velocidad de sedimentación globular mayor de 40 mm/ hora.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME TINU

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO	Uveítis bilateral anterior típica y nefritis intersticial (biopsia renal o criterios clínicos)
DIAGNÓSTICO PROBABLE	Uveítis atípica y biopsia renal positiva o uveítis típica y criterios de nefritis intersticial incompletos
DIAGNÓSTICO POSIBLE	Uveítis atípica y criterios clínicos de nefritis intersticial incompletos

Por fin, en cuanto al tratamiento, como ocurre con frecuencia en las enfermedades poco frecuentes, no está aún estandarizado. En la fase activa, tanto la inflamación ocular como la renal, responden al tratamiento con glucocorticoides, pero el

control de la afectación oftalmológica puede ser más variable, pudiendo persistir la uveítis hasta 10 años, mientras que la nefritis suele tener mejor pronóstico. En el 50% de los pacientes, se produce una recurrencia de la uveítis al disminuir los glu-

cocorticoides, y las recaídas suelen ser más agresivas. En estos casos se recomienda utilizar tratamiento con inmunosupresores, sin que exista diferencia significativa demostrada respecto a la efectividad entre metotrexato, azatioprina o micofenolato

de mofetilo. En la afectación renal, la respuesta a los glucocorticoides sistémicos suele ser muy favorable, siendo muy poco frecuentes las recidivas al desescalarlos. En estos casos, suele preferirse azatioprina o micofenolato de mofetilo.

En el seguimiento, se ha sugerido que la B2-microglobulina en orina puede ser un importante marcador

a tener en cuenta. Otros test de laboratorio, como la creatinina sérica, tienden a normalizarse rápidamente, mientras que la B2- microglobulina disminuye sus niveles a lo largo del curso de la enfermedad. Además, se recomienda realizar un cribado oftalmológico cada 3 meses, a todos los pacientes diagnosticados de nefritis túbulointersticial, al menos durante

un año. Por otra parte, en todos los pacientes con uveítis, especialmente si es anterior y bilateral, se recomienda comprobar la función renal.

Serían necesarios más estudios prospectivos, con cohortes de pacientes de mayor tamaño, que puedan ayudar a conocer esta patología y la eficacia de los tratamientos en ella.

HIPERTENSIÓN PULMONAR



Francisco J. García Hernández ^{1,2}

Julio Sánchez Román ¹

Rocío González León ^{1,2}

Grupo de Investigación CTS-279 ¹ y

Servicio de Medicina Interna ²,

Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

¿PUEDE PREVENIR EL TRATAMIENTO, CON BOSENTAN, DE LAS ÚLCERAS ISQUÉMICAS, EL DESARROLLO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LOS PACIENTES CON ESCLERODERMIA?

Castellví I, Simeón CP, Sarmiento M, et al PLoS ONE 15(12): e0243651.

Es un estudio retrospectivo sobre 237 pacientes con esclerosis sistémica (ES) y, todos ellos, antecedentes de úlceras digitales (UD) y sin evidencia previa de hipertensión pulmonar (HP). Cincuenta y nueve de ellos habían sido tratados con bosentan, a causa de dichas UD, durante una mediana de 34 meses.

En la ES subyace un daño evidente en la microcirculación. Las UD son una complicación de esta naturaleza, en pacientes con ES, lo mismo que la hipertensión arterial pulmonar (HAP). El uso de bosentan es útil tanto para el tratamiento de HAP como para prevenir nuevas UD. Pero no

se ha comprobado una asociación claramente positiva entre estas dos eventualidades. El objetivo de los autores fue determinar si bosentan, utilizado para el control de las UD, es también útil para prevenir la HP en pacientes con ES. La ocurrencia de HP se definió por una presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) > 40 mmHg valorada mediante ecocardiografía.

De los pacientes tratados con bosentan, 13,8% desarrolló HP frente al 23,7% de los no tratados ($p = 0,13$) durante el seguimiento. En el análisis multivariado, los pacientes no tratados tuvieron un riesgo 3,9 veces mayor de HP en comparación con los pacientes en tratamiento con bosentan ($p < 0,02$). Además, el porcentaje de capacidad de difusión de CO (DLCO), en pacientes tratados con bosentan, no disminuyó desde el inicio hasta el final del seguimiento ($61,8 \pm 14\%$ vs $57 \pm 20,1\%$, $p = 0,89$).

Concluyen los autores que los pacientes de ES con UD, tratados con bosentan, parecen tener menos riesgo de desarrollar HAP y presentan una mayor estabilización de la

DLCO (indicador, como ya se ha demostrado, de disfunción vascular pulmonar en pacientes con ES).

Comentarios

El trabajo que comentamos es el primero en comparar el efecto en el desarrollo de HP en pacientes con ES y UD, según se traten o no con bosentan. Un estudio previo, de Mardaca, llegaba a unas conclusiones semejantes aunque con un planteamiento algo distinto: comparaba la frecuencia de HP en pacientes con ES y UD tratados con bosentan con la observada en otros pacientes no tratados pero sin UD.

En el trabajo de Castellví, que comentamos, observan una menor frecuencia de HP en los pacientes tratados pero las diferencias no llegan a alcanzar una diferencia significativa cuando emplean métodos paramétricos. Apuntan los autores que, para que la diferencia del 10 % observada en el test paramétrico alcanzara un valor significativo, sería necesario contar con un mínimo de 240 pacientes en cada grupo. Sin embargo el

método multivariado marca una diferencia en el riesgo de desarrollarla (3,9 veces mayor) en los no tratado. Asimismo advierten que la definición de HP, sólo por ecocardiografía (no en todos los pacientes se confirmó por cateterismo cardíaco), dificulta la interpretación de los resultados.

Este trabajo es de libre acceso en la red en la dirección:

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243651>.

HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON NEUMONÍA INTERSTICIAL CON CARACTERÍSTICAS AUTOINMUNES

Alzghoul BN, Hamburger R, Lewandowski T et al. *Pulmonary Circulation* 2020; 10:1-11.

Este es un trabajo conjunto de miembros de los Departamentos de Medicina Interna y de Bioestadística y de las Divisiones de Neumología y Cardiovascular de la Universidad de Florida (USA). Su trabajo va enfocado a valorar la presencia de hipertensión pulmonar (HP) en una entidad recientemente descrita: la neumonía intersticial con características autoinmunes (NICA), consistente en la asociación de una enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (EITC) con una enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y que ha sido respaldada por la American Thoracic Society y la European Respiratory Society. Los criterios establecidos para definir la entidad son: (1) evidencia de neumonía intersticial en la tomografía computarizada (TC) del tórax y / o biopsia pulmonar, (2) exclusión de otras causas, (3) no cumplir con los criterios de una enfermedad conocida del tejido conectivo y al menos un punto de al menos dos de los tres dominios: clínico (manifestaciones extratorácicas específicas), serológico (anticuerpos específicos) y morfológico (patrones radiológicos o histopatológicos sugestivos).

La HP en las EPI se asocia con una mayor mortalidad y más hospitalizaciones y con una reducción en

la capacidad de esfuerzo. Mientras que, en ellas, la prevalencia de HP oscila, según diferentes trabajos, entre 14% y 31%, las características de la HP en pacientes con NICA son desconocidas. Los autores valoran a los pacientes con NICA en función de su probabilidad ecocardiográfica de HP y comparan aquellos con y sin HP identificada por cateterismo del corazón derecho (CCD) mediante un estudio retrospectivo de pacientes atendidos en una clínica de EPI desde 2015 a 2018. Se identificaron 47 pacientes con NICA y se clasificaron según probabilidad de HP basada en la medición ecocardiográfica Doppler de velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT) y en la relación ventrículo derecho / ventrículo izquierdo (VD / VI) medida en la base: VRT 2,8 metros / segundo (m.s-1) o no mensurable, como baja probabilidad; VRT 2,9–3,4 m.s-1 ó VRT 2,8 m.s-1 con VD / VI > 1 como intermedia; y TRV > 3,4 m.s-1 ó TRV 2,9–3,4 m.s-1, con VD / VI > 1 como alta probabilidad de HP. Se realizó también un análisis del subgrupo de pacientes con y sin HP (NICA-HP versus NICA-sin HP) identificada mediante CCD. Los criterios utilizados para el diagnóstico de HP fueron los del Simposio Mundial sobre HP de 2018 para definir HP en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas: presión arterial pulmonar media (PAPm) 21–24 mmHg con resistencia vascular pulmonar (RVP) ≥ 3 unidades Wood (UW) ó PAPm 25 mmHg. La HP precapilar se definió por una PAPm ≥ 21 mmHg, presión arterial pulmonar de enclavamiento ≤ 15 mmHg y RVP ≥ 3 UW mediante CCD.

Se realizó un análisis de regresión lineal para estudiar la asociación entre la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos (PDM6M) y la resistencia vascular pulmonar (RVP) ajustada por edad e índice de masa corporal. Se comprobó la presencia de hipertrofia ventricular derecha (>5 mm), agrandamiento del ventrículo derecho (> 41 mm) y disfunción sistólica del ventrículo derecho (definida como un cambio de área fraccional de ≤ 35 %) en el 76%, 24% y 39% de los pacientes, respectivamente.

La HP se identificó en el 12,7% de los pacientes. Aquellos con NICA-HP

tenían una presión arterial pulmonar media más alta y un gasto cardíaco más bajo en comparación con el grupo NICA-sin HP (34 mmHg frente a 19 mmHg, $p = 0,002$ y 4,0 frente a 5,7 L / min, $p = 0,023$, respectivamente). Se detectó disfunción sistólica del VD y remodelado del VD en un número significativo de estos pacientes. Una PDM6M más baja se asoció con una RVP más alta en el análisis de regresión ($p = 0,002$).

Comentarios

Como indican los autores del trabajo, el suyo es el primer estudio publicado sobre características de la HP en pacientes con NICA. Llamamos la atención la frecuencia relativamente elevada (o al menos considerable) de dicha manifestación en estos pacientes. Aparte de lo reseñado aquí, hacen puntualizaciones muy interesantes acerca de las características generales de la NICA y discuten las posibles vías fisiopatológicas para el desarrollo de HP, por lo que recomendamos la lectura completa del artículo. Un aspecto que queremos resaltar es el hecho de que el espectro de las enfermedades autoinmunes se nos aparece cada vez con una mayor amplitud. Hace tan solo unas décadas el diagnóstico de estas entidades se aplicaba en un número bastante reducido de pacientes a partir de la exigencia de que encajaran en modelos relativamente rígidos (“si cumplían criterios”). Es decir, con una metodología esencialista: un perro (para utilizar el ejemplo de Karl Popper), o un lupus (que decíamos nosotros) es quien cumple A, B y C. Metodología que ha ido siendo sustituida progresivamente por otra, nominalista-metodológica (seguimos con Popper): ¿de qué diagnosticamos a alguien con A, M y P? Es decir, diagnóstico “de derecha a izquierda (de lo particular a lo genérico)” y no al revés, con lo que el panorama se nos amplía extraordinariamente. No en vano hemos recomendado muchas veces a nuestros médicos residentes la lectura de “La sociedad abierta y sus enemigos” del filósofo austriaco.

El artículo es de libre acceso en la red en la dirección:

<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2045894020944117>

ENFERMEDAD DE BEHÇET



Gracia Cruz Caparrós ¹

¹Medicina Interna. Hospital de Poniente. El Ejido. Almería.

Ana Celia Barnosi Marín ²

²Hospital Torrecárdenas. Almería.

ESTUDIO MULTICÉNTRICO SOBRE EFICACIA Y SEGURIDAD A LARGO PLAZO DE SECUKINUMAB PARA EL TRATAMIENTO DEL FENOTIPO DE BEHCET ARTICULAR Y MUCOSO REFRACTARIO

Fagni F, Bettiol A, Talarico R, et al Ann Rheum Dis. 2020 Aug;79(8):1098-1104. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217108. Epub 2020 May 7. PMID: 32381569.

La enfermedad de Behcet (EB) es una vasculitis sistémica caracterizada por su heterogeneidad clínica y por la evidencia de que diferentes manifestaciones de la enfermedad se agrupan para constituir fenotipos, probablemente como resultado de diferentes vías patogénicas. Expertos en la enfermedad, teniendo en cuenta esta particularidad, han propuesto enfoques terapéuticos personalizados para cada uno de los fenotipos.

Uno de los fenotipos, el cutáneoarticular, comparte trasfondo inmunopatogénico con la espondiloartritis seronegativa, con la participación de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (HLA B51 y HLA B27 respectivamente) y de las vías interleucina-23 e interleucina-17 (IL-17). La afectación articular periférica del Behcet se asemeja, de hecho, a la espondiloartritis, siendo frecuente identificar entesopatía y oligoartritis periférica en los pacientes. Con dichos argumentos, se propone la diana terapéutica de la IL-17 y se investiga, en este estudio retrospectivo y multicéntrico, la eficacia y seguridad de secukinumab en pacientes

con EB que presentan un patrón de afectación mucosa y articular refractario a otros inmunosupresores. También, como objetivos secundarios, se investiga el efecto del fármaco sobre otras manifestaciones de la enfermedad y su actividad, así como su efecto ahorrador de corticoides y de medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

Los centros participantes (Florencia, Pisa y Bari de Italia y Adelaide de Australia) incluyeron un número final de 15 pacientes con fenotipo activo mucoso y articular tratados con secukinumab entre noviembre de 2016 y noviembre de 2019. Todos cumplían los criterios internacionales para la EB y habían fallado o no toleraron la colchicina, un FARME de segunda línea y al menos un inhibidor del TNF (TNFi). Debían tener al menos dos episodios de aftosis oral en los 28 días previos al inicio del tratamiento y una puntuación de actividad de la enfermedad (DAS28) > 2,6 al inicio. La dosis utilizada fue de 150 mg/mes salvo los pacientes con ≥5 articulaciones afectadas, que comenzaron con 300 mg/mes. Se pasó de 150 a 300 mg en pacientes con mal control y se incrementó la frecuencia de las inyecciones cuando se observó un efecto de fin de dosis.

Los pacientes fueron evaluados a los 3 y 6 meses del inicio del tratamiento, y luego cada 6 meses hasta los 24 meses. Se definió como "respuesta completa" la ausencia de úlceras orales en los 28 días anteriores y DAS28 ≤ 2,6, como "respuesta parcial" la reducción del 50% o más en el número de úlceras orales en

los 28 días anteriores a la visita y $2,6 < DAS28 \leq 3,2$. Los pacientes que no cumplían los criterios de respuesta completa o parcial se clasificaron como no respondedores. "Recaída" se definió como el cambio de respuesta completa a parcial o sin respuesta, o de respuesta parcial a ninguna respuesta. La "remisión clínica sostenida" se definió como al menos 6 meses de respuesta ininterrumpida (completa o parcial).

Se notificaron los siguientes resultados:

- El 86,7% de los pacientes eran mujeres, con una media de edad al inicio del tratamiento de 51,4 años (IQR 45,9-61,7). Los FARME anteriormente utilizados fueron colchicina (en todos los pacientes), azatioprina (9), metotrexato (8), ciclosporina (6) y talidomida (1). En el momento en que se inició secukinumab, la mayoría de los pacientes tomaba corticoides ($n = 9$, 60,0%) y/o colchicina ($n = 6$, 40,0%) y ninguno estaba con TNFi.
- El 66,7% de los pacientes había logrado a los 3 meses una respuesta completa o parcial en la clínica mucosa y articular, proporción que aumentó considerablemente a los 6 (86,7%), 12 (76,9%), 18 (90,0%) y 24 (100,0%) meses. La respuesta fue igualmente significativa al analizar de forma independiente cada uno de los componentes del fenotipo. Nueve pacientes sufrieron recaída. Dos, estaban con la dosis de 150 mg/mes y precisaron subir a 300. Las otras siete recaídas ocurrieron en pacientes que recibían 300 mg/mes, dos al-

canzaron remisión espontánea en las citas siguientes, uno logró respuesta completa al añadir corticoides y metotrexato y de los cuatro restantes no se dispuso de datos. Cuatro pacientes precisaron acortar el intervalo de dosis por efecto fin de dosis y solo se suspendió un tratamiento por falta persistente de respuesta a los 12 meses.

- Otras manifestaciones de la enfermedad mejoraron igualmente, como la afectación articular axial evaluada mediante el índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI), que disminuyó de forma significativa a los 3, 6, 12 y 18 meses. También disminuyó significativamente la clínica intestinal a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses, las úlceras genitales a los 3, 6, 12 y 18 meses y la evaluación global de la actividad de la enfermedad medida con el formulario de actividad de la enfermedad de Behçet (BDCAF) en todas las visitas, hasta los 24 meses.
- Aunque solo una pequeña proporción de pacientes pudo suspender del todo los corticoides, secukinumab permitió una reducción significativa de la dosis diaria de prednisona en cada periodo analizado, con significación estadística a los 3 y a los 6 meses. Cuatro pacientes que tomaban metotrexato al inicio pudieron discontinuarlo a los 3 meses y, todos, salvo uno (que lo reinició a los 18 meses), no precisaron retomarlo hasta en el periodo completo del estudio.
- Finalmente, y en lo que respecta a seguridad, dos pacientes experimentaron infección por *Cándida* (glositis, candidiasis oral y vaginal) con la dosis de 300 mg/mes y uno refirió vértigo y trastornos leves del estado de ánimo.

Los autores concluyen que secukinumab es una terapia segura y eficaz para pacientes con EB con fenotipo mucoso y articular cuando es refractario a tratamientos previos. Mejora, además, la artritis axial y los síntomas gastrointestinales, y es segura en pacientes con antecedentes de uveítis. La dosis de 300 mg/mes mostró una eficacia superior para in-

ducir la remisión completa en todos los pacientes, incluidos aquellos que no mostraron respuesta satisfactoria a la dosis de 150 mg/mes.

Comentarios

Aunque en la EB hay otras manifestaciones más graves que comprometen la vida del paciente, las afectaciones articular y cutaneomucosa son frecuentes y menoscaban, en muchas ocasiones, y de forma definitiva, la calidad de vida de los pacientes. Los corticoides tópicos (en el caso de las aftas) y la colchicina son los fármacos de primera línea para este fenotipo, pero a veces nos vemos en la necesidad de intensificar el tratamiento por refractariedad. La elección debe ser individualizada y ha de estar guiada por la gravedad de los síntomas y la presencia de otras manifestaciones más graves. En estos casos, la guía EULAR 2018 para la EB (Hatemi G, et al. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):808-818) recomienda, con un nivel de evidencia IB, utilizar azatioprina, interferón alfa o TNFi. Muchos expertos ya están recomendando, sin embargo, administrar apremilast en casos refractarios a colchicina, en base a los buenos resultados notificados por un ensayo en fase III (Hatemi G et al, *N Engl J Med* Nov 2019; 381:1918-1928) donde, este inhibidor oral selectivo de la fosfodiesterasa 4, conseguía reducir tanto el número como el dolor de las úlceras orales.

Si la experiencia con TNFi en este fenotipo se reduce a series de casos y a un estudio prospectivo, la evidencia con otros fármacos biológicos (anakinra, canakinumab, tocilizumab, ustekinumab y secukinumab) es aún menor y con resultados dispares. En el caso particular de secukinumab, su utilización tiene todo el sentido desde que comparte vías fisiopatológicas con las espondiloartritis, donde este fármaco ha demostrado eficacia y seguridad y tiene indicación por ficha técnica. De hecho, estos mismos autores publicaron hace un año un estudio piloto que ya sugirió la eficacia de secukinumab en el control de manifestaciones articulares axiales y mucosas refractarias en una pequeña cohorte de pacientes.

Este estudio multicéntrico tiene, como apuntan sus autores, las limitaciones de diseño y reducido número de pacientes, pero nos ofrece evidencia de eficacia y seguridad a largo plazo (24 meses) de un fármaco más para el manejo de situaciones clínicas que pueden complicar enormemente la vida de los pacientes y para las que, a veces, se nos acaban las opciones de tratamiento

SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN LA ENFERMEDAD DE BEHCET. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA PARA UNA MANIFESTACIÓN INFRECUENTE

Kariyanna PT, Shah P, Jayarangaiah A, et al *Eur J Rheumatol*. 2020 Sep 3. doi: 10.5152/eurjrheum.2020.19213. Epub ahead of print. PMID: 32910756.

La manifestación vascular es el sello distintivo de la enfermedad de Behçet (EB) y puede afectar tanto a arterias como a venas de grande, mediano y pequeño calibre. Aunque la lesión arterial es francamente menos común que la venosa, su reconocimiento tiene todo el interés por la elevada morbilidad y mortalidad que conlleva. En el tema particular de los vasos coronarios, los datos son especialmente escasos y se limitan a informes de casos aislados o de series cortas de casos de pacientes con EB que manifiestan en algún momento de su evolución un síndrome coronario agudo (SCA).

En este trabajo, primera revisión sistemática de SCA en la EB, los autores se plantean el objetivo de definir el perfil del paciente afectado con esta grave complicación, para facilitar su diagnóstico y tratamiento precoz. Realizan una búsqueda sistemática utilizando las bases de datos Pubmed, Google Scholar, CINAHL, Cochrane CENTRAL y Web of Science desde 1980 a 2018, y seleccionan 62 informes de casos con SCA que cumplen criterios de EB.

Comenzando con los **datos epidemiológicos**, encuentran que el SCA puede ocurrir antes o poco después del diagnóstico de la EB. De hecho, en el 26% de los casos, la EB se diagnosticó en el momento de la presentación del evento coronario y, de los 47 pacientes con EB ya conocida, el 70% desarrolló SCA en los 10 años posteriores al diagnóstico de la enfermedad. La duración media entre el diagnóstico de EB y la presentación del SCA fue de $7,6 \pm 7,9$ años. El SCA se presentó principalmente en hombres (81%) y a una edad más temprana de lo esperado (el 84% de los pacientes tenían menos de 50 años en el momento de la presentación y la edad media en el evento fue de 37 ± 12 años).

Respecto a **datos clínicos**, las manifestaciones de EB más frecuentemente notificadas fueron las aftas orales y genitales además de lesiones cutáneas y oculares, patergia, artritis y lesiones vasculares extracardiacas, como aneurisma de aorta torácica y abdominal y tromboembolismo venoso (este último en el 11,3% de los pacientes). El síntoma de presentación más común fue el dolor torácico, reportado en el 85% de los casos, seguido con diferencia por otras quejas como disnea (9,7%), dolor epigástrico (8,1%), astenia (4,8%) y entumecimiento de brazo (4,8%). Al analizar los factores de riesgo cardiovascular, el 21% de los pacientes tenía antecedentes de tabaquismo, mientras que solo el 6,5% eran hipertensos, el 4,8% padecía algún tipo de hiperlipemia y ninguno era diabético. Solo dos de los 62 casos tenían antecedentes familiares de SCA.

En cuanto a **pruebas complementarias**, se notificaron datos de electrocardiograma (ECG) en 44 pacientes (elevación del segmento ST en el 48%, ondas Q en el 20% y depresión del segmento ST en el 16%, fueron los hallazgos más frecuentes) y datos de ecocardiograma transtorácico en 41 pacientes (movimiento anómalo de septo en el 75,6% y fracción de eyección reducida en el 14,6%). Se realizó angiografía coronaria en 58 pacientes, el 62,1% tenía enfermedad de dos vasos, mientras que el 27,6% y el 6,9% tenía un sólo vaso o triple vaso,

respectivamente. La estenosis coronaria y el aneurisma coronario fueron los hallazgos más frecuentes.

Respecto al **tratamiento médico del SCA**, se administró, en general, medación de manifestaciones clínicas coronario: aspirina (8%), resacas extracardiacas como lesiones de rmeo anticoagulación en el 54,6% de los pacientes, aspirina en el 36%, trombolisis en el 36%, y tirofiban en el 9,1%. Se realizó **intervencionismo coronario** en el 63% de los pacientes, coronario percutáneo (ICP) en el 27% y cirugía de bypass (CABG) en el 35% de los casos. De los pacientes sometidos a ICP, se colocaron stent en el 18% y, todos ellos, sufrieron reestenosis del stent, precisando nuevo stent y, posteriormente, CABG en el 5,9%. De los pacientes que se sometieron a CABG, uno necesitó una nueva CABG. Finalmente, y en lo relativo al **tratamiento de la EB**, los fármacos más utilizados fueron los corticoides (80% de los pacientes, el 40% en monoterapia) seguido por colchicina (40%), azatioprina (26%), ciclofosfamida (18%), ciclosporina (8%), clorambucil (4%) y metotrexate (4%). En un caso se informó la muerte dentro de los 90 días y fue secundaria a un paro cardíaco debido a una taquicardia ventricular.

Los autores de la revisión concluyen que el SCA en la EB se presenta antes o poco después del diagnóstico de la enfermedad y se manifiesta en forma de dolor torácico y con elevación del segmento ST en el ECG. Afecta principalmente a varones más jóvenes de lo esperado y, salvo el tabaquismo, no es común la identificación de los factores de riesgo tradicionales para aterosclerosis. Tienen, además, una alta tasa de trombosis tras el intervencionismo coronario.

Comentarios

Esta revisión sistemática tiene la importancia de ser la primera que se dedica en particular a la afectación coronaria de la EB, una complicación rara pero que probablemente esté infraestimada en su prevalencia.

La afección cardíaca es, en general, poco común en la EB y está escasamente representada en la literatura. En este sentido, queremos destacar

uno de los artículos incluidos en la revisión (Geri et al. *Medicine*- Baltimore. 2012 Jan;91(1):25-34)), que notifica una prevalencia del 6% (52 pacientes) de compromiso cardíaco en una cohorte de 807 pacientes con EB. De ellos, el 17,3% (9 pacientes) habían sufrido infarto de miocardio. Creemos importante mencionar también un estudio de casos y controles de una cohorte de 475 pacientes con EB que se publicó en 2019 (Chen H, et al. *Clin Rheumatol*. 2019 Oct;38(10):2835-2841) y que, por tanto, no se pudo incluir en la revisión. En este trabajo se notifica una prevalencia del 4% de afección coronaria en la EB y, comparado con el grupo control, los pacientes con SCA presentaban un aumento de la VSG y PCR y, además, el fenómeno de patergia fue, curiosamente, el único factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria.

Estos datos, junto con el perfil de paciente típicamente joven, sin apenas factores de riesgo vascular y con presencia de otras manifestaciones típicas del síndrome, sugieren que es la inflamación y no la arteriosclerosis el mecanismo que subyace en la afección coronaria de la EB. En este escenario, los corticoides e inmunosupresores se posicionan como parte clave del tratamiento y deberían acompañar al manejo clásico, farmacológico e intervencionista, de la enfermedad coronaria.

Entre las limitaciones de esta revisión hay que mencionar, como recuerdan los autores, el reducido número de casos y su diseño retrospectivo. Añadiríamos, además, el amplio periodo de tiempo que abarca la búsqueda sistemática en las bases de datos ya que, para recoger el mayor número de pacientes, los autores incluyen casos publicados en la década de los 80, lo que nos debe llevar a interpretar con cautela algunas de las observaciones, especialmente, aquellas relacionadas con los tratamientos y el intervencionismo coronario. Como siempre en tales circunstancias, enfatizar en la necesidad de realizar en un futuro estudios idealmente prospectivos, con todas sus dificultades, y también multicéntricos, que permitan recoger el mayor número posible de pacientes.

PEDIATRÍA



Marisol Camacho Lovillo

María José Lirola Cruz

Servicio de Pediatría.

Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla.

MIOPATÍA INFLAMATORIA IDIOPÁTICA JUVENIL ANTI MDA5 POSITIVO: UN SUBGRUPO ESPECÍFICO DEFINIDO POR EL AUMENTO DE LA SEÑALIZACIÓN DE INTERFERÓN ALFA

Melki I, Devilliers H, Gitiaux C, et al
Rheumatology (Oxford). 2020 Aug
1;59(8):1927-1937.

Estudio retrospectivo y prospectivo realizado en 3 hospitales terciarios franceses entre 2013 y 2019 en pacientes diagnosticados de miopatía inflamatoria idiopática juvenil (MIJ) de entre 2 y 14 años. El objetivo fue describir las características clínicas, biológicas, histológicas y el estado del interferón (IFN) tipo I en pacientes con JIM y anticuerpos anti MDA5 positivo (grupo 1) en comparación con otras MIJ (grupo 2). Se les estudio la vía del interferón mediante la determinación de IFN α en suero y la expresión génica de IFN-estimulado.

Se recogieron 64 pacientes, de los cuales 13 fueron incluidos en el grupo 1. Estos pacientes tuvieron más artritis (100% $p=10^{-3}$), úlceras cutáneas (69% $p=0.008$), características lúpicas (46% $p=10^{-3}$) y enfermedad pulmonar intersticial (46% $p=0.006$) que los pacientes del grupo 2, así como menor afectación muscular. El 38% de pacientes del grupo 1 tuvo un curso grave

de la enfermedad (vs. 26% en el grupo 2 $p=0.53$). La cuantificación de IFN α en suero fue significativamente más elevada en el grupo 1, así como la sobreexpresión de IFN α . La sobreexpresión de IFN α y los títulos de anticuerpos anti MDA5 disminuyeron con el tratamiento en relación con la mejoría clínica. No se detectó ninguna mutación genética asociada a interferonopatías monogénicas.

Los autores recomiendan estudio pulmonar precoz en pacientes con MIJ y anti MDA5, y un tratamiento agresivo si el IFN I no disminuye con la primera línea de tratamiento. Apoyan el papel del IFN en la patogénica de la enfermedad sobre todo en el grupo con anti MDA5 positivo. Sugieren que IFN α podría usarse como un biomarcador para estratificar la severidad, monitorizar la eficacia del tratamiento y adaptar las estrategias terapéuticas, representando además una potencial diana terapéutica.

Comentarios

El grupo de pacientes con MIJ y anti MDA5 presenta unas características clínicas y biológicas diferentes al resto de MIJ según este artículo, consistente con otros artículos publicados en adultos. En este grupo se deberían realizar estudios de función pulmonar y TAC pulmonar a su diagnóstico. El TAC debería hacerse aun siendo nor-

mal la función pulmonar, ya que, en esta serie, en algunos pacientes se halló afectación pulmonar intersticial en el TAC presentando pruebas funcionales normales. Estos hallazgos modifican la actitud terapéutica y los controles, condicionando un tratamiento más agresivo independientemente de la afectación muscular.

La enfermedad pulmonar intersticial grave y las lesiones cutáneas recuerdan mucho a las que aparecen en algunas interferonopatías monogénicas como el SAVI. Los datos indican que el tratamiento con inhibidores de jak kinasa puede ser un tratamiento efectivo en estos pacientes con interferonopatías monogénicas. De igual manera, en la literatura hay recogidos hasta el momento más de 20 pacientes con dermatomiositis juvenil refractaria a tratamientos convencionales y buena respuesta a inhibidores de jak kinasa. Este artículo apoya que la vía del IFN α es especialmente importante en el subgrupo de pacientes con MIJ y anti MDA5 positivo, abriendo un nuevo horizonte de posibles tratamientos. Serían necesarios estudios prospectivos multicéntricos para determinar la eficacia de nuevas dianas terapéuticas en pacientes refractarios a tratamientos convencionales, como los inhibidores de jak kinasa y los antagonistas del receptor de IFN I.

NEFROLOGÍA



Adoración Martín Gómez¹
Francisco Roca Oporto¹
Ana Ávila Bernabéu²

¹ Hospital de Poniente. El Ejido Almería.

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

¿PODRÍAMOS BAJAR EL DINTEL DE PROTEINURIA-HEMATURIA PARA INDICAR UNA PRIMERA BIOPSIA RENAL EN PACIENTES CON LUPUS?

Low-grade proteinuria does not exclude significant kidney injury in lupus nephritis.

De rosa M, Sanchez Rosa A, De Rosa G, Rovin BH et al. *Kidney Int Reports* 2020; 5:1061-1089.

La definición de Nefritis en el paciente lúpico viene determinada por alteraciones urinarias o insuficiencia renal a partir de las cuales está indicada la biopsia renal. En Guías (*EULAR-EDTA 2020*, *GPC LES Ministerio de Sanidad 2015*) y Documentos de Consenso (*Nefrología 2012*), el cut off para biopsia se determina en proteinuria >0.5g/día, hematuria o insuficiencia renal, si bien la hematuria aislada se aconseja interpretar con precaución por la posibilidad de lo urológico de su origen. Sin embargo, en los criterios americanos (*ACR 2012*), la indicación asciende a 1gr de proteinuria ó 0.5gr si se acompaña de hematuria, además de la insuficiencia renal no explicada (grado C de evidencia), y en el último borrador de las Guías *KDIGO 2020* (aún no publicadas) se expone también el mismo dintel de 0.5g/día con/sin sedimento activo, sin contemplarse la hematuria con proteinuria <0.5g/d.

Estos autores americanos presentan una serie de 46 pacientes sin historia previa de nefritis y con proteinuria <0.5g/d (25/46 con proteinuria <0.25g/día) a los que realizan una primera biopsia renal,

si bien el 100% de los casos presentaba hematuria, y la creatinina media era de 0.70mg/dl (0.4-1.3). Objetivan daño renal debido a lupus en todos los pacientes, 11%NL tipo II, 30% tipo III, 46% tipo IV, 4% tipo V y 9% mixtas III/I+V, con un IA 6 e IC 2. Todos los pacientes fueron activamente tratados con corticoides y CF/MMF. Al compararlos con 176 pacientes con NL y proteinuria >0.5g/día, hubo diferencias significativas en la clase histológica (más clase IV en estos últimos), en IA (9 vs 6) e IC (3 vs 2).

Lo curioso es que estos pacientes que no eran NL silentes sino con leve afectación analítica, ya presentaban daño crónico y un IA considerable, siendo la media de edad 31años y duración del lupus 12años. No describen el porcentaje de pacientes con HTA.

Hallazgos similares se encuentran en series europeas según carta al Editor a esta referencia (PluB M et al).

Comentarios

Ya en los años 80 se realizaron biopsias renales en lupus sin manifestación analítica renal, sorprendiendo los resultados con Nefritis Lúpicas de considerable grado de actividad. Se recuerda de nuevo el concepto de disociación clínico-patológica en esta entidad, la existencia de lesiones renales potencialmente tratables con escasa representación clínica en sus inicios, y el protagonismo de la hematuria glomerular en un primer episodio de NL. El balance riesgo-beneficio de una prueba diagnóstica viene determinado por el cambio de actitud al que nos llevará el resultado de la prueba vs las com-

plicaciones de la misma. Hoy día, la biopsia renal presenta riesgos mínimos pero no está exenta de ellos. Mientras dispongamos de nuevos biomarcadores que puedan reflejar lo ocurrido en el tejido, es la biopsia renal la única prueba que nos realmente qué está ocurriendo en los riñones de nuestros pacientes. Es de apreciar también la desaparición de la hematuria de los criterios de respuesta clínica en las nuevas guías de práctica clínica *EULAR* y *KDIGO*, pero hemos de diferenciar el contexto de este ítem en la evolución de la NL vs en el de un primer episodio en un riñón virgen (más abajo se amplía este concepto).

¿SE APRECIA UNA LA LUZ QUE NOS DIFERENCIE PROTEINURIAS RESIDUALES DE NEFRITIS LÚPICAS O VASCULITIS ANCA ACTIVAS SIN REBIOPSIAR?

Mejia-Vilet JM, Zhang XL, Cruz C et al. **Urinary soluble CD163: a novel noninvasive biomarker of activity for lupus nephritis.** *JASN* 2020;31.

Aendekerk JP, Timmermans S, Busch MH et al. **Urinary Soluble CD 163 and Disease Activity in Biopsy-proven ANCA-associated glomerulonephritis.** *CJASN* 2020 December.

La monitorización de la actividad en una Nefritis Lúpica (NL) resulta en ocasiones difícil, cuando la actividad analítica y clínica no concuerdan, siendo dudoso el diagnóstico diferencial entre actividad y lesión

residual. Es el ejemplo de muchas proteinurias persistentes con indistinta actividad serica inmunológica. Diferenciar si esa proteinuria es residual o refleja actividad de la nefritis suelen llevar a rebiopsias no carentes de riesgos para valorar reinicio, prolongación o retirada de un tratamiento inmunosupresor. Es por ello que desde hace años los investigadores de ciencia básica trabajan en la línea de marcadores no invasivos de actividad en las diferentes enfermedades autoinmunes. En la vasculitis ANCA, no es infrecuente que el paciente quede con enfermedad renal crónica (ERC) tras el primer episodio, lo que dificulta en la evolución posterior discernir entre actividad y cronicidad en casos de deterioro agudo sobre el crónico del FG con o sin sedimento activo ya que en la ERC un sedimento patológico puede ser menos específico que en riñones sanos.

En ese sentido, CD163 es una proteína transmembrana expresada principalmente en macrófagos que, al infiltrar los tejidos en la fase aguda de la inflamación, se polarizan hacia un fenotipo determinado (M2c), y se han encontrado en semilunas celulares, lesiones proliferativas glomerulares e infiltrados tubulointersticiales agudas de biopsias de nefritis lúpicas, además de ser las células más numerosas encontradas en la orina de pacientes con NL. También se han encontrado en semilunas de ratones con glomerulonefritis (GN) ANCA además de en la orina de pacientes afectados, pero no así en pacientes con Vasculitis ANCA sin afectación renal. El CD 163 es una molécula de 130kD por lo que no se filtra en condiciones normales por el glomérulo, a menos que éste esté enfermo.

Estudios previos han objetivado como el CD163 soluble urinario (que no el plasmático) -CD163u- (tras escindirse del receptor macrofágico por metaloproteasas) aumenta en NL activas y se correlaciona con el número de macrófagos en los infiltrados glomerulares.

En el estudio de las NL se asienta el papel del CD163u como marcador de actividad de la NL frente

a NL inactivas, LES activo pero no renal y LES inactivo, y por supuesto, frente a riñones sanos. También como marcador de gravedad clínica (nefrítico/nefrótico vs no nefrótico o función renal normal) e histopatológica (clase ISN/RPS IV vs II,III y V e índice de actividad). En el trabajo de las Vasculitis ANCA, también se relaciona el CD163 con GN ANCA activas frente GN ANCA no activas y controles sanos, así como con la gravedad de las lesiones histológicas (necrosis fibrinoide y semillas celulares).

Nefritis Lúpica Mejia-Vilet JM et al. Realizaron dos tipos de estudio, uno trasversal y otro longitudinal. Dos cohortes de biopsias renales: Mexicana (Training cohorte N=120) y Ohio (Validation cohorte N=129). Como controles se usaron muestras de 31 donantes renales de vivo y 70 LES con LN inactiva de ambos centros (iLN: 30 con LES activo extrarrenal y 40 con LN previa en remisión completa por más de 12 meses y con mínima o ninguna actividad lúpica -LES inactivo, esto es, SLEDAI-2K<6-). Para valorar la especificidad, incluyeron biopsias de pacientes con GNMB antiPLA2R, GEFS, ANCA e IgA. Las muestras de sangre y orina se recogieron al mismo tiempo que las rebiopsias.

Análisis trasversal: El nivel de CD163u fue significativamente mayor ($p>0.001$) en pacientes con NL activa que los controles, ya fueran LES extrarrenal o LES inactivo y, dentro de las NL activa, fue significativamente mayor en las clases histológicas más severas y en los síndromes nefríticos/nefróticos vs alteraciones urinarias asintomáticas (proteinuria no nefrótica, hematuria con función renal normal) $p>0.001$. Se correlacionó con el índice de actividad ($r=0.59$ $p>0.001$, más con el compartimento glomerular que tubulointersticial), manteniéndose en todas las clases histológicas, y no con el de cronicidad. Al incluir en regresión lineal variables dependientes analíticas para la actividad histológica, al sustituir proteinuria por CD163u, mejoró muy ligeramente la correlación, pero no se modificó al añadir

ambos (insinuando que el CD163u puede predecir más la actividad histológica que la proteinuria pero ambos juntos no suman. La mejora del modelo fue mínima de r^2 0.30 a $r^2=0.36$ por lo que no podemos aventurarnos aún). En curva ROC un valor $>130\text{ng}/\text{mmol}$ de CD 163u obtuvo una sensibilidad de 97% y 94% de especificidad para diferenciar LN activo de inactivo

Análisis Longitudinal (pacientes diferentes que los analizados en el estudio trasversal): brotes de NL (49 Ohio y 82 mejicanos. Los valores de CD163u se contrastaron con las 19 rebiopsias realizadas en la cohorte mejicana: 8 por no respuesta, 2 por recaída y 9 por protocolo a los 12 meses). La media de CD163 incrementó significativamente del estado pre-brote al brote y cayó tb significativamente durante el tratamiento del brote en quienes alcanzaron respuesta clínica completa o parcial, no así en los no respondedores, después inclusive de controlar por edad, sexo, FG, proteinuria, C3, clase histológica, IA y tipo de tratamiento recibido. Se construyó una curva ROC para predecir a los 6 meses el mejor biomarcador de respuesta a los 12 meses. Entre el CD163u, la proteinuria, los antiDNA y C3-4, la sensibilidad y especificidad del CD163u $<370\text{ng}/\text{mmol}$ fue de 90 y 87% y la de la proteinuria $<1.5\text{g}/\text{g}$ de 86 y 81%, respectivamente. Al comparar directamente ambos, el CD163u $<370\text{ng}/\text{mmol}$ fue similar en especificidad y sensibilidad que la proteinuria $<1.5\text{g}/\text{g}$ y más sensible (0.90 vs 0.52) pero menos específico (0.87 vs 0.97) que la proteinuria $<0.5\text{g}/\text{g}$. En este end point, la combinación de CD163u a la proteinuria sí aumentó la sensibilidad un 40%. En cuanto a las 19 rebiopsias realizadas (8 por no respuesta, 2 por recaída y 9 por protocolo a los 12 meses), la correlación Spearman entre el CD163u y el IA fue de 0.83 $p<0.001$ con un índice Kappa de 1 entre pacientes con CD163u $<370\text{ng}/\text{mmol}$ e IA ≤ 1 y entre CD163u $>370\text{ng}/\text{mmol}$ e IA > 1 . Sin embargo, y es a lo que nos referimos para discernir si la

proteinuria puede ser residual o reflejar actividad, en 3 pacientes con proteinuria persistente $>0.5\text{g/G}$, el índice Kappa con el IA fue sólo moderado (<0.6). También en el end-point de supervivencia renal (doblar creatinina sérica), un $\text{CD163u} > 370\text{ng/mmole}$ a los 6 y 12 meses supuso un HR significativo de 2.82 y 3.62.

Vasculitis ANCA Aendekerk JP et al. Estudio de cohortes en el que se compara prospectivamente el CD 163u con los hallazgos histopatológicos renales de 95 pacientes con Vasculitis ANCA en los que se realizaron 110 biopsias entre primera y terceras rebiopsias, así como frente a pacientes con alteraciones urinarias asintomáticas leves y biopsias normales. Se objetivó elevación significativa del CD163u en 87% (96/110) de los pacientes con GN-ANCA activa frente a un 7% (1/15) de los pacientes con GN-ANCA no activa y un 6% (1/17) de los controles sanos, $p < 0.001$ para ambas comparaciones. Los niveles más elevados se hallaron en clases crescenticas, y estos niveles elevados urinarios se correlacionaron con necrosis fibrinoide, rotura de capilares y semilunas $p = \dots$. También se objetivó un descenso significativo de los mismos niveles y más precozmente que los marcadores tradicionales (creatinina, proteinuria y sedimento) hasta normalidad cuando la enfermedad remitía, y se mantenían normales hasta nuevo brote.

En el tejido renal, se encontraron abundantes células CD163+ en los glomérulos afectados de vasculitis ANCA activas vs los de las no activas ($p = 0.003$), en áreas afectadas de los glomérulos vs áreas no afectadas de los mismos ($p < 0.001$). También se encontraron estas células en glomérulos esclerosados ($p = 0.02$ vs no afectados) y tubulointersticio ($p = 0.13$ en ANCA activas vs no activas) pero en estos casos sin relación con los niveles urinarios.

Con un dintel de cut-off de 30ng/mmole para el diagnóstico precoz de recaídas y usando la rebiopsia como gold standar, el CD 163u pre-

sentó una sensibilidad del 94%, especificidad del 91%, VPP 98%, VPN 78, por encima o muy por encima de los valores encontrados para insuficiencia renal aguda (S51%, E80%, VPP92%, VPN 26%), hematuria de novo (S67%, E 50%, VPP 86%, VPN 25%), proteinuria (S68%, E 82%, VPP 94%, VPN 38%) y éstos 3 conceptos unidos. Este dintel fue mucho más exigente que el usado para las NL (370).

Comentarios

Llevamos hablando décadas de la re-biopsia renal en la NL, y, aunque disponible en la mayoría de los centros y con un nivel de complicación bajo y asumible, no termina de establecerse en la práctica rutinaria de nuestros pacientes, por uno u otro motivo. Dado que la correlación entre los resultados analíticos e histopatológicos no es del todo fiable en NL, o terminamos de incluir la rebiopsia como rutina en nuestra práctica diaria o investigamos nuevos biomarcadores no invasivos. En este sentido, se está desarrollando el ensayo clínico multicéntrico internacional 3TR en el que se prevé puedan analizarse miles de pacientes y poder así confirmar estos y otros resultados.

En este trabajo, se demuestra la infiltración renal macrofágica como parte de la patogenia de la NL y la Vasculitis ANCA y, además de que el CD 163u parece disponer de suficiente sensibilidad y especificidad para mejorar la correlación clínico-patológica para diferenciar la actividad de la cronicidad de una nefritis en ambas patologías, podría también abrir ventanas en terapia dirigida.

El hecho de que no sea un marcador específico de NL, de vasculitis ANCA o de GN por anticuerpo antimembrana basan glomerular en los que también se ha encontrado, hace creer que su uso no parece pueda sustituir a una primera biopsia renal en ninguna de las patologías, pero si pudiera evitar rebiopsias en la monitorización de las enfermedades, para adelantarnos a la respuesta al tratamiento así como a las recaídas clínicas.

BLISS-LN Y OTRAS CONSIDERACIONES. SEGUIMOS APRENDIENDO SOBRE NEFRITIS LÚPICA

Furie R, Rovin BH, Houssiau F et al. Two-year, **Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis**. NEJM 2020;383:1117-28.

El BLISS-LN es un ensayo clínico en fase III, aleatorizado, doble ciego, que compara añadir Belimumab vs Placebo, a la terapia estándar (Corticoides iv/oral + Ciclofosfamida -CF- dosis de EuroLupus Nephritis Trial + Azatioprina o Micofenolato -MMF- dosis de ALMS, iSRAA y antimaláricos) en 448 Nefritis Lúpicas biopsiadas clase III, IV y/o V, excluyendo las que presentaban un filtrado glomerular estimado (FGe) menor de 30ml/min/1.73m^2 . La proteinuria (IPC) media era de $3.4 \pm 3.2\text{ mg/g}$, y el FGe de $100 \pm 40\text{ml/min/1.73m}^2$.

La principal variable resultado fue alcanzar a los 2 años al menos un IPC < 0.7 según los índices de seguridad que se conocen en la actualidad, sin deterioro mayor al 20% del FGe y mayor de 60ml/min/1.73m^2 , y sin necesidad de terapia de rescate, y se alcanzó con diferencia significativa en el grupo de Belimumab en un 43% vs 32% en el placebo $p = 0.03$. Estos datos se analizaron por intención de tratar.

En el análisis de los subgrupos, en cuanto al tratamiento estándar, en el grupo de CF en inducción, el porcentaje de pacientes que alcanzaron la variable principal no fue significativamente mayor en Belimumab vs placebo ($p = 0.32$) y en respuesta completa fue similar. En los pacientes de raza negra, aunque también respondieron más a Belimumab que a placebo, no en la misma intensidad que el resto de la población.

Para las variables secundarias:

1. Variable principal al año: a favor del Belimumab (47 vs 35% $p = 0.02$).
2. Respuesta completa a los 2 años (IPC < 0.5 sin deterioro mayor del 10% del FGe y mayor de 90ml/min/1.73m^2).

min/1.73m²): a favor de Belimumab (30 vs 20%, OR 1.74 p=0.02), ítem que empezó a apreciarse desde el 3º mes.

3. Tiempo hasta muerte o evento renal [doblar creatinina basal, aumento de creatinina >20%, aumento de proteinuria >1mg/g si previa <0.2 o >2mg/g si previa entre 0.2-1, o fallo de tratamiento]: a favor de Belimumab (HR 0.51, 0.34-0.77).
4. Mejoría de la actividad serológica (antiDNA, C1q, C3 y C4) a favor de Belimumab.
5. Filtrado glomerular a partir del año: a favor de Belimumab que permaneció estable hasta los 2 años mientras en el grupo Placebo descendió.
6. Perfil de seguridad similar entre grupos. No se encontraron anticuerpos antiBelimumab.

Comentarios

7. Es el mayor estudio de tratamiento en nefritis lúpica realizado a día de hoy.
8. Esta vez Belimumab ha conseguido en el BLISS-LN lo que no consiguió el Rituximab en LUNAR.
9. Aunque en el estudio ALMS se demostró no inferioridad de MF vs CF en inducción y superioridad de MF vs AZT en mantenimiento, sí en el análisis de los subgrupos al final de la terapia de mantenimiento, vimos como el haber recibido CF en inducción otorgaba mayor eficacia de respuesta, independientemente del tratamiento de mantenimiento recibido (MF/AZT), y, dentro del grupo de MF en mantenimiento, alcanzaron más respuesta los que habían recibido CF como inducción. En el BLISS-NL también el Belimumab ha demostrado ser “menos útil” cuando usamos CF incluso a las bajas dosis del ELNT vs MF en inducción. En la

discusión alegan el escaso número de pacientes y nefritis posiblemente más severas en el grupo de CF (n=59) vs el del MF (n=164). Teniendo en cuenta que las características basales del estudio BLISS muestran NL leves-moderadas por la exclusión de pacientes con menos de 30ml/min/1.73m², ¿Quizás Belimumab no es eficaz en las NL severas? ¿Quizás estamos dilapidando antes de tiempo a la Ciclofosfamida en algunos casos? ¿Quizás no consigamos diferencia significativa en eficacia al añadir Belimumab a la CF pero sí reducir dosis de esteroides o de la propia Ciclofosfamida? ¿O alcanzar antes la respuesta? Quizás, en determinados pacientes ayude una terapia combinada a dosis dirigidas de biológico+CF/MMF+ Prednisona para alcanzar la deseada respuesta y remisión con mejor perfil de reacciones adversas. De igual manera, aunque es poco frecuente que una NL se presente con menos de 30ml/min/1.73m² de FGe, sería interesante que no se eliminaran a estos pacientes de los ensayos clínicos, como ocurrió en el ALMS, ya que ello supondría un conocimiento aún mayor con sólo un pequeño aumento en la muestra.

10. Una característica de este ensayo es que la variable principal no sólo había que alcanzarla sino mantenerla en las sucesivas visitas (no valía con alcanzarla una sola vez). Es de notar que cada vez hablamos más de Respuesta clínica y no Remisión, que deberíamos reservar como termino histopatológico y que da lugar a un gran espacio clínico sobre manejo terapéutico y rebiopsias. En este sentido, destacar también que no se tuvo en cuenta como criterio de respuesta el sedimento urinario, en base al hallazgo en diferentes estudios de no mejorar el área bajo la curva al añadir la hematuria a proteinuria y creati-

nina como medidas de respuesta a los 12 meses para predecir supervivencia renal a más largo plazo (Tamirou F 2015 en la cohorte del MAINTAIN y Dall Éra 2015 en la cohorte del ELNT). Sera por ello que en las recientes guías EULAR 2019 y KDIGO 2020 también ha desaparecido el sedimento urinario como criterio de respuesta. Y es que así como en este número de Cuadernos se ha expuesto un trabajo que da importancia a la hematuria en el primer episodio renal de una NL (De rosa M), quizás en la evolución clínica de un riñón ya afecto, no disponga de tanta importancia por ser numerosos los orígenes de la hematuria además de el glomerular (tubulares, urológicos, ginecológicos -en tal caso no sería hematuria-), a menos que se mejore la interpretación de la misma mediante una correcta recogida, procesamiento y valoración de dismorfias.

11. Es de destacar una menor existencia de RC que en otros grupos. Lo atribuyen al requisito más estricto de la dosis de corticoides (se obligaba a que la dosis de Prednisona fuera <10mg/día en la semana 12, máxima a la 24, considerándose fallo de tratamiento de no alcanzarse) y el 10% máximo de deterioro del FGe en una población con creatinina basal baja (pequeños cambios absolutos pueden condicionar mayores descensos en porcentaje de FG).
12. En el grupo de Belimumab hubo un 43% menos de probabilidad de brote (HR 0.57, p=.0004), pero los que se presentaron lo hicieron antes con una mediana de tiempo hasta el primer brote grave de 204 días para Belimumab vs 265 para Placebo. No se informa sobre significación ni se nombra en discusión, posiblemente por no tener sin significancia clínica (de lo contrario, nos podría enseñar un mejor uso del fármaco).

AFECTACIÓN RENAL EN EL SÍNDROME SJÖGREN PRIMARIO

Narvaez J, Sánchez-Piedra C, Fernández-Castro M et al. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2020;38: 116-24.

Clinically Significant Renal Involvement in Primary Sjögren's Syndrome Is Associated with Important Morbidity: Data from the Spanish Sjögrensen Cohort.

Estudio multicéntrico del registro de pacientes con síndrome Sjögren primario (SSp) de la Sociedad Española de Reumatología: 437 pacientes con SSp según criterios de la American-European Consensus Group (AECG) de 33 hospitales de España. Se seleccionaron 39 pacientes con afectación renal definida según presentasen más de un criterio: creatinina > 1.6 mg/dl, FGe < 60 ml/min/1.73 m², proteinuria > 0.5 g/día, sedimento de orina activo, acidosis tubular renal (ATR) (suponemos analítica directa, no pruebas de provocación) o síndrome de Fanconi, nefrolitiasis o diagnóstico histológico de nefritis tubulointersticial (NTI) o glomerulonefritis (GN).

De los 437 pacientes, 39 (9%) presentaban afectación renal, 30 con sospecha clínica de NTI o ATR y 9 biopsiados (no datos sobre indicación de la misma): NTI (6 pacientes), GN (2 pacientes) y NTI + GN (1 paciente). En la mayoría de los pacientes (56%) la afectación renal fue una manifestación tardía de SSp (9 pacientes en 2-5 años; 7 pacientes en 5-10 años; 6 pacientes > 10 años) y en un 25% coincidía con el diagnóstico de SSp). La enfermedad renal se asociaba a mayor edad, a una clínica más severa (con mayor incidencia de complicaciones oculares, de lesión cutánea no vasculítica) y analíticamente con una elevada prevalencia de anti-La/SSB, factor reumatoide positivo, C4 descendido y crioglobulinemia. Todo esto se traducía en scores elevados en el Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (SSDAI) y en el EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSDAI). Los pacientes con afectación renal recibieron mayor dosis de esteroides en su tratamiento y presentaban mayor

actividad de la enfermedad, de ingresos y de enfermedad cardiovascular. De los 39 pacientes, solo uno alcanzó enfermedad renal avanzada.

El estudio concluye que la afectación renal en el SSp no es infrecuente y ocasiona un aumento de comorbilidad, pero el pronóstico renal es favorable.

Comentarios

El estudio es coherente con lo descrito en la literatura. Se trata de una gran serie de pacientes, pero la afectación renal en el SSp es una entidad menos reconocida y con menor grado de caracterización que en otras enfermedades autoinmunes, dada la presentación clínica en su mayoría silente y el menor número de estudios histológicos realizados en estos pacientes. En este estudio no se incluyen los criterios de biopsia renal que se llevó a cabo en los pacientes, una herramienta que ayudaría en la interpretación de los resultados. La forma más frecuente de presentación es una NTI por infiltración linfocítica mononuclear con defecto tubular (ATR), y las presentaciones floridas que corresponden a glomerulopatías por depósitos de inmunocomplejos o crioglobulinas son en realidad más raras. Esto conlleva a una gran heterogeneidad en la prevalencia descrita en la literatura, que varía entre un 9 y un 40% dependiendo de los autores y los criterios diagnósticos utilizados. En series de pacientes publicadas por Nefrólogos que realizan pruebas de provocación de la ATR, la prevalencia de la enfermedad aumenta considerablemente. Además, la enfermedad renal implica una elevada carga cardiovascular que se añade a los tradicionales factores de riesgo cardiovasculares, por lo que aumenta la comorbilidad de los pacientes. En enfermedades autoinmunes sobretodo de baja prevalencia, sería beneficioso un equipo multidisciplinar e implicar especialidades como Nefrología para una recogida de datos más enriquecedora y caracterizar de forma más precisa la afectación renal en el SSp. Actualmente la AADEA colabora con la Sociedad Española de Nefrología en la

realización de un registro nacional y multidisciplinario de Afectación Renal en el Sd.Sjögren, por lo que si algún lector está interesado, contactad por favor con el email de la AADEA: aadea@iag7viajes.com

RECAMBIO PLASMÁTICO EN VASCULITIS ASOCIADA A ANCA. AÚN NO ESTÁ DICHA LA ÚLTIMA PALABRA

Casal Moura M, Irazabal M, Eirin A.

Efficacy of Rituximab and Plasma Exchange in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis with Severe Kidney Disease.

JASN November 2020, 31 (11) 2688-

2704; doi.org/10.1681/ASN.2019111197

En este trabajo se analiza la inducción de remisión en respuesta a rituximab (RTX) comparado con ciclofosfamida (CyC) y evalúa los beneficios de añadir recambio plasmático (RP) a terapia estándar en pacientes con VAA y enfermedad renal grave.

Para ello se realiza un estudio retrospectivo de todos los pacientes con afectación renal y VAA MPO o PR3 positivos tratados en la Clínica Mayo entre Ene-96 y Dic-2015, seguidos al menos dos años. Se analizan 1830 pacientes. Se define enfermedad renal grave como FG<30. Se compara CyC oral, 2 mg/d 6m, con RTX f (375 mg/m² SC 1vez/s, 4 semanas). La dosificación y retirada de esteroides quedó a cargo del médico responsable, así como la utilización de RP.

Al estudio estadístico habitual en este tipo de trabajos, empleando los mismos puntos de corte que en el estudio PEXIVAS, se añadió un análisis de "propensity score", para comparar pacientes en función de la gravedad y para obviar una distribución desigual de covariantes importantes entre grupos.

De los 1830 pacientes con VAA evaluados, 467 (25.5%) presentaban afectación renal activa y 251 (13.7%) cumplían criterios de enfermedad renal grave. 54 (21.5%)

requirieron diálisis, 38 de ellos (72.2%) dentro de las 4 semanas del diagnóstico.

12 (22.2%) pudieron discontinuar diálisis (9 de los tratados con CyC y 3 tratados con RTX). 7 pacientes recibieron además RP. 168 (66.9%) alcanzaron remisión a 6 meses, que aumentó a un total de 198 (78.8%) durante el seguimiento. 177 (70.5%) presentaron remisión renal a 6m y 199 (79.3%) durante el seguimiento. 81 (32.3%) pacientes presentaron recaídas, y en 46 (18.3%) fueron recaídas renales. Los pacientes PR3-ANCA-+ tuvieron mayor proporción de recaídas que los MPO-ANCA (43.7% versus 34.1%, P50.158). 9 pacientes fallecieron en las primeras 4 semanas desde el diagnóstico, y 13 a los 6 meses (8 en el grupo CyC y 5 en el grupo RTX). Al final del seguimiento (5.6 años), 62 pacientes (24.7%) habían fallecido. De ellos 19 atribuidos a VAA activa.

En pacientes que alcanzaron la remisión, FG mejoró los primeros 6 meses y continuó mejorando hasta los 24 m, independientemente de la terapia de inducción. A los 6 meses, la proporción de pacientes que fueron ANCA negativos fue similar en el grupo CyC y RTX (28 vs 20%), con y sin adición de RP (25 vs 23%).

Los pacientes con enfermedad renal grave fueron más mayores y con más HTA, DM, dislipemia, mayor IMC, con enfermedad renal limitada, poliangeitis microscópica y ANCA-MPO. En el análisis multivariante se confirma la asociación de todos estos factores con enfermedad renal grave, excepto para MPO-ANCA.

Los 161 (64%) pacientes tratados con CyC tenían peor función renal al dx que los 64 (25,5%) tratados con RTX (FG 15,6 vs 17,7 ml/min por 1.73 m²). Lo mismo se observa en los tratados con RP y CyC frente a RP y RTX (FG 12.5 vs 18.5 ml/min por 1.73 m²). No se observó diferencia en la frecuencia de remisión entre CyC y RTX a los 6m y en la aparición de eventos aislados o combinados de muerte/ERT a los 2 años. La remisión completa se alcanzó más frecuentemente con RTX

que con CyC (31,7 vs 17,7%), permitiendo una reducción más rápida y discontinuación de esteroides. Al utilizar el propensity score no se observan diferencias entre ambos grupos excepto un tiempo más corto en alcanzar remisión en el grupo RTX (aunque no significativo) y una mayor probabilidad de alcanzar remisión en este mismo grupo, aunque tampoco significativa. No hubo diferencias en el tiempo y la probabilidad de recaída a los 12 m y en los end points de muerte/ERT aislados o combinados a los 18m.

51 (20.3%) de los pacientes recibieron RP además de la inmunosupresión basal (CyC en 75% y RTX en 25%). Presentaban afectación renal grave 48 (94.1%) pacientes, y afectación renal con hemorragia alveolar 19 (37%). La media de RO fue de 7 sesiones. Basalmente los pacientes con RP tenían peor función renal y peor score BVAS. No hubo diferencias en la tasa de remisiones, tasa de recaídas ni de eventos. Sin embargo, en el grupo de RP hubo una mayor incidencia de ERCT (aunque no significativa) a los 24 m. No hubo tampoco diferencias en los pacientes tratados con RP entre el grupo de inducción con CyC y RTX. El análisis por propensity score tampoco muestra diferencias significativas entre ambos grupos. Por tanto, añadir RP no añadió beneficios en la tasa de mejoría de función renal.

Este estudio muestra que la tasa de remisión a los 6m de VAA no fue diferente si se utilizó RTX o CyC como tratamiento de inducción o si RP fue utilizado como terapia adyuvante en pacientes con enfermedad renal grave. El principal determinante de sv libre de remisión fue la función renal al dx. La presencia de MPO ANCA, ha sido identificada previamente como predictor de evolución renal, pero en el análisis multivariante de este estudio no se confirma. Sí se asocia peor evolución renal con la edad y con factores de riesgo cardiovascular previos.

En estudios previos que comparaban RTX y CyC (RAVE y RITUXVAS) no se observaba diferencia en el FG en pacientes con FG <30 entre ambos tratamientos, como se confirma

en este estudio con mayor número de pacientes. RTX alcanzó remisión más rápida, lo que puede contribuir a una menor incidencia de ERCT y eventos combinados en este grupo.

La adición de RP se ha realizado durante muchos años en VAA pero sin un consenso claro. El ensayo MEPEX incluyó pacientes con enfermedad renal grave y concluyó que el RP era beneficioso inicialmente para pacientes con enfermedad renal grave, pero ese efecto se perdía en el largo plazo. Sin embargo, los resultados del estudio PEXIVAS indican que el RP no redujo el riesgo de ERC o muerte en pacientes con VAA, al inicio y a los 12 m. Estos resultados coinciden con los de este estudio. Más aún, los autores indican que un trabajo suyo previo mostró que el RP en pacientes con VAA y hemorragia alveolar difusa tampoco añadió beneficio al tratamiento.

Dentro de las limitaciones del estudio están su naturaleza retrospectiva, y el tratamiento no guiado por protocolo, con el riesgo de sesgo de asignación de tratamiento en base a la gravedad de los pacientes que ello conlleva. Este sesgo se intenta superar mediante la utilización del propensity score. El estudio está realizado en una población muy homogénea (caucásica). Pese a estas limitaciones, ésta es la cohorte más larga de pacientes con VAA y afectación renal grave bien caracterizados y tratados con dos regímenes distintos de tratamiento. Pero este estudio incluye pacientes con todos los grados de insuficiencia renal, incluso los más graves, y es el único que compara RTX y CyC en un gran número de pacientes, y al mismo tiempo evalúa los efectos del RP. Completa el PEXIVAS, añadiendo más pacientes con ERC grave, con FG<30 y administrando un régimen más agresivo de RP, representando además un cuadro más aproximado a la práctica real en VAA y enfermedad renal y pulmonar grave.

Sigue siendo necesaria la realización de un ensayo randomizado para evaluar la eficacia de los tratamientos inductores de remisión en pacientes con VAA y afectación renal grave.

Comentarios

En el anterior número de “Cuadernos” se comentó el estudio PEXIVAS, y surgía la duda sobre qué hacer con los pacientes que evolucionaban mal, sobre todo con enfermedad renal rápidamente progresiva y con hemorragia alveolar. Este estudio viene a confirmar los resultados del PEXIVAS, incluyendo pacientes estratificados por grado de afectación renal, y con hemorragia alveolar, y administrando un régimen más agresivo de recambio plasmático (entre 7 y 14 sesiones, frente a 7 sesiones máximo en PEXIVAS). El RP se ha realizado con albúmina añadiendo plasma al final del mismo en caso de sangrado, por lo que la duda permanece sobre si el RP con plasma podría añadir algún beneficio adicional. No obstante, el mecanismo por el que se asume que el RP puede contribuir al tratamiento

de VAA es la eliminación de ANCAs y citocinas inflamatorias, y esto se consigue independientemente del modo de reposición, con lo que no está claro que el RP con plasma añada algún beneficio adicional.

Más recientemente se ha publicado un metaanálisis:

Yamada Y, Harada M, Hara Y et al. Efficacy of plasma exchange for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Res Ther. 2021 Jan 14;23(1):28. doi: 10.1186/s13075-021-02415-z.

En él se analiza el efecto de RP sobre la inducción de remisión y los end points de supervivencia renal en VAA en 4 ensayos clínicos que incluyen a más de 800 pacientes.

No incluye este último estudio que hemos comentado, por cuestión de tiempo. Pero la conclusión viene a

ser la misma. El RP no añade ningún beneficio adicional a terapia inmunosupresora estándar. Únicamente una mejor tasa de remisión renal en el corto plazo (1 y 3 m), pero que se diluye a partir de los 6 meses, sin observar mejoría de la función renal.

En definitiva, cada vez hay más evidencia de que el RP añade poco o ningún beneficio en VAA con afectación renal grave y hemorragia alveolar. Sin embargo, una impresión particular es que a los clínicos nos cuesta mucho “dejar de hacer” determinadas actuaciones hasta que no tengamos la seguridad de que no aporta ningún beneficio, por lo que sigue siendo necesario la realización de un ensayo clínico que incluya todas estas variables para evaluar definitivamente si RP añade algún beneficio al tratamiento de inducción de VAA grave.

IMNUNOLOGÍA



Francisco Javier Muñoz Vico

Servicio de Inmunología. Hospital Torrecárdenas. Almería

CONSENSO INTERNACIONAL DE 2020 SOBRE DETERMINACIÓN DE ANCA MÁS ALLÁ DE LA VASCULITIS SISTÉMICA

Moiseev S et al. Autoimmun Rev, 2020;19:102618. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102618.

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), además de aparecer en vasculitis, pueden manifestarse también en otras entidades clínicas. Este estudio pretende determinar la utilidad de los ANCA en ellas, mediante una extensa búsqueda en PubMed que ha sido evaluada por un grupo de expertos.

Habitualmente se realiza un cribado con inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre neutrófilos fijados en etanol, seguida por inmunoensayos en fase sólida para la detección de anticuerpos anti PR3 o MPO.

Pasamos a enumerar las distintas entidades revisadas en este estudio:

—**Artritis reumatoide:** La determinación de MPO puede estar justificada en pacientes con enfermedad renal y sedimento nefrítico, sobre todo si por biopsia renal se evidencian signos de VAA (vasculitis asociada a ANCA).

—**Lupus eritematoso sistémico:** Los ANA pueden dar lugar a un patrón indistinguible del p-ANCA. Es relati-

vamente frecuente hallar anti-MPO pero puede deberse a interacciones con anti-DNA. La presencia de ANCA en LES podría asociarse con una glomerulonefritis más grave.

—**Esclerosis sistémica:** Los ANCA parecen asociarse a mal pronóstico; la mayoría tuvieron GN rápidamente progresiva y MPO (+). Pueden usarse para el diagnóstico diferencial con la crisis renal esclerodérmica: insuficiencia renal normotensiva, marcadores de inflamación positivos y sedimento urinario nefrítico apuntan a VAA.

—**Síndrome de Sjögren:** ANCA (patrón perinuclear y MPO) parece asociarse a una mayor prevalen-

cia de manifestaciones extraglandulares (Raynaud, vasculitis cutánea, neuropatía periférica).

—**Hepatopatías autoinmunes:** Un patrón p-ANCA atípico por IFI puede ayudar al diagnóstico de HAI-1 en ausencia de autoanticuerpos convencionales. ANCA-PR3 podría ser un biomarcador específico de cirrosis biliar primaria.

—**Enfermedad inflamatoria intestinal:** Se detecta ANCA con patrón atípico por IFI, y anti-PR3 (preferentemente por la técnica CLIA) en colitis ulcerosa, mientras que en el Crohn se detectan ASCA. Pueden ser útiles para diagnóstico diferencial en la enfermedad inflamatoria intestinal indiferenciada.

—**Enfermedad antimembrana basal glomerular (GBM):** ANCA (sobre todo MPO) se detecta en un tercio de estos pacientes, los cuales presentan un fenotipo típico aunque con ciertos rasgos de AAV: mayor edad, manifestaciones renales, mejor pronóstico de función renal, mejor respuesta a inmunosupresores y riesgo de recaídas.

—**Neumopatía intersticial idiopática (NII):** La neumopatía intersticial puede preceder al diagnóstico de VAA: un 25% de las NII MPO+ desarrollarán finalmente una AAV.

—**Infecciones:** Algunas pueden mimetizar o inducir VAA; se debe excluir una infección subyacente en pacientes con sospecha de VAA, en especial endocarditis infecciosa (con Bartonella), sobre todo si hay afectación renal. *S. aureus* y la vacuna de la gripe que contiene RNA viral, también están relacionadas con las VAA-PR3+

—**Cáncer:** La asociación con VAA es muy rara; no se puede excluir una relación causal.

—**Fármacos:** Antitiroideos, antibióticos, inhibidores de TNF α e inhibidores de puntos de control inmune, entre otros, pueden des-

encadenar una VAA. Una positividad dual MPO y PR3 sugiere enfermedad inducida por fármacos. La cocaína puede inducir destrucción de tracto respiratorio superior similar a VAA, y puede presentarse con ANCA-PR3.

—**Otras:** puede parecer ANCA en émbolos de colesterol, que cursan con un síndrome similar a una VAA. ANCA-BPI aparece con frecuencia en fibrosis quística; puede ser un biomarcador de mal pronóstico pues estos anticuerpos interfieren con la actividad anti-Pseudomonas de la BPI

Como conclusión, la determinación de ANCA, anti-MPO y anti-PR3 debe realizarse en todo paciente sugerente de VAA, enfermedad anti-GBM, NII, y endocarditis infecciosa asociada a nefritis. En otras enfermedades no está justificado su uso rutinario, pero pueden ayudar para el diagnóstico diferencial, y siempre teniendo en cuenta un buen juicio clínico.

VÍNCULOS ENTRE SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO Y ARTRITIS REUMATOIDE

Ingegnoli F et al. Front Med 7:589079.

Doi: 10.3389/fmed.2020.589079

El Sistema Nervioso Autónomo (SNA) se encuentra desequilibrado en muchas enfermedades inflamatorias inmunomediadas, entre las cuales se encuentra la artritis reumatoide (AR), enfermedad que se asocia a comorbilidades vasculares, metabólicas y psicológicas. Los autores se proponen revisar cómo se produce este desequilibrio en AR con el objeto de explorar nuevas vías de tratamiento.

El Sistema Inmune (SI) y el SNA se comunican bidireccionalmente en respuesta a perturbaciones homeostáticas. El SNA opera a través de arcos reflejos viscerales y se comunica con el SI a través de la innervación directa de los órganos linfoides por el simpático (SNS) eferente e indirectamente mediante moléculas

como la noradrenalina (NA) y glucocorticoides, que inhiben la actividad linfocitaria. El SI a su vez puede comunicarse con el sistema nervioso (somático y autonómico) activando fibras vagales aferentes y produciendo citoquinas proinflamatorias (CKPI), que activan el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal; la activación del SI produce signos neurológicos como fiebre, anorexia y desconexión con el entorno. Además, se ha descrito una vía colinérgica antiinflamatoria muy importante, que forma parte del reflejo inflamatorio: la inflamación activa fibras vagales aferentes que, tras integración central, dan lugar a señales parasimpáticas (PS) eferentes que llegan al bazo, donde, mediante receptores nicotínicos ($\alpha 7$ nAChR) se induce una respuesta antiinflamatoria en los macrófagos. Así el vago detecta inflamación en sus estadios tempranos y rápidamente amortigua la hiperactivación del SI innato.

En las primeras fases de la AR y en sujetos sanos se ha observado que el status inflamatorio se correlaciona con una baja actividad PS (evaluada mediante la variabilidad en la frecuencia cardíaca -HRV), y con ello una disminución del reflejo antiinflamatorio. Por otra parte, el SNS está hiperactivo crónicamente en AR, regulando a la baja receptores adrenérgicos $\beta 2$ R, sesgando la habitual respuesta Th2 y Treg hacia una proinflamatoria Th1 y/o Th17

Las CKPI, al influir en la función neural, alteran el metabolismo de neurotransmisores, lo que causa alteraciones psiquiátricas (depresión, ansiedad y bipolaridad), que con mucha frecuencia están asociadas a enfermedades autoinmunes. La ansiedad es un factor de riesgo para AR, y junto al estrés, son las causas más frecuentes de exacerbación de los síntomas, mostrando mayores niveles de inflamación (IL-17). Agonistas colinérgicos, estimulación vagal (VNS) y estrategias no farmacológicas (yoga, mindfulness) mejoran el estado inflamatorio y los síntomas psiquiátricos reduciendo sistémicamente la producción de CKPI. Además, los fármacos inmunomoduladores mejoran la ansiedad y depresión en AR.

El incremento de problemas cardiovasculares (CV) en AR podría ser explicada por un desequilibrio del SNA más inflamación crónica, al promover aterosclerosis, remodelación miocárdica y resistencia a la insulina. Una hipersimpaticotonía causante de una reducción en el control barorreflejo arterial cardíaco y de perfusión miocárdica se correlaciona con dolor e inflamación y con una respuesta disminuida a

los anti-TNF. La evaluación de la HRV podría ser un buen predictor de respuesta, ya que una mayor actividad vagal indicaría una mejor respuesta a los anti-TNF. Además, el desequilibrio autonómico CV se asocia a depresión y ansiedad. La seropositividad en AR, actividad de la enfermedad (DAS28) y niveles de CKPI son predictivas de disfunción autonómica, y por tanto mejoría de ésta al recibir DMARDS.

Debido a su efecto antiinflamatorio, el incremento del tono PS, mediante ejercicio, tratamiento del dolor, agonistas específicos de α_7 nAChR y VNS podrían restaurar el desequilibrio de SNA, reducir la inflamación y ser un tratamiento eficaz tanto para la AR como para la depresión. La VNS, en sus diversas modalidades, ha mostrado una reducción rápida en la producción de CKPI, y de actividad de la enfermedad, tanto en pacientes naïve como refractarios a distintos tratamientos.

SARCOIDOSIS



Carlos Romero

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

¿EXISTE LA SARCOIDOSIS MILIAR? SERIE DE 4 CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Rajagopala S et al. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2020; 37 (1); 53-65.

El término miliar, que como recuerdan en este artículo, viene por su semejanza a los granos del mijo, se ha asociado generalmente con la tuberculosis y desde el advenimiento de la radiología ha sido su forma habitual de diagnóstico, si bien es una forma de afectación diseminada que puede afectar múltiples órganos.

Este artículo, procedente de la India, con una alta prevalencia de tuberculosis, describe cuatro pacientes con sarcoidosis que presentaron con un patrón radiológico miliar por tomografía computerizada de alta resolución (TCAR) y realizan una revisión sistemática de la literatura. Encontraron 27 casos de sarcoidosis miliar descritos por TCAR, todos comprobados histológicamente. Se trataba de pacientes de más edad, generalmente mayores de 40 años,

tenían con más frecuencia morbilidad asociada, y casi todos sintomáticos. Los síntomas más habituales fueron disnea 45%, tos 45%, fatiga 30%, fiebre 27%, pérdida de peso 22%, y sudoración nocturna 11%. Hasta en un tercio presentaba hipercalcemia. La sarcoidosis estuvo relacionada con tuberculosis en el 44.4% (12/27), generalmente precediendo el diagnóstico de tuberculosis a la sarcoidosis. Todos los pacientes respondieron a esteroides (100%) presentando recurrencia en un 14.2%.

El patrón miliar no sólo no es exclusivo de tuberculosis, si no que puede ser causado por múltiples enfermedades (Tabla 1) de origen infeccioso, tumoral, inmunológico o por sustancias de abuso mostrando una práctica tabla en la que hacen referencia a su patrón de distribución según la causa. La localización de los nódulos en relación con las estructuras del lobulillo pulmonar secundario permite estrechar el diagnóstico diferencial y categoriza el patrón nodular en aleatorio, perilinfático y centrolobulillar.

En la Tabla 2, se resumen las características radiológicas de la sarcoidosis, diferenciando las características típicas, de las atípicas, como es el patrón miliar. La aparición miliar en la sarcoidosis, es muy poco frecuente, incluso en los casos publicados como patrón miliar, hasta un tercio, serían un patrón pseudomiliar, con un patrón perilinfático (localizados en el intersticio peribroncovascular, en los septos interlobulillares y en región subpleural). Este patrón perilinfático se relaciona con sarcoidosis, linfangitis carcinomatosa y silicosis. El patrón característico de la tuberculosis miliar sería por el contrario aleatorio.

Comentarios

Como ideas claves a recordar, el patrón miliar no es exclusivo de la tuberculosis, y debe incluirse la sarcoidosis en su diagnóstico diferencial (ver tabla 1). En la sarcoidosis la presencia micronodular suele tener un patrón de distribución diferente (lóbulos superiores o medios, afectación perilinfática) y habitualmente es

sintomático. El diagnóstico por biopsia transbronquial tiene un buen rendimiento. El pronóstico es bueno con excelente respuesta a corticoides. Por último es bueno tener en cuenta que ante una aparición tardía de patrón miliar tras el tratamiento de una tuberculosis diseminada, puede corresponder a una sarcoidosis en lugar de un rebrote de la enfermedad.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA SARCOIDOSIS

La hipertensión pulmonar (HP) es una complicación conocida de la sarcoidosis. Su incidencia es muy variable, debido en parte a la he-

terogeneidad entre las series y la diferencia entre la sintomatología asociada. En lo que todo el mundo está de acuerdo es que confiere un mal pronóstico.

La HP asociada a esclerodermia se incluye en el grupo 5 de la clasificación de Niza, donde se incluyen aquellas formas con HP de mecanismo poco claro y multifactorial. En su patogenia intervienen mecanismos complejos de interacción del proceso inflamatorio en el parénquima y vasculatura pulmonar e incluye hipoxia, vasculitis de la arteria pulmonar, insuficiencia cardíaca por afectación cardíaca, destrucción fibrótica de los vasos pulmonares, oclusión vascular por tejido granulomatoso o enfermedad hepática con subsecuente hipertensión portopulmonar.

El tratamiento de la HP asociada a sarcoidosis se ha basado en la optimización terapéutica de la propia enfermedad con unos resultados heterogéneos. Hay escasos estudios, y poco robustos, que evalúen el tratamiento de los vasodilatadores específicos empleados en la hipertensión arterial pulmonar (HAP). En general se trata de pequeñas series de casos, tratados generalmente en monoterapia.

Reviso aquí tres artículos publicados recientemente que evalúan el tratamiento vasodilatador en la HP asociada a la sarcoidosis, dos de ellos publicados por el mismo grupo. Los tres son estudios observacionales retrospectivos de pequeñas cohortes.

Tabla 1. Causas de patrón miliar comunicadas por TCAR (modificado de Rajagopala)

Clasificación	Causa	Localización en LPS
Infecciosa	Mycobacterium tuberculosis	Aleatoria
	Infección diseminada por bacilo Calmette-Guérin	Aleatoria
	Bacteriana: Mycoplasma pneumoniae, Hemophilus influenzae	Centrolobulillar
	Hongos: Histoplasmosis, Coccidioidomycosis, candidemia	Aleatoria
	Virus: Virus varicela-zoster, citomegalovirus	Centrolobulillar
	Parasitaria: filariasis	Centrolobulillar
Inmunológica	Neumonoconiosis: silicosis, trabajadores del carbon	Perilinfático
	Neumonitis por hipersensibilidad	Centrolobulillar
	Sarcoidosis	Perilinfático
	Hemosiderosis idiopática	Centrolobulillar
	Microlitiasis alveolar	Centrolobulillar
	Panbronquiolitis difusa	Centrolobulillar
	Aspergilosis broncopulmonar alérgica	Centrolobulillar
Abuso de sustancias	Carcinoma brongénico	Perilinfática
	Otras: melanoma, carcinoma papilar de tiroides, renal, mama, tumor trofoblástico, osteosarcoma	Aleatoria
	Histiocitosis de pulmonar de células Langerhans	Aleatoria
	Leiomioma metastásico	Aleatoria
	Linfoma	Perilinfático
	Excipientes	Centrolobulillar

TCAR= tomografía computerizada de alta resolución; LPS= lobulillo pulmonar secundario

Tabla 2. Hallazgos por TCAR en la sarcoidosis pulmonar (modificado de Rajagopala)

Típicas	
Linfadenopatías	Localización hiliar, paratraqueal derecho, bilateral, simétrico y bien definido. Puede mostrar el signo de "racimo de perlas negras". Si está calcificado, irregular o en "cáscara de huevo"
Nódulos	Micronódulos 2-4 mm bien definidos, de distribución bilateral y localización predominante en campos superiores, medios y perihiliares. Patrón miliar perilinfático, peribroncovascular, subpleural, interlobular septal.
Intersticio	Engrosamiento septal interlobular. Opacidad reticular, distorsión de la arquitectura y bronquiectasias de tracción.
Atípicas	
Linfadenopatías	Unilateral, aislada, en mediastino anterior o posterior
Nódulos	Patrón miliar
	Predominio de lóbulos inferiores, unilateral, signo de halo o halo invertido.
Espacio alveolar	Pseudomasas, masas conglomeradas, nódulos pulmonares solitarios, opacidades alveolares confluentes y opacidades de vidrio delustrado
Intersticio	Engrosamiento septar intralobular
Vía aérea	Patrón de atenuación pulmonar "en mosaico" [*] , anomalías traqueobronquiales, atelectasia
Pleura	Derrame, quilotorax, neumotórax, engrosamiento pleural, calcificaciones

TCAR= tomografía computerizada de alta resolución.

* Patrón de atenuación en mosaico: en caso de obstrucción a nivel de la pequeña vía aérea, áreas hiperlucientes por atrapamiento que alternan de modo parcheado con zonas de mayor densidad radiológica, que corresponden al parénquima pulmonar normal.

Abston et al. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2020; 37(2): 234-238

Tras la buena experiencia del estudio de AMBITION en la HAP, se comunica el resultado de 3 pacientes con diagnóstico reciente de HP tratados con ambrisentan — tadalafilo. Se realizó cateterismo derecho al diagnóstico y de control. La media del período de seguimiento fue de 17 meses. Los tres pacientes presentaron mejoría clínica y hemodinámica con el tratamiento combinado.

Los cambios observados en el tratamiento fue presión arterial pulmonar media (PAPm) 40 mmHg (31-50) basal a 24 mmHg (20-29), resistencia vascular pulmonar (RVP) 12.6 ± 12.4 basal a 2.4 ± 0.8 unidades Wood (UW), clase funcional de la NYHA desde un grado funcional 3 a un grado 2 y un cambio en el test de la marcha de 305 metros ± 58 a 427

metros ± 86 tras del tratamiento. La presión capilar media (PCP) fue 8 mmHg (4-13).

Los tres pacientes presentaban fibrosis pulmonar con alteración ventilatoria restrictiva moderada con capacidad vital forzada (FVC) de 59, 49 y 57% del esperado respectivamente. En el test de difusión (DLCO) presentaba 43, 26 y 45%. Estaban en tratamiento inmunosupresor con metotrexato, infliximab y metotrexato más adalimumab, respectivamente.

Macitentan en la hipertensión pulmonar asociada a la sarcoidosis

Mathijssen H et al. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2020; 37(1): 74-78.

En este artículo evalúan el tratamiento con el antagonista del receptor de endotelina macitentan, ya sea en tratamiento en monoterapia o combinación, en HP asociada a sarcoidosis que tuvieran un mínimo

de 12 meses de seguimiento. De 27 pacientes con HP asociado a sarcoidosis, 8 recibieron tratamiento con macitentan, 6 de ellos durante un mínimo de 12 meses. Tres recibieron tratamiento en monoterapia y otros tres combinados con sildenafil.

En la situación basal, los pacientes presentaban una PAPm entre 27 y 66, PCP menor o igual a 12 excepto un paciente con PCP18, RVP entre 3,2 y 13.9 UW. En las pruebas de función respiratoria la FVC de era entre 50.4 y 102%; clase funcional entre 2 y 4.

El tratamiento fue bien tolerado en 5 pacientes, excepto uno, que partiendo de una clase funcional 3 que estaba desde hacía 12 meses con sildenafil, que tuvo que suspender macitentan por dolores musculares y fatiga. Este paciente falleció a los 16 meses de seguimiento. En los otros pacientes el tratamiento fue tolerado, mejorando la capacidad

funcional en cuatro de los seis. Ninguno presentó empeoramiento de la disnea asociada a fibrosis pulmonar pero si presentaron en tres de ellos disnea asociada a insuficiencia cardíaca que se corrigió con diuréticos.

Abston et al. Long-term outcomes of epoprostenol therapy in sarcoid associated pulmonary hypertension. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2020; 37(2): 184-191

Se estudiaron a 12 pacientes, 4 (33%) eran varones y la edad media fue de 48 ± 10 años. En su situación basal la FVC fue de $60\% \pm 16$, DLCO $32\% \pm 17$. Todos los sujetos tenían afectación pulmonar, en el 58% de los sujetos tenían una estadio 4, el 42% restante se clasificó en las etapas 1-3. Los hallazgos hemodinámicos son los siguientes: PAPm 57 ± 8 mmHg, PCP 13 ± 5 mmHg, y RVP 12.4 ± 2.8 UW. Varios pacientes presentaron efectos secundarios que se resolvieron con tratamiento sintomático. Aunque varios pacientes presentaron desequilibrios de la relación ventilación perfusión que fue transitoria y no obligó a suspender el tratamiento.

Se obtuvo un seguimiento medio de 4,1 años. Algunos pacientes tuvieron tratamiento combinado que fue con tadalafilo (4 pacientes; 33%), sildenafil (1 paciente; 8%) y ambrisentan (1 paciente; 8%). El tratamiento con epoprostenol a largo plazo se asoció con una mejoría significativa hemodinámica con PAPm posterior 36 ± 11 mmHg, RVP 4.3 ± 1.9 UW y clase funcional NYHA pasó de 3.5 ± 0.5 pre-tratamiento a 2.6 ± 0.8 post-tratamiento.

En su comparación respecto a una cohorte de 52 pacientes con HAP primaria, con parámetros hemodinámicos y grado funcional similar a la cohorte de sarcoidosis, ellos no encontraron diferencias respecto a la respuesta al tratamiento. La media de supervivencia de los pacientes de HAP primaria fue de 43 ± 41 meses y de 54 ± 57 meses para los pacientes con HAP asociada a sarcoidosis, sin diferencia estadística significativa.

El análisis de la cohorte de HP asociada a la sarcoidosis según el esta-

dio de Scadding revelaron una supervivencia significativamente mayor en los estadios 1-3 (89 ± 79 meses) vs el estadio 4 (42 ± 37 meses). No se observaron muertes en el grupo de las etapas 1-3, mientras que en el grupo de la etapa 4 de Scadding se produjeron cinco muertes.

Comentarios

En una complicación de la sarcoidosis poco frecuente y tan heterogénea como es la HP es muy difícil realizar ensayos clínicos y son estudios como estos los que nos permiten progresar en el conocimiento. Es importante destacar que la HP asociada a la sarcoidosis, se clasifique en el grupo 5, algunos pacientes

muestran perfiles hemodinámicos similares a los pacientes con HAP primaria y responden al tratamiento vasodilatador específico de forma similar. No solo vamos ampliando en experiencia en los fármacos, si no en la experiencia del tratamiento combinado. No obstante, en el caso de la hipertensión pulmonar con sarcoidosis, tal como ocurre en la esclerodermia, debemos intentar definir muy bien su fenotipo, tanto hemodinámico como clínico, especialmente por la posibilidad de fibrosis pulmonar asociada, y la posibilidad de afectación de otros órganos como corazón e hígado que nos obligarán a realizar un tratamiento a medida de cada paciente.

EMBARAZO Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Milagros Cruz Martínez

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

EMBARAZO EN MIOPATÍAS Y ESCLERODERMIA

Munira S, Christopher-Stine L. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2020; 64: 59-67
<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.10.004>

Creo que merece la pena recordar estas enfermedades autoinmunes, las miopatías inflamatorias (MI) y la esclerodermia (ES), pues, aunque son de baja frecuencia, el hecho de ser de predominio femenino puede

que coincidan con el período reproductivo de la mujer, por lo que es necesario conocer cómo se comportan durante el embarazo, para poder realizar un adecuado asesoramiento y planificar el mejor momento para quedarse embarazada e informar de los efectos de estas enfermedades sobre la gestación y viceversa.

Es indiscutible reseñar que es necesario un equipo multidisciplinar para conseguir los mejores resultados maternos y obstétricos.

Miopatías inflamatorias

Si se incluye en este término dermatomiositis y polimiositis, presentan una prevalencia de 5-22 por 100000 habitantes, con una ratio mujer-hombre de 2:1. El 14% de los pacientes están en edad reproductiva.

Las MI puede afectar a múltiples órganos, aunque la complicación más común es la enfermedad pulmonar, principalmente por enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión arterial pulmonar (HAP) y neumonitis por aspiración. Las complicaciones cardiovasculares también son frecuentes (arritmias, arteriopatía, insuficiencia cardíaca congestiva). Por otra parte, tienen mayor riesgo de presentar hipertensión y diabetes. Todas estas comorbilidades pueden tener un potencial efecto negativo en el embarazo.

A. Resultados del embarazo: maternos y fetales

Según las diferentes investigaciones los mejores resultados, tanto para la madre como para el feto/neonato, se obtienen cuando las mujeres estaban bien controladas en el momento de la concepción. En estos casos, la mayoría de los estudios no sugieren graves complicaciones maternas durante el embarazo, sin embargo, si se constatan peores resultados obstétricos, puesto que hay mayor riesgo de aborto espontáneo y parto pretérmino.

La complicación materna más frecuente encontrada en los estudios han sido la hipertensión relacionada con el embarazo (alrededor del 20%), algunos describen una mayor estancia hospitalaria, quizás porque en algunos de ellos se ha encontrado una mayor tasa de cesárea (no en todos), diabetes y hemorragia postparto.

Con respecto a los resultados obstétricos más frecuentes descritos en las investigaciones son: mayor número de abortos espontáneos (18-66%), aumento de crecimiento intraútero retardado, bajo peso al nacer, partos pretérmino, rotura prematura de membranas.

Los glucocorticoides y la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) son

los pilares de tratamiento, aunque algunos estudios relacionan la exposición gestacional a los glucocorticoides con un riesgo ligeramente mayor de parto prematuro.

B. Influencia del embarazo en las miopatías inflamatorias

En la revisión de la literatura, el embarazo no parece ser un desencadenante de miopatías idiopáticas inflamatorias, no observándose, por lo general, brotes de la enfermedad asociados con el embarazo, aunque hay descritos brotes de MI durante la misma.

Esclerodermia

Es una enfermedad rara con una prevalencia descrita muy variable de 4 a 489 casos por millón de personas. Existe una predilección por el sexo femenino, siendo más evidente durante el período reproductivo, llegando incluso a presentar una ratio de 15:1.

Las manifestaciones sistémicas de la esclerodermia son muy diversas, siendo las más destacadas, las anomalías de la circulación (fenómeno de Raynaud) y la afectación de múltiples sistemas orgánicos por lesión vascular con el consiguiente daño crónico. Puede afectar al sistema músculo-esquelético, renal, pulmonar, cardíaco y gastrointestinal.

La afectación pulmonar se observa en alrededor del 70% de los pacientes, pudiéndose desarrollar hipertensión arterial pulmonar (HAP) aproximadamente en el 10% de los pacientes con esclerodermia y también enfermedad pulmonar intersticial.

La enfermedad renal clínica puede aparecer hasta en el 50% de los pacientes, siendo las crisis renales las complicaciones más graves.

Así, el embarazo en mujeres con esclerodermia debe considerarse de alto riesgo al ser una enfermedad multisistémica y la posible afectación de riñones y pulmones, órganos tan importantes en el embarazo, por los cambios isquémicos, la fibrosis y la inflamación que ocurre en la esclerodermia, pueden empeorar el pronóstico.

A. Resultados del embarazo: maternos y fetales

Múltiples estudios sugieren que estas mujeres tienen un mayor riesgo de: aborto espontáneo (hasta del 30%), que aumenta hasta el doble en casos de esclerodermia difusa frente a afectación cutánea limitada; parto pretérmino (11-40%); fetos de bajo peso; crecimiento intraútero retardado (hasta del 6%), hechos que determinan que algunas investigaciones consideran que es una de las enfermedades autoinmunes con mayor riesgo de morbilidad perinatal.

Igualmente, diferentes estudios recogen la asociación de la utilización de glucocorticoides con el aumento de partos pretérmino.

La hipertensión del embarazo es la más frecuente de las complicaciones de la gestación encontrada, presentando un riesgo hasta 3 veces mayor, llegando a aparecer en el 23% de los embarazos.

B. Influencia del embarazo en la esclerodermia

Existe el riesgo de que la enfermedad empeore en algunos casos de esclerodermia, especialmente si hay afectación de órganos importantes como el corazón, los pulmones y los riñones. Sin embargo, aunque hay escasos datos, no parece que el embarazo empeore la enfermedad, generalmente se mantiene estable (63-88%). Puede mejorar entre un 5-20% (un estudio recoge mejoría en el 20% del fenómeno de Raynaud y del 32% en úlceras digitales, aunque reaparecieron tras el parto). Y existe empeoramiento entre un 7-18% (fenómeno de Raynaud, úlceras en los dedos, artralgias y engrosamiento de la piel).

Con respecto a la afectación renal, hasta el 50% de los pacientes con esclerodermia experimentan afectación renal, manifestada por proteinuria, creatinina sérica elevada y / o hipertensión.

La crisis renal en la esclerodermia puede aparecer en el 2% de estos embarazos se relacionan con esclerodermia difusa cutánea temprana, presencia de anti-ARN polimerasa III, ausencia de anticuerpos anticentrómero y uso de ≥ 15 mg/día de prednisona o equivalente.

En el embarazo, es particularmente difícil distinguir la disfunción renal o una crisis renal en la esclerodermia de una preeclampsia. Es necesario resaltar la elevada morbilidad cuando aparece una crisis renal provocada por la esclerodermia en el embarazo.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) mejoran drásticamente el pronóstico de los pacientes, pero los inhibidores de la ECA están contraindicados durante el embarazo debido al riesgo para el feto. Sin embargo, cuando se sospecha fuertemente una crisis renal por esclerodermia, debido al hecho de que las complicaciones maternas exceden el riesgo fetal, generalmente se recomienda comenzar con un inhibidor de la ECA rápidamente usando dosis altas.

Los pacientes con esclerodermia y nefropatía activa deben recibir asesoramiento sobre la alta morbilidad y mortalidad asociada al embarazo, especialmente cuando el filtrado glomerular es $<30\text{--}40\text{ ml / min / }1,73\text{ m}^2$, la proteinuria es de $1\text{ g / }24\text{ h}$ y/o la hipertensión no se controla.

Con respecto a la hipertensión arterial pulmonar (HAP), la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Neumología (2015) recomiendan que las mujeres con esclerodermia sistémica e hipertensión arterial pulmonar deben evitar quedarse embarazadas (Recomendación clase I, nivel de evidencia C).

Sin embargo, con respecto a la enfermedad pulmonar intersticial, algunos estudios refieren que las embarazadas toleraron aceptablemente bien el embarazo, aunque con una mayor incidencia de partos pretérmino.

Estas embarazadas precisan de una estrecha vigilancia con pruebas funcionales respiratorias y hay que planificar el momento más adecuado para el parto.

Comentarios

Este artículo hace evidente:

- La necesidad de realizar un adecuado consejo preconcepcional multidisciplinar, de carácter individual, valorando el momento más adecuado para la concepción.

- La importancia de un equipo multidisciplinar para el control de estas gestaciones.
- En general, la baja actividad de la enfermedad se asocia con mejores resultados tanto para la madre como para el feto. Por ello, el mejor momento de embarazo es cuando la enfermedad está controlada. La actividad se asocia con peores resultados del embarazo, especialmente aumento de abortos y parto pretérmino.
- No hay complicaciones maternas significativas en pacientes embarazadas con MI.
- Las IgIV y los glucocorticoides son los pilares del tratamiento de la MI en pacientes embarazadas.
- El embarazo se asocia en general con una estabilidad global de la esclerodermia.
- No debemos recomendar el embarazo en pacientes con esclerodermia e hipertensión arterial pulmonar, ni en pacientes con nefropatía activa.
- La crisis renal por esclerodermia sigue siendo la complicación más

temida del embarazo en las pacientes con esclerodermia. Requiere una rápida administración de tratamiento con inhibidores de la ECA a pesar de su potencial teratogenicidad.

- Es difícil distinguir preeclampsia de disfunción renal por esclerodermia.

Planteo las siguientes cuestiones a los obstetras:

- La cervicometría seriada y la elastografía de cérvix ¿ayudarán a predecir los partos pretérmino en estas enfermedades? ¿Serían útiles en las embarazadas que toman corticoides?
- Los marcadores bioquímicos de preeclampsia ¿contribuirán a distinguir la preeclampsia de la afectación renal en la esclerodermia?
- ¿Nos ayudará a mejorar los resultados maternos y obstétricos la realización sistemática de estudios de eco-Doppler de arterias uterinas, arteria umbilical y fetales en estas enfermedades? Yo afirmaría que sí.

GENÉTICA



Gonzalo Villanueva Martín

Javier Martín Ibáñez

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

USO DE LA GENÉTICA PARA PRIORIZAR LOS DIAGNÓSTICOS DE LOS PACIENTES EXTERNOS DE REUMATOLOGÍA CON ARTRITIS INFLAMATORIA

Rachel Kneve. Sci Transl Med. 2020; 12 (545). DOI: 10.1126/scitranslmed.aay1548.

En los últimos años se ha producido un aumento en la disponibilidad de la información genómica, derivada de los estudios de asociación de genoma completo (*Genome wide association studies*, GWAS), del genotipado del genoma o de la caracterización genética de las muestras de los biobancos, que ha permitido acercar

esta información a la clínica y aplicarla para mejorar los diagnósticos de diferentes patologías. En el caso de las enfermedades complejas, la rapidez en el diagnóstico es clave y la información genética puede jugar un papel importante al complementar a la información clínica, signos y síntomas. En este artículo se nos expone un ejemplo de este uso de la información genética como apoyo al diagnóstico en pacientes reumatólogos que presentan síntomas asociados a la artritis inflamatoria, como la artritis reumatoide (AR) o el lupus eritematoso sistémico (LES). Estos pacientes pueden ser diagnosticados de manera errónea en su primera visita médica, debido a las similitudes con otras enfermedades reumáticas que también presentan estos síntomas. Gracias al avance en el estudio de las bases genéticas de las enfermedades reumáticas, se han identificado numerosos loci de riesgo y se han generado índices de riesgo genético, capaces de predecir la susceptibilidad a estas enfermedades con distinta sensibilidad y precisión. En este trabajo, los autores presentan lo que esperan que sea una herramienta de ayuda a la clínica, el G-PROB (*Genetic Probability tool*). Pretenden así facilitar el diagnóstico de pacientes con artritis inflamatoria, basándose en la información genética y clínica, y diferenciando entre cinco enfermedades, que suponen el 80% de los diagnósticos en pacientes con estos síntomas: AR, LES, artritis psoriasica (AP), espondiloartropatía (EpA) y gota.

G-PROB es un índice de riesgo genético (*Genetic risk score*, GRS) para varias enfermedades que, asumiendo que el individuo está afectado por una de ellas, utiliza la información genética de cada paciente para calcular la probabilidad de sufrir cada una. La realización del cálculo de riesgo se hace combinando los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) que se encuentran en las regiones de riesgo identificadas para las diferentes enfermedades, incluyendo la región del HLA. En total se utilizan 42 SNPs en el HLA y 208 fuera de esta región. Para su puesta a punto se usaron datos si-

mulados, y después se utilizaron datos genéticos disponibles en los biobancos eMERGE (*Electronic Medical Records and Genomics*) y Partners Biobank como fuentes de información genética y clínica de pacientes reales. Cabe resaltar que se incluyeron 1.211 pacientes de cualquiera de las cinco enfermedades en el primer paso, y 245 pacientes independientes en un segundo paso. La etapa final se realizó testando el modelo en pacientes con síntomas de artritis inflamatoria teniendo en cuenta sólo su primera visita con el reumatólogo, con un total de 282 individuos. Los datos serológicos de los pacientes se demostraron especialmente importantes para mejorar el modelo de probabilidad.

Los resultados demostraron que la información genética puede ser relevante a la hora de diferenciar entre diferentes enfermedades que presentan clínicas similares, en este caso síntomas de artritis inflamatoria. Con los datos obtenidos, se confirma que la aplicación de los datos genéticos puede ayudar a disminuir los diagnósticos erróneos en la primera visita, ya que las probabilidades de acierto eran mayores para G-PROB que la probabilidad del diagnóstico inicial del reumatólogo en un 65% de los casos. Este resultado probabilístico, o G-probabilidad, es único para cada paciente y para cada una de las enfermedades incluidas en el estudio, y en un 53% de los casos se comprobó que la enfermedad con mayor probabilidad correspondía al diagnóstico final, y que en el 77% el diagnóstico se correspondía con una de las dos enfermedades con probabilidades más altas. G-PROB es una herramienta que podrá ser usada en la clínica, especialmente, por aquellos pacientes ambulatorios que realizan su primera visita. De este modo, se puede obtener la probabilidad de sufrir cada una de varias enfermedades, en lugar de un resultado binario (presencia/ausencia) para una enfermedad en concreto. Esto resulta una ventaja, ya que se encuentra en sintonía con el tipo de razonamiento que se utiliza en la clínica, favoreciendo además la petición de pruebas complementarias

para confirmar el diagnóstico. Las limitaciones de este estudio son: (i) la falta de pacientes con enfermedad en estadios severos en las primeras etapas de validación, ya que resta poder probabilístico a G-PROB; (ii) la falta de información no genética, en el caso de este estudio, sólo se conocía la de aquellos pacientes con síntomas de artritis inflamatoria; (iii) la ausencia de diversidad entre las cohortes utilizadas para el estudio, ya que todos los individuos que se utilizaron eran individuos blancos, lo que sesga el uso de esta herramienta; (iv) la incapacidad para diferenciar o clasificar entre los diferentes subtipos de las enfermedades.

G-PROB es una herramienta propuesta para la clínica ambulatoria, cuyo objetivo es ayudar al facultativo en el diagnóstico de enfermedades complejas, como las reumáticas, cuyas similitudes clínicas se acentúan en los estadios iniciales. Esta herramienta, además, puede importarse a otras disciplinas médicas.

Comentarios

El progresivo aumento de la recopilación de datos genómicos, derivados tanto de la investigación como de la práctica clínica, nos hace pensar en la aplicación de herramientas como los GRS en la clínica. Los autores han creado un recurso para ayudar en el diagnóstico de algunas enfermedades de carácter reumático, centrándose en pacientes ambulatorios. Con los datos de biobancos han generado un modelo de GRS que incluye cinco enfermedades reumáticas, entre ellas AR y SLE, que cursan con artritis inflamatoria. Para ello han utilizado los datos de GWAS en estas enfermedades, seleccionando un conjunto de SNPs para generar el GRS.

La función de esta herramienta es servir de apoyo en la primera visita de los pacientes al reumatólogo, pero se requiere que previamente se cuente con el perfil genético del paciente, y es conveniente que además se disponga con una serie de datos clínicos para poder calcular la probabilidad de padecer una de estas enfermedades. También se presupone que el paciente padece

una de las enfermedades seleccionadas, por lo que la aplicabilidad de este GRS parece, por el momento, limitada. En general y a pesar de su innegable utilidad, la posibilidad de implantar los GRS en el día a día de la práctica clínica está todavía lejos de ser viable pues, aunque los precios continúan descendiendo, la obtención de los datos genéticos de manera rutinaria sigue fuera del alcance del sistema sanitario.

Cabe considerar también que la fiabilidad de estos métodos está limitada por el poder estadístico y la

precisión de los estudios genéticos previos para identificar el componente genético y estimar el efecto de cada polimorfismo en las diferentes patologías. Además, ha de considerarse el sesgo étnico, que limita la aplicación de la mayoría de estas herramientas a poblaciones de ascendencia europea.

G-PROB supone una mejora sobre un GRS convencional, ya que, como apuntan los autores, no aporta un resultado binario o centrado en una sola enfermedad, sino que proporciona probabilidades dife-

rentes de sufrir cinco enfermedades reumáticas. Sin embargo, a pesar de la existencia de GWAS relevantes, otras enfermedades reumáticas han quedado fuera de esta herramienta, una carencia a considerar.

Aunque su implantación en la clínica hospitalaria o ambulatoria todavía queda algo lejos, herramientas basadas en los datos genéticos de los pacientes serán, en el futuro, de uso tan común para la comunidad clínica como una analítica o una radiografía.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



Francisco J. García Hernández^{1,2}

Julio Sánchez Román¹

Rocío González León^{1,2}

¹ Grupo de Investigación CTS-279, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

² Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

EFFECTOS COLATERALES DE LA COVID-19. EJEMPLO: PACIENTES CON MIOPATÍAS

Gupta L, Lilleker JB, Agarwal V et al *Rheumatology* 2020;00:1–4. doi:10.1093/rheumatology/keaa610].

Este trabajo multicéntrico (India, UK y USA) quiere dar un toque de atención sobre los efectos de la pandemia por COVID-19 en los sistemas de salud enfocado especialmente en el manejo de enfermedades autoinmunes (EAI) a largo plazo. Más concretamente evaluando los problemas que enfrentan los pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas (MII). Como en otras EAI, en este colectivo es probable que exista un mayor riesgo de infección y de complicaciones respiratorias agudas graves por COVID-19 que en los in-

dividuos no afectados. La naturaleza autoinmune de las enfermedades, el uso de inmunosupresores, las comorbilidades cardiovasculares o respiratorias pueden contribuir a ello. Los autores llevaron a cabo una encuesta anónima orientada a los efectos sobre el control de la enfermedad, la atención recibida, el acceso a los medicamentos y los temores que afectan a esta población de pacientes. De los 608 participantes (81,1% mujeres) la dermatomiositis (DM) fue el subtipo más frecuente (247, 40,6%). Los pacientes informaron problemas relacionados con la salud atribuibles a la pandemia de COVID-19 (n = 195, 32,1%); específicamente 102 (52,3%) requirieron aumento de medicamentos, y 35 (18%) requirieron hospitalización por complicaciones relacionadas con la en-

fermedad. Más de la mitad (52,7%) de los pacientes encuestados recibían glucocorticoides (en 13,1% fue necesario un aumento de la dosis debido al empeoramiento de la enfermedad) y/o tenían factores de riesgo cardiovascular subyacentes (53,8%), lo que los sitúa en situación de mayor riesgo de COVID-19 grave. Casi uno de cada cuatro pacientes se enfrentó a diferentes obstáculos para adquirir medicamentos. De los 152 (25,6%) pacientes que debían recibir infusiones, casi uno de cada cinco (33, 21,7%) tuvieron que retrasar el tratamiento y algunos (10, 6,5%) la fisioterapia, fundamental en el tratamiento de la MII, se interrumpió en 214 (35,2%). Una cuarta parte (159, 26,1%) experimentó dificultades para contactar con su especialista, y 30 (4,9%) fueron incapaces

de hacerlo. La mayoría (69,6%) apoyó el aumento del uso de consultas remotas para mantener la continuidad de atención médica durante la pandemia.

Comentarios

Suscribimos las conclusiones de los autores de este extenso estudio descriptivo en el sentido de que sus resultados sugieren que la pandemia de COVID-19 ha provocado un efecto perjudicial sobre la continuidad de la atención médica para muchos pacientes con MII así como en otras EAI. Existe la preocupación de que los retrasos y omisiones en la atención clínica pueden traducirse potencialmente en peores resultados en el futuro de estos pacientes. Es necesario que extraigamos enseñanzas acerca de cómo abordar en el futuro esta problemática. El trabajo es accesible libremente en:

<https://academic.oup.com/rheumatology/advance-article/doi/10.1093/rheumatology/keaa610/5974573?login=true>

Mediante un estudio de clúster los autores estudiaron, de forma retrospectiva, dos series de pacientes: uno con 121 pacientes anti-MDA5 +, que comparación con otra serie de 201 pacientes con miositis, pero sin anticuerpo anti-MDA5 (anti-MDA5-).

Dentro de la serie de pacientes (aceptados para la valoración) anti-MDA5 + (n = 83), se identificaron 3 subgrupos. El primero (18,1%) correspondió a pacientes con una EPI rápidamente progresiva (93,3%; p < 0,0001) y una tasa de mortalidad muy alta. El segundo subgrupo (55,4%) correspondió a pacientes con sintomatología dermatorreumática pura (artralgia; 82,6%; p < 0,01) y buen pronóstico. El tercero correspondió a pacientes, principalmente varones (72,7%; p < 0,0001), con vasculopatía cutánea grave, signos frecuentes de miositis (debilidad proximal: 68,2%; p < 0,0001) y pronóstico intermedio. La valoración

de fenómeno de Raynaud, artralgia/artritis y sexo permitió asignar con bastante precisión la pertenencia a alguno de los clústeres (83,3% de estimación correcta).

Estas observaciones y el amplio espectro de manifestaciones de la enfermedad sugieren que el llamado anti-MDA5 + DM es más bien un síndrome sistémico (síndrome anti-MDA5 +) que un síndrome musculocutáneo ya que es frecuente la práctica ausencia de manifestaciones musculares en estos pacientes. Por ello, los autores discrepan de la consideración de anti-MDA5 como un anticuerpo específico de miositis.

Comentarios

El análisis de este interesante trabajo, especialmente en lo referente a su tratamiento estadístico, es excesivamente complejo para exponerlo de forma resumida por lo que recomendamos su lectura completa.

DISTINTOS FENOTIPOS DE DERMATOMIOSITIS ASOCIADA CON ANTICUERPOS ANTI-MDA5

Allenbach Y, Uzunhan Y, Toquet et al. *Neurology*® 2020;95:e70-e78. doi:10.1212/WNL.00000000000009727.

Se trata de un trabajo complejo, realizado por un extenso número de investigadores pertenecientes a entidades de diversos países (única manera de conseguir una casuística verdaderamente notable para un proceso muy infrecuente) mediante el que se intenta diferenciar varios subtipos de pacientes afectados de dermatomiositis (DM) asociada a la presencia de anticuerpos anti-MDA5 (anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody), entidad en la que predominan las manifestaciones extramusculares (erupción cutánea, artralgia, enfermedad pulmonar intersticial [EPI]) junto con una baja frecuencia de signos de afectación muscular.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS



Juan González Moreno

Inés Losada López

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

EFICACIA Y SEGURIDAD A LARGO PLAZO DE CANAKINUMAB EN PACIENTES CON FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR RESISTENTE A COLCHICINA: RESULTADOS DEL ENSAYO EN FASE III CLUSTER

Ozen S, et al. *Ann Rheum Dis* 2020.

El tratamiento de elección de la fiebre mediterránea familiar (FMF) es la colchicina. Sin embargo hay pacientes que no la toleran o que son refractarios. Varios estudios han demostrado la eficacia tanto a nivel clínico como analítico, del tratamiento con canakinumab en estos casos. El estudio CLUSTER demostró la eficacia de canakinumab en este tipo de pacientes

con lo que respecta al control de la inflamación, así como a la prevención de brotes a 40 semanas de seguimiento. En este artículo se presentan los resultados a 72 semanas de seguimiento abierto, cuyo objetivo es analizar la eficacia y seguridad a largo plazo de canakinumab en paciente con FMF refractarios a colchicina. Los resultados muestran que pacientes tratados con canakinumab a dosis individualizadas, tienen un buen control de la enfermedad, con baja incidencia de brotes y una media de PCR en límites normales. La media de los niveles de proteína sérica amiloide A se mantiene por encima de los valores normales, pero por debajo de 30mg/L. A destacar la asociación directa observada entre el peso de los pacientes y la necesidad de utilizar dosis mayores de canakinumab (> 73kg). No se observan efectos secundarios nuevos o no esperados ni correlación entre su aparición y las dosis de canakinumab. La mayor parte de los pacientes recibieron tratamiento concomitante con colchicina.

Comentarios

Los resultados de este estudio apoyan el uso de la inhibición de la IL-1 β con canakinumab a largo plazo como opción terapéutica válida en pacientes con FMF refractarios al tratamiento con colchicina. Sin embargo, cabe destacar a día de hoy, que no hay que olvidar la necesidad de mantenimiento del tratamiento con colchicina para la prevención de la Amiloidosis AA. Serán necesarios más estudios en esta línea para avalar su uso y confirmar su eficacia en la prevención de la complicación tan temida de la FMF.

MUTACIONES SOMÁTICAS EN EL GEN UBA1 Y ENFERMEDAD AUTOINFLAMATORIA GRAVE DEL ADULTO

Beck et al. NEJM nov 2020.

Identificar la causa de diferentes enfermedades inflamatorias sistémicas en el adulto es a menudo complicado. La genética nos ha permitido

avanzar en el entendimiento de muchas enfermedades inflamatorias, como son las autoinflamatorias monogénicas.

Cada vez es más frecuente y accesible la secuenciación de ADN lo que ha permitido la descripción de la enfermedad desde el genotipo. Por otro lado, las mutaciones somáticas han sido implicadas en patologías tumorales benignas y malignas, pero no en enfermedades autoinflamatorias o autoinmunes.

En este trabajo se describe un estudio basado en el genotipo para identificar una enfermedad inflamatoria de base genética a la que han denominado VEXAS (vacuolas, encima E1, ligada a X, autoinflamatoria, somática).

Inicialmente los autores detectan en una base de pacientes con fiebres periódicas de etiología no filiada a tres pacientes con mutaciones nuevas, aparentemente heterocigotas, en el mismo codón (Met41) del gen ligado a X UBA1. Para el hallazgo de estas mutaciones los autores priorizaron el análisis de genes involucrados en el proceso de ubiquitinación por su papel en la regulación de la respuesta inmune. A raíz de estos tres casos, reclutan 22 casos más de varones con cuadros clínicos similares de otras cohortes.

Una vez descartadas afectación en la familia de los pacientes, así como aneuploidías que justificaran el hallazgo de mutaciones aparentemente heterocigotas en un gen ligado al cromosoma X en varones (que debería ser homocigotos para estos genes), los autores confirman que se trata entonces de mutaciones somáticas en células genéticamente heterocigotas portando de forma hemicigota la forma salvaje o la mutada del gen UBA1.

Para corroborar estos hallagos, interrogan los datos del exoma de 141600 personas (77162 adultos sanos y 64438 con patología neurológica) secuenciadas en la empresa GeneDx. Ninguno de los individuos sanos mostraron un porcentaje de la mutación Met41 en UBA 1 mayor del 5%. En los individuos con patología se detectaron 3 varones con un porcentaje > 71% de la mutación, todos presentando un cuadro inflamatorio de inicio de la edad adulta.

Clínicamente, se trataba de varones con una mediana de edad de 64 años (45-80) presentando principalmente fiebre recurrente, infiltrados pulmonares, afectación cutánea (dermatosis neutrofilica y vasculitis), anemia macrocítica y dispoiesis hematopoyética con vacuolización en los células precursoras en la médula ósea. Analíticamente destacaba la presencia de elevación de reactantes de fase aguda (VSG, PCR) así como TNF, IL-6, IL-8 o interferon gamma.

Por último los autores confirman que el síndrome se debe a la pérdida de función de la encima activadora E1 citoplásmica, encargada del inicio de la ubiquitinización (proceso fundamental para la degradación de proteínas y señalización celular). Además ven que la pérdida de ubiquitinización activa la respuesta de estrés celular y la refulación de la autofagia. Estos hallazgos son confirmados en modelos de pez cebra.

Comentarios

Sin ninguna duda este artículo es de gran interés por varios motivos. En primer lugar los autores describen una nueva entidad que describen como el síndrome VEXAS. En segundo lugar, los autores introducen en el campo de las enfermedades autoinflamatorias una nueva estrategia para el estudio patogénico, iniciado en el genotipo y no en el fenotipo. Además, describen por primera vez un cuadro autoinflamatorio de inicio en la edad adulta debido a mutaciones somáticas. Finalmente sus hallazgos sugieren que las mutaciones somáticas en genes ligados al cromosoma X pueden causar otras enfermedades.



Asociación Andaluza de
Enfermedades Autoinmunes



Próximos eventos:
(posiblemente online)

- Noviembre 2021: **Seminario Autoinmunidad y MUJER**
El Ejido (Almería)
- Diciembre 2021: **Curso de Residentes**
Málaga

Más información en:

aadea.es

info@ASDEA.es

Estimados Asociados:

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

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

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

Síguenos e interacciona con nosotros.

¡Juntos aprenderemos más y mejor!

