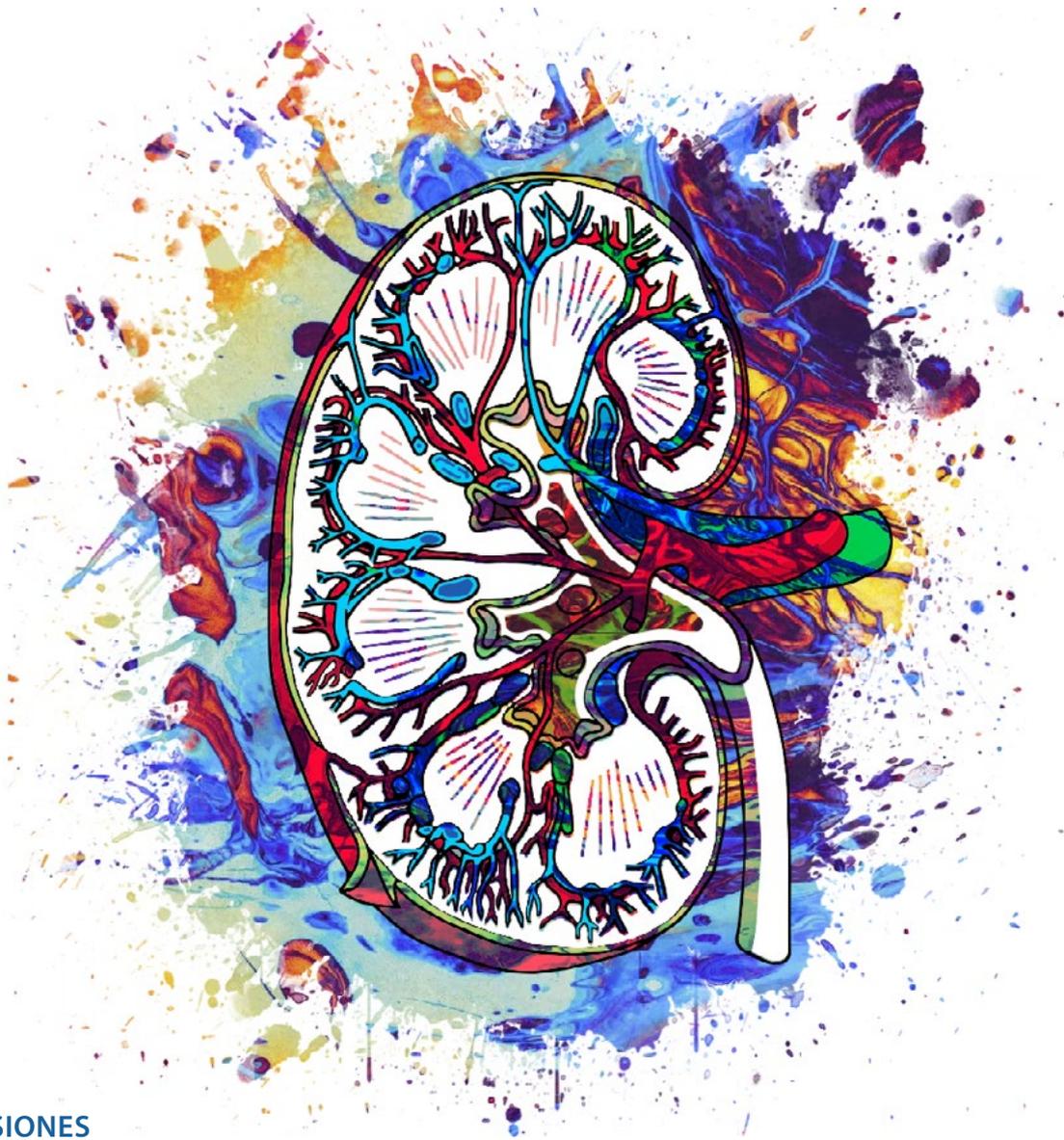


AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes



REVISIONES

**Biopsia Renal y Nefritis Lúpica,
en el punto de vista Anatomopatológico**

Tratamiento Inmunomodulador en la Oftalmopatía Tiroidea

**El rincón de la
colaboración**

Literatura Comentada

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



- 3 Presentación**
Norberto Ortego Centeno
- REVISIONES**
- 4 Biopsia Renal y Nefritis Lúpica, el punto de vista Anatomopatológico**
Mercedes Caba Molina
- 20 Tratamiento Inmunomodulador en la Oftalmopatía Tiroidea**
Andrés González García
Marco Sales-Sanz
Costanza Barrancos
Grisell Starita Fajardo
- LITERATURA COMENTADA**
- 29 Lupus Eritematoso Sistémico**
María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido
- 32 Artritis Reumatoide**
Manuel Tenorio Martín
- 34 Síndrome Antifosfolípídico**
José Luis Rodríguez García
- 37 Nefrología**
Adoración Martín Gómez
Ana Ávila Bernabeu
M^a del Mar Castilla Castellano
- 41 Infecciones y Autoinmunidad**
Javier de la Hera Fernández
Leopoldo Muñoz Medina
- 43 Esclerodermia**
Raquel Ríos Fernández
Marta García Morales
Norberto Ortego Centeno
- 45 Embarazo y Enfermedades Autoinmunes**
Milagros Cruz Martínez
M^a Carmen Jiménez Hernández
- 47 Pediatría**
Marisol Camacho Lovillo
María José Lirola Cruz
- 49 Inflamación Ocular**
Encarnación Jiménez Rodríguez
Paloma Rivera de Zea
Julia Macías Pérez
- 50 Inmunología**
Laura Cabo Zabala
Esther Carrasco Pardo
Francisco Javier Muñoz Vico
- 51 Enfermedad relacionada con IgG4**
Cristina Borrachero Garro
Ignacio Martín Suárez
- 53 COVID-19 y Enfermedades Autoinmunes**
María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido
- 55 Hipertensión Pulmonar**
Francisco José García Herández
Julio Sánchez Román
Rocío González León
- 57 Genética**
Martin Kerick
Javier Martín Ibáñez
- 59 Dermatología**
Ricardo Ruiz Villaverde
Francisco De la Torre Gomar
David Moyano Bueno
- 60 Miopatías Inflamatorias**
Francisco José García Hernández
Julio Sánchez Román
Rocío González Leó
- 63 Vasculitis**
José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera
- 64 Enfermedades Autoinflamatorias**
Inés Losada López
Juan González Moreno
- 67 Sarcoidosis**
Carlos Romero
- 69 Enfermedad de Behçet**
Gracia Cruz Caparrós
- 71 Digestivo**
María del Pilar Martínez Tirado
Beatriz Zúñiga de Mora Figueroa
Javier García Verdejo
- 72 Síndrome de Sjögren**
Mónica Zamora Pasadas
Nuria Navarrete Navarrete
José Mario Sabio Sánchez
- 75 El rincón de la colaboración**
Adoración Martín Gómez

Publicación de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes (AADEA), con periodicidad cuatrimestral y carácter multidisciplinario.
Coordinador: Norberto Ortego Centeno

CUADERNOS DE
AUTOINMUNIDAD

Año 16, Volumen 1. Junio de 2023



Depósito legal: M-2346-2009

ISSN: 1889-3031

Colaboradores: Ana Ávila Bernabeu, María del Mar Ayala Gutiérrez, Constanza Barrancos, Cristina Borrachero Garro, Mercedes Caba Molina, Laura Cabo Zabala, José Luis Callejas Rubio, Marisol Camacho Lovillo, M^a del Mar Castilla Castellano, Gracia Cruz Caparrós, Milagros Cruz Martínez, Javier de la Hera Fernández, Francisco De la Torre Gomar, Enrique de Ramón Garrido, Francisco José García Hernández, Andrés González García, Rocío González León, Juan González Moreno, M^a Carmen Jiménez Hernández, Encarnación Jiménez Rodríguez, María José Lirola Cruz, Inés Losada López, Julia Macías Pérez, Adoración Martín Gómez, Ignacio Martín Suárez, María del Pilar Martínez Tirado, Manuela Moreno Higuera, David Moyano Bueno, Francisco Javier Muñoz Vico, Nuria Navarrete Navarrete, Norberto Ortego Centeno, Raquel Ríos Fernández, Paloma Rivera de Zea, José Luis Rodríguez García, Carlos Romero, Ricardo Ruiz Villaverde, José Mario Sabio Sánchez, Marco Sales-Sanz, Julio Sánchez Román, Grisell Starita Fajardo, Manuel Tenorio Martín, José Antonio Vargas Hitos y Mónica Zamora Pasadas.

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

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

TRIGESIMOSÉPTIMO NÚMERO

Queridos amigos,

Os hacemos llegar un nuevo número de Cuadernos. En esta ocasión, con dos artículos de fondo excelentes: el primero de ellos dedicado a aspectos de la nefritis lúpica (NL) desde el punto de vista del patólogo, escrito por la doctora Mercedes Caba Molina, de la Unidad Provincial de Anatomía Patológica de Granada. La colaboración entre clínicos y patólogos es fundamental en la atención a los pacientes con NL y en este artículo se revisan de una manera sencilla y clarificadora no solo las habituales clases de NL según la afectación glomerular, sino también la posible afectación de los compartimentos intersticial y vascular, que cada vez cobran más importancia en la valoración pronóstica y terapéutica de estos pacientes. En el segundo artículo, los doctores Andrés González García y Grisell Starita Fajardo, de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas y Marco Sales-Sanz y Costanza Barrancos del CSUR de tumores orbitarios y cirugía de descompresión orbitaria en oftalmopatía tiroidea de Hospital Universitario Ramón y Cajal, nos hacen una revisión actualizada y en profundidad, del tratamiento inmunomodulador en la oftalmopatía tiroidea.

Además, el presente número cuenta con los clásicos comentarios de algunas de las muchas publicaciones de interés que se hacen, a nivel internacional, en el cada vez más vasto campo de las enfermedades autoinmunes. Cada vez estamos más convencidos de la importancia que tiene una visión multidisciplinar en la atención a nuestros pacientes y, como siempre, hay que agradecer el magnífico trabajo de todos los colaboradores.

Esperemos que el número sea de vuestro agrado y disfrutéis con su lectura.



Norberto Ortego Centeno
Coordinador de "Cuadernos de Autoinmunidad"

REVISIÓN



Mercedes Caba Molina

Servicio de Anatomía Patológica.
Unidad Provincial Intercentros. Granada.

BIOPSIA RENAL Y NEFRITIS LÚPICA, EL PUNTO DE VISTA ANATOMOPATOLÓGICO

INTRODUCCIÓN

La nefritis lúpica (NL) es una enfermedad que puede ser difícil de diagnosticar debido a la naturaleza variable de sus manifestaciones clínicas, serológicas e histopatológicas. La biopsia renal es un componente esencial en el diagnóstico, evolución y tratamiento de la afectación renal en el lupus eritematoso sistémico (LES).

Esta revisión pretende poner de manifiesto la importancia de la biopsia renal, dar una visión anatomopatológica de la misma, y poner en valor la relación entre el clínico y el patólogo para su mayor rendimiento. No es posible entender su trascendencia sin conocer su evolución a lo largo de la historia, ni la dificultad que tiene su interpretación. Se requieren años de experiencia para una valoración adecuada.

Se hará una revisión sobre la búsqueda exhaustiva, que se ha producido a lo largo de los años, de sistemas de clasificación que buscan mejorar la reproducibilidad de la evaluación de las lesiones de la NL. Se discute la importancia de la valoración de todos los compartimentos del tejido renal, no sólo el glomerular, ya que influyen en el pronóstico de la enfermedad. Algunas consideraciones de otras formas de afectación renal en el LES como es la microangiopatía trombótica (MAT) y la podocitopatía lúpica.

Por último, una reflexión sobre el futuro de la biopsia renal en la NL, una posible clasificación molecular de la misma y algunas palabras sobre el papel de la patología digital como herramienta para el diagnóstico.

IMPORTANCIA DE LA BIOPSIA RENAL

La biopsia renal ha sido uno de los procedimientos cruciales para el avance en el conocimiento de la enfermedad renal. A lo largo de las décadas la evolución de la patología renal ha sido gradual y lo ha hecho junto a la nefrología, de manera que actualmente es difícil imaginar la una sin la otra ¹.

Su estudio sigue siendo un tema de actualidad y prueba de ello es el alto número de literatura científica que se publica al respecto anualmente ². Conocer el sustrato histopatológico de cualquier enfermedad ha sido un punto de inflexión que caracteriza a una medicina científica basada en la evidencia ³.

La Comisión Nacional de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) ha establecido que las unidades de nefrología han de hacer al menos 20 biopsias al año ² y para un patólogo especialmente dedicado a la nefropatología, el volumen mínimo de biopsias renales no debería ser inferior a 100 biopsias por año ³.

Enfrentarse al estudio de la biopsia renal supone un reto, dada la complejidad de los mecanismos de las enfermedades renales y la integración necesaria que hay que hacer de los datos morfológicos con los aspectos clínicos para su aplicación en la práctica clínica. Una buena relación profesional y personal entre clínicos y patólogos ayudará a un mayor rendimiento de la biopsia ^{1,2}.

Hay que resaltar que un nefropatólogo experimentado, conocedor tanto de la clínica como de la patología renal, podrá correlacionar mejor la información

sutil, derivada del tejido, con los datos clínicos apropiados, y esto es clave para llegar a un diagnóstico clinicopatológico preciso ⁴.

Para la valoración de la biopsia renal es necesario integrar datos de los estudios mediante microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica (Figura 1). El estudio histopatológico que utiliza técnicas de inmunofluorescencia y análisis ultraestructural ha sido esencial para el conocimiento específico de las enfermedades renales, su diagnóstico, clasificación y establecimiento de criterios objetivos de pronóstico ^{3,4}. La clasificación de las enfermedades glomerulares ha mejorado la comunicación entre expertos en nefrología y ha facilitado la categorización de pacientes de cara a estudios epidemiológicos ⁵.

La biopsia renal debe recomendarse cuando se necesite tejido renal para realizar un diagnóstico definitivo que pueda afectar al tratamiento o proporcionar información sobre la progresión o pronóstico de la enfermedad. Debe evitarse cuando el riesgo potencial para el paciente supere cualquier beneficio probable de la obtención de tejido renal ⁶.

Es necesario evaluar todas las tinciones y todas las secciones. Cada preparación histológica realizada en una biopsia renal puede ser una página más en la historia de la patología de un enfermo y a veces la lesión diagnóstica puede estar presente sólo en una sección, lo que enfatiza la importancia de un examen cuidadoso de todo el material disponible ⁴. Son necesarios al menos 10 glomérulos para una evaluación más o menos correcta de la mayoría de los procesos glomerulares.

Debe haber un formato básico del informe de la biopsia renal. Dicho informe debe ser significativo y que proporcione información útil. Su elaboración requiere horas de trabajo y es necesario apoyo de personal especializado y de tecnología.

HISTORIA DE LA PATOLOGÍA RENAL

Hubo un tiempo en que la patología renal era primitiva y confusa ¹. La historia de la patología renal puede dividirse en dos épocas, una que comienza con la invención del microscopio y su aplicación al tejido renal en el año 1650 y la segunda época que surge sobre el año 1950 con la introducción de la biopsia renal, el desarrollo de la microscopía electrónica y el estudio mediante inmunofluorescencia ⁷.

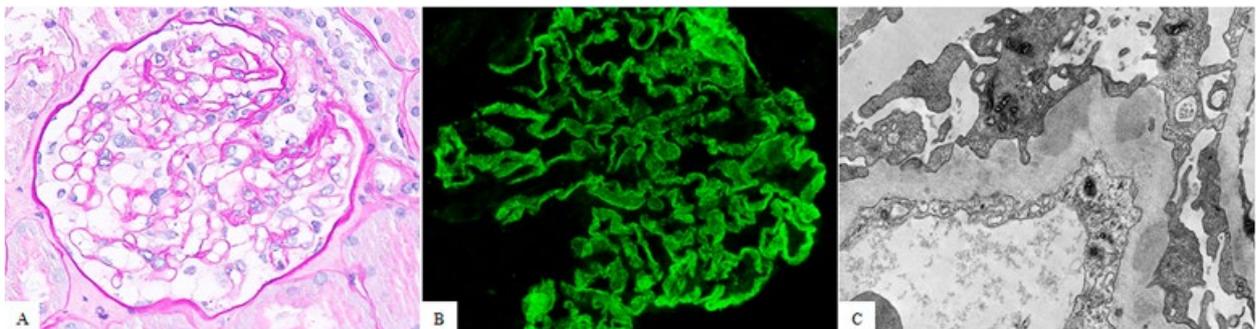
Antes de la década de 1950, el estudio de los riñones humanos enfermos se limitaba al examen postmortem mediante patología macroscópica e histología. La mayoría de las enfermedades renales valoradas en la autopsia mostraban una evolución muy crónica y avanzada que no permitía conocer nada sobre los estadios tempranos y la evolución de la enfermedad ¹.

Los orígenes de la patología renal se remontan a las primeras descripciones de la microanatomía del riñón realizadas por Marcello Malpighi (1628-1694) en el año 1666. Posteriormente William Bowman, médico inglés (1816-1892), describió los componentes de la parte proximal de la nefrona con la cápsula periglomerular, que finalmente llevaría su nombre ^{7,8}.

Edwin Klebs, patólogo que había trabajado con Virchow, se trasladó a EE. UU. e introdujo la inclusión en parafina en 1869 consiguiendo preparaciones histológicas mejoradas para el estudio renal.

Theodor Fahr (1877-1845) fue el primer patólogo renal moderno que documentó los cambios patológicos en el tejido renal y los relacionó junto con el internista Franz Volhard. Un ejemplo más de cómo en la evolución de la patología renal la unión entre patólogos y clínicos ha sido también fundamental. Esta colaboración tan fructífera se puede considerar como el primer equipo patólogo-clínico de la nefrolo-

Figura 1. Ejemplo de imagen de microscopía óptica (A), inmunofluorescencia (B) y microscopía electrónica (C).



gía ¹. En la actualidad la interacción entre el clínico y el patólogo es de vital importancia, de manera que se establece en ocasiones casi una relación matrimonial.

Los orígenes formales de la “nefrología” se remontan a la acuñación del término en 1960 por Jean Hamburger como presidente de la primera reunión de la Sociedad Internacional de Nefrología (ISN) en Evian, Francia. Las correlaciones clínico-patológicas eran limitadas y conceptos como que un síndrome clínico podía estar causado por más de un proceso patológico no se había tenido en cuenta ni a la inversa ⁴.

Los primeros informes del uso de la biopsia renal en el diagnóstico de la enfermedad renal médica se realizaron en 1951 por Iversen y Brun en Dinamarca, en 1952 por Allwall en Suecia ^{1,7} y en 1953 por Pardo y colaboradores en Cuba en una revista española. El primer artículo publicado por españoles fue en 1958, en la Revista Clínica Española. Los dos primeros firmantes fueron Alfonso de la Peña Pineda y Vicente Gilsanz García, profesores de la Facultad de Medicina de Madrid ¹⁰.

En 1953 la técnica de biopsia renal entra en EE. UU y Conrad Pirani, patólogo de origen italiano, que en aquellos entonces trabajaba en la Universidad de Illinois, recibe la tarea de interpretar muestras renales (Figura 2). Después de una década, la práctica repetida de biopsias renales proporcionó información muy valiosa sobre la enfermedad renal ^{1,9}. El Dr Pirani y sus colegas clínicos fueron pioneros en descripciones detalladas de la nefropatía diabética, de las disproteinemias, la glomerulonefritis estreptocócica y por supuesto de la nefritis lúpica ⁹.

Figura 2. Dr Conrad Pirani (D’ Agati 2006).



La nefritis lúpica es una enfermedad que puede ser difícil de diagnosticar debido a la naturaleza variable de sus manifestaciones clínicas, sus episodios recurrentes de recuperación y recaída, y los numerosos antígenos y anticuerpos incriminados en su patogénesis, especialmente porque el hecho de no encontrarlos no descarta el diagnóstico de LES, mientras que su presencia no está invariablemente asociada con la evidencia clínica de la enfermedad ¹¹.

Fue el avance de la biopsia renal percutánea con aguja lo que sentó las bases para la aparición del término “nefritis lúpica”. De hecho, una de las primeras aplicaciones de las biopsias renales percutáneas fue un estudio del LES, que dio lugar a un artículo publicado en 1957 por el equipo de Chicago formado por Robert Kark (1911-2002), Conrad L. Pirani (1914-2005), Robert Muehrcke (1921-2003) y Victor E. Pollak. Basándose en biopsias renales de 33 pacientes, demostraron por primera vez los diferentes cambios glomerulares de la nefritis lúpica principalmente en la microscopía óptica ¹¹.

Este estudio fue enriquecido con otro realizado por los mismos autores y reflejado en otro artículo de referencia sobre nefritis lúpica en 1964, con 87 pacientes y en el que se introdujo estudio mediante inmunofluorescencia y microscopía electrónica ¹².

El concepto de lesiones renales activas y crónicas fue introducido por primera vez por Pirani, Pollak y Schwartz y posteriormente perfeccionado por Morel-Maroger et al ^{13,14}. (Tabla 1).

Tabla 1. lesiones glomerulares activas y crónicas en NL. (Modificado Weening JJ 2004).

Lesiones activas

- Hiper celularidad endocapilar con o sin infiltración leucocitaria y con reducción sustancial de la luz
- Cariorrexis
- Necrosis fibrinoide
- Ruptura de la membrana basal glomerular
- Semilunas celulares o fibrocelulares
- Depósitos subendoteliales identificables por microscopio de luz (asas de alambre)
- Agregados inmunes intraluminales (trombo hialino)

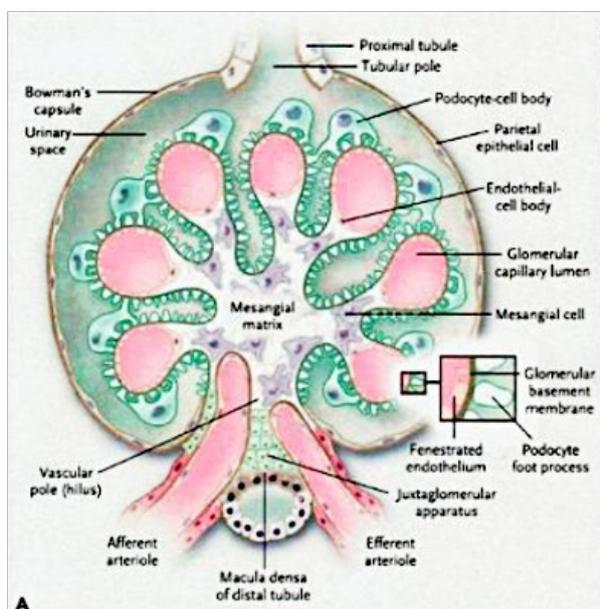
Lesiones crónicas

- Esclerosis glomerular (segmentaria, global)
- Adhesiones fibrosas
- Semilunas fibrosas

PATRONES GLOMERULARES DE LESIÓN

Teniendo en cuenta la morfología normal de un glomérulo (Figura 3), los patrones glomerulares de lesión mediados por inmunocomplejos están relacionados con el lugar donde se acumulan las inmunoglobulinas, su especificidad antigénica, su capacidad para unirse y activar el complemento y otras proteasas séricas, y su capacidad para producir una respuesta inflamatoria celular ¹².

Figura 3. Glomérulo normal (Modificado Heptinstall Pathology of the Kidney 7th Edition)



Patrón mesangial

En el patrón mesangial, la hiper celularidad mesangial y la acumulación de matriz son el resultado de la acumulación mesangial de inmunocomplejos, como puede ocurrir en la nefropatía IgA o en la nefritis lúpica proliferativa mesangial.

Patrón endotelial

El patrón endotelial tiene un componente exudativo caracterizado por acumulación de leucocitos, lesión de las células endoteliales y proliferación endocapilar. Este patrón se asocia a menudo con destrucción de la pared capilar, deposición de inmunocomplejos y grados variables de proliferación mesangial y formación de semilunas.

La acumulación persistente de inmunocomplejos en el espacio subendotelial puede provocar lesiones más graves y cambios crónicos, incluida la interposición celular y la reduplicación de la membrana ba-

sal glomerular. Estos cambios endocapilares suelen producirse en asociación con patología mesangial, ya que el mesangio está en continuidad directa con el espacio subendotelial y es accesible a los inmunocomplejos circulantes.

Patrón epitelial

La lesión citotóxica principal se produce en el podocito, dando lugar a una lesión no exudativa y no proliferativa de la pared capilar, como en la glomerulonefritis membranosa idiopática o asociada al LES.

Las manifestaciones clínicas habituales de estos tres patrones morfológicos principales de lesión se pueden predecir en función de la topografía de los depósitos y del carácter de las lesiones glomerulares.

La patología mesangial conduce a un síndrome de hematuria microscópica y proteinuria subnfrótica normalmente con un filtrado glomerular conservado. El patrón endocapilar se caracteriza por deterioro del filtrado, hematuria y proteinuria de leve a moderada. El patrón membranoso se asocia con proteinuria significativa, a menudo con síndrome nefrótico, y con preservación o reducción gradual del filtrado glomerular.

Estos tres patrones de lesión, que abarcan el espectro de la mayoría de las enfermedades glomerulares, también se aplican a los principales subtipos de afectación glomerular en el LES. En la glomerulonefritis lúpica, como en otras enfermedades glomerulares, no es infrecuente que coexistan diferentes patrones morfológicos, lo que da lugar a una expresión clínica más compleja de la enfermedad ^{13, 14}.

SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA NEFRITIS LÚPIDA

La primera clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue formulada por el Dr Pirani y el Dr Pollak en Buffalo, en Nueva York, en 1974, y se utilizó por primera vez en publicaciones de los años 1975 y 1978 ¹⁵. Esta clasificación sólo tenía en cuenta a las lesiones glomerulares. Las lesiones tubulointersticiales y vasculares no se incluyeron ^{13, 14}.

En 1982, la clasificación de la OMS fue modificada y se introdujeron subdivisiones basadas en la presencia de lesiones glomerulares activas, crónicas o mixtas. El uso de numerosas subcategorías y el manejo de clases mixtas hicieron que esta clasificación modificada resultara engorrosa para algunos patólogos e impidió una comunicación eficaz con los clínicos.

Con el fin de dar cabida a los conocimientos clínicopatológicos y patogenéticos que se habían acumulado, un grupo de nefropatólogos, nefrólogos y reu-

matólogos se reunió para formular una clasificación revisada de la nefritis lúpica durante una conferencia de consenso de tres días celebrada en la Universidad de Columbia, Nueva York, en mayo de 2002¹³.

En 2003, la Sociedad Internacional de Nefrología (ISN) y la Sociedad de Patología Renal (RPS), formalizaron los intentos de perfeccionar la clasificación de la nefritis lúpica. Las seis categorías descritas se basan principalmente en las alteraciones glomerulares, pero también incluyen como subcategorías las que afectan a la vasculatura, los túbulos y el intersticio. La presencia de cualquier patología tubulointersticial o vascular debe indicarse en la línea diagnóstica^{11,13,14} (Tabla 2).

Para excluir razonablemente una lesión focal, la biopsia debe contener un mínimo de 10 glomérulos para el análisis en microscopía óptica. La inmunofluorescencia es necesaria para el análisis completo de la biopsia renal. La microscopía electrónica en el diagnóstico y clasificación de la glomerulonefritis lúpica puede ser esencial en algunos casos¹⁴.

CLASES DE LA NL (ISN/RPS) (2003):

Clase I: Se define como nefritis lúpica mesangial mínima aquella en la que se advierten depósitos de inmunocomplejos en área mesangial identificados por inmunofluorescencia y/o por microscopía electrónica, sin alteraciones en el microscopio óptico o de luz (Figuras 4 y 5-A).

Clase II: Se define como una nefritis lúpica proliferativa mesangial. Se caracteriza por cualquier grado de hiperplasia mesangial (tres o más células mesangiales por área mesangial en una sección de 3 micras de espesor) en asociación con depósitos inmunes mesangiales detectados por inmunofluorescencia o microscopía electrónica. (Figuras 4 y 5-B).

Clase III: Se define como una nefritis lúpica focal cuyas lesiones afectan a menos del 50% de todos los glomérulos. Los glomérulos afectados suelen presentar lesiones de hiperplasia endocapilar segmentaria o cicatrices glomerulares inactivas, con o sin necrosis de la pared capilar y semilunas, con depósitos subendoteliales (normalmente en una distribución segmentaria) (Figuras 4 y 5-C).

Clase IV: Se define como nefritis lúpica difusa que afecta al 50% o más de los glomérulos de la biopsia. Esta clase se subdivide en nefritis lúpica segmentaria difusa (clase IV-S) cuando >50% de los glomérulos afectados presentan lesiones segmentarias, y nefritis lúpica global difusa (clase IV-G) cuando >50% de los

glomérulos afectados presentan lesiones globales. La clase IV-G se caracteriza por una proliferación endocapilar, extracapilar o mesangiocapilar difusa y global (Figuras 4 y 5-D-E).

Clase V: Se define como nefritis lúpica membranosa con depósitos inmunes subepiteliales granulares continuos, globales o segmentarios, a menudo con depósitos inmunes mesangiales concomitantes (Figuras 4 y 5-F). La clase V puede presentar cualquier grado de hiperplasia mesangial. La existencia de depósitos subendoteliales mediante microscopía óptica justifica un diagnóstico combinado de nefritis lúpica de clase III y V, o de clase IV y V.

El diagnóstico específico de clase III/IV y clase V combinadas requiere una afectación membranosa de al menos el 50% de la superficie capilar glomerular de al menos el 50% de los glomérulos valorados mediante microscopía óptica o inmunofluorescencia.

Clase VI: Se define como una nefritis lúpica en estadio avanzado y se designa en aquellos casos con $\geq 90\%$ de glomerulosclerosis global y en las que hay pruebas clínicas o anatomopatológicas de que la esclerosis es atribuible a la nefritis lúpica. Es necesaria la ayuda de biopsias renales secuenciales para poder determinar qué lesiones glomerulares evolucionaron.

Es importante tener en cuenta que los resultados de la biopsia renal, per se, no pueden utilizarse para establecer un diagnóstico de LES. Los hallazgos de la biopsia renal deben ser interpretados en un contexto clínico y serológico^{13,14}.

Parece que la clasificación de 2003 cumplió con uno de sus objetivos que era mejorar la reproducibilidad entre observadores en comparación con el sistema ampliamente utilizado de la OMS, pero la reproducibilidad de la evaluación de la actividad de la enfermedad y la cronicidad era subóptima. Según algunos estudios esta nueva clasificación tiende a producir más diagnósticos de nefritis lúpica de clase IV, con menos diagnósticos de clases III y V¹⁶.

Estudios posteriores han ido poniendo de manifiesto que incluso los nefropatólogos especializados tienen dificultades para puntuar las características histopatológicas con el sistema de clasificación del LES^{17,18,19}.

En general, la concordancia en el reconocimiento de las lesiones de clase III/IV es escasa. Dado que la experiencia aumenta claramente la concordancia interobservador, esta concordancia puede mejorarse mediante la formación de los nefropatólogos y la importancia de una revisión central por nefropatólogos experimentados en los ensayos clínicos¹⁹.

Aun así, la evaluación detallada por nefropatólogos especializados muestra grados variables de acuerdo con respecto a diversas características histopatológicas y se plantea la cuestión de modificaciones o de una subclasificación adicional¹⁷.

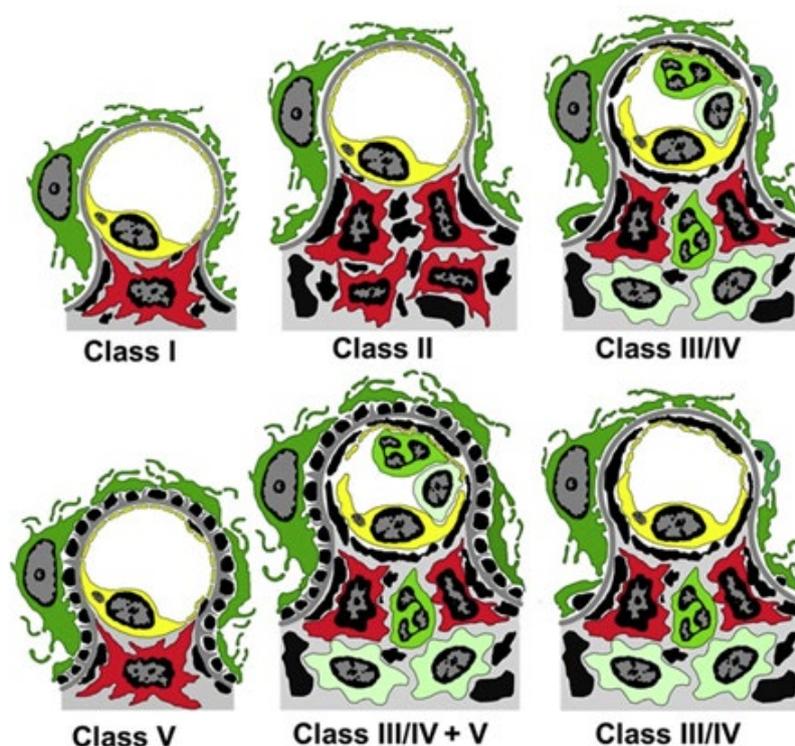


Figura 4. Representación de las características ultraestructurales de un solo capilar glomerular afectado por NL: Clase I con depósitos inmunes mesangiales (negro) pero sin hipercelularidad mesangial (rojo) ni afluencia de leucocitos. Clase II con depósitos inmunes mesangiales e hipercelularidad mesangial, pero sin afluencia de leucocitos. Clase III/IV (arriba a la derecha) con afluencia mesangial y capilar de leucocitos; Clase III/IV (abajo a la derecha) con depósitos inmunes subendoteliales en la pared capilar y mesangiales, que pueden verse por microscopía óptica, pero sin afluencia capilar de leucocitos (neutrófilos verde oscuro y monocitos/macrófagos verde claro). Clase III/IV asociada a clase V con afluencia de leucocitos y numerosos depósitos inmunes subepiteliales además de depósitos subendoteliales. Clase V con numerosos depósitos inmunes subepiteliales, pero sin afluencia de leucocitos. Podocito (célula verde exterior); célula endotelial (célula amarilla); célula mesangial (célula roja); neutrófilo (célula verde con núcleo segmentado); monocito/macrófago (célula verde claro) (Bajema IM 2018).

Tabla 2. Las clases de NL según la revisión de la International Society of Neph-rology/Renal Pathology Society (ISN/RPS)

Clasificación abreviada de la nefritis lúpica de la Sociedad Internacional de Nefrología/Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS) (2003)	
Clase I	Nefritis lúpica mesangial mínima
Clase II	Nefritis lúpica proliferativa mesangial
Clase III	Nefritis lúpica focal ^a
Clase IV	Nefritis lúpica difusa segmentaria (IV-S) o global (IV-G) ^b
Clase V	Nefritis lúpica membranosa ^c
Clase VI	Nefritis lúpica esclerosante avanzada

^aIndicar la proporción de glomérulos con lesiones activas y escleróticas.

^bIndicar la proporción de glomérulos con necrosis fibrinoide y semilunas celulares.

^cLa clase V puede presentarse en combinación con las clases III o IV, en cuyo caso se diagnosticarán ambas. Indicar y clasificar (leve, moderada, grave) la atrofia tubular, la inflamación y fibrosis intersticial, la gravedad de la arteriosclerosis u otras lesiones vasculares.

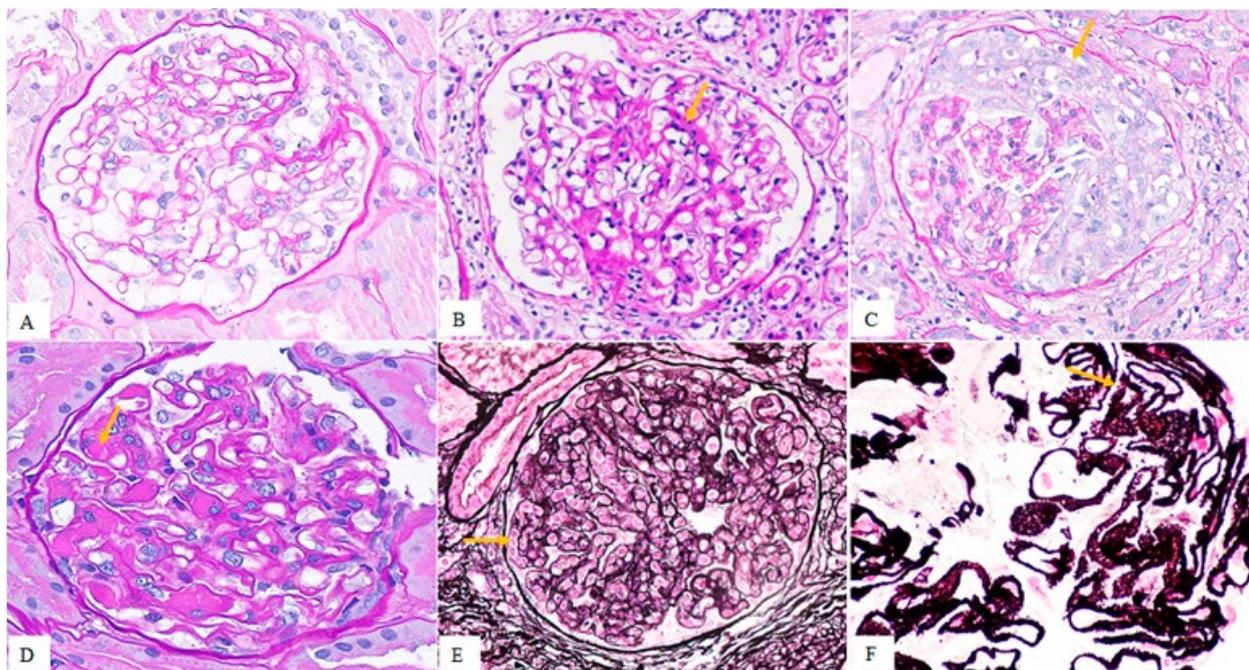


Figura 5 A-F. (A) Nefritis lúpica clase I. Glomérulo sin apenas cambios en microscopía óptica. Acido periódico de Schiff (PAS x 40). (B) Nefritis lúpica de clase II. Glomérulo con leve hiperplasia mesangial (PAS x 40). (C) Nefritis lúpica clase III. Proliferación extracapilar en forma de semiluna epitelial. (PAS x 40). (D) Nefritis lúpica clase IV. Glomérulo mostrando depósitos subendoteliales en forma de asas de alambre y pseudotrombos hialinos (PAS x 40). (E) Nefritis lúpica clase IV. Hiperplasia endocapilar difusa y global (plata metenamina x 40). (F) Nefritis lúpica clase V. Segmento de glomérulo con nefropatía membranosa lúpica en estadio avanzado caracterizada por acumulación subepitelial masiva de depósitos inmunes (inmunofluorescencia: full house) y formación de numerosos “spikes” (púas de peine) (plata metenamina x 60).

Teniendo en cuenta que las lesiones de la nefritis lúpica pueden influir en el tratamiento y el pronóstico y que no se puede obviar los desacuerdos entre nefropatólogos del mundo en la clasificación ISN/RPS, había que trabajar hacia una clasificación más eficaz, más reproducible y valiosa. Siguen existiendo algunas dificultades en la clasificación de la nefritis lúpica, muchas de las cuales radican en las definiciones proporcionadas²⁴; ausencia de una distinción histológica clara entre clase III y clase IV, falta de consideración de las lesiones tubulointersticiales (extensión y composición de los depósitos tubulointersticiales, atrofia tubular) y de las lesiones vasculares (microangiopatía trombótica, nefropatía por anticuerpos antifosfolípidos y vasculopatía lúpica)²⁷. Gran parte de las lesiones renales se encuentran en otras enfermedades distintas del LES lo que justifica su armonización.

En el año 2018 se publica un informe de consenso orientado a la mejora de la claridad de las lesiones glomerulares en el LES. Este informe se deriva de

una reunión realizada en 2016 por 18 miembros de un grupo de trabajo internacional de nefropatología en Leiden, Países Bajos.

En este consenso se proporcionan nuevas definiciones para la hiperplasia mesangial, se aumenta el umbral de 3 a 4 células. Se realizan nuevas definiciones de semilunas celulares, fibrocelulares y fibrosas. Se elimina el término de “proliferación endocapilar” y se considera la definición de hiperplasia endocapilar.

También se eliminan las subdivisiones clase IV-S y IV-G de la NL de clase IV debido a la dificultad inherente para distinguir las lesiones segmentarias de las globales en función del área de la sección tisular²⁷. Las designaciones activa y crónica de las lesiones de clase III/IV se sustituyen por una propuesta de índices de actividad y cronicidad que deberían aplicarse de manera obligatoria a todas las clases debido a sus implicaciones pronósticas. En el índice de actividad se incluye la necrosis fibrinoide como descriptor específico²⁰ (Tabla 3).

Tabla 3. Propuesta de sistema modificado de puntuación de la actividad y cronicidad de la nefritis lúpica. NIH. 2018

Modified NIH activity index	Definition	Score
Endocapillary hypercellularity	Endocapillary hypercellularity in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Neutrophils/karyorrhexis	Neutrophils and/or karyorrhexis in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Fibrinoid necrosis	Fibrinoid necrosis in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	(0–3) × 2
Hyaline deposits	Wire loop lesions and/or hyaline thrombi in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Cellular/fibrocellular crescents	Cellular and/or fibrocellular crescents in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	(0–3) × 2
Interstitial Inflammation	Interstitial leukocytes in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) in the cortex	0–3
Total		0–24
Modified NIH chronicity index	Definition	Score
Total glomerulosclerosis score	Global and/or segmental sclerosis in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Fibrous crescents	Fibrous crescents in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Tubular atrophy	Tubular atrophy in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of the cortical tubules	0–3
Interstitial fibrosis	Interstitial fibrosis in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) in the cortex	0–3
Total		0–12

NIH, National Institutes of Health.

COMPARTIMENTO TÚBULOINTERSTICIAL Y VASCULAR EN NL

Un punto importante para destacar es que hasta ahora había una falta de valores en la clasificación ISN/RPS respecto al intersticio para informar de la gravedad de las lesiones tubulointersticiales. Este documento aborda esta deficiencia y propone desarrollar un índice válido de actividad y cronicidad que califique la gravedad de la lesión tubulointersticial. Es necesario evaluar la fibrosis intersticial, atrofia tubular y el infiltrado para evaluar su importancia pronóstica, como se hace actualmente por ejemplo con las clasificaciones de Banff y Oxford ²⁰.

La fibrosis intersticial y atrofia tubular parece ser un predictor fuerte de enfermedad renal crónica y de muerte, incluso en nefritis proliferativa, y un factor de riesgo de malos resultados independiente de la clase ²².

Una comprensión mejor de las vías celulares y moleculares implicadas en la fibrosis podría permitir la identificación de individuos con mayor riesgo de progresión a enfermedad renal crónica, así como el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para los pacientes con lupus ²³.

De la misma forma la extensión de la inflamación tubulointersticial puede ser un predictor independiente de la supervivencia renal, aunque son necesarios estudios futuros de validación ²⁴.

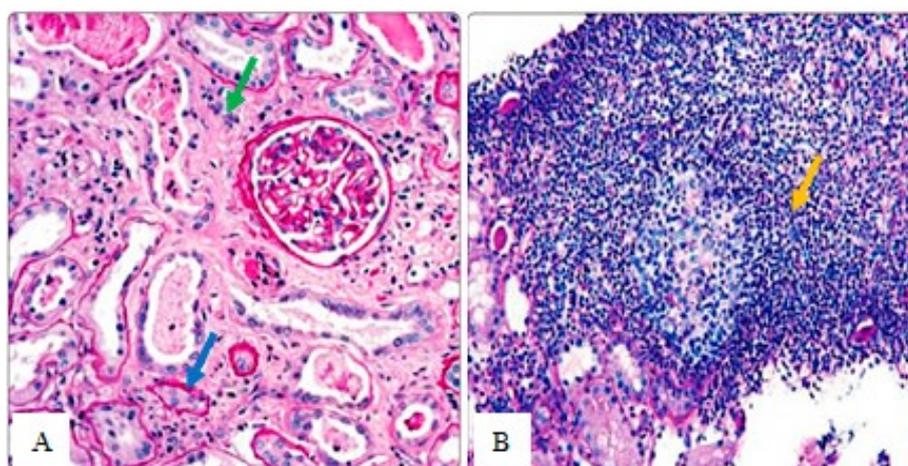


Figura 6. Afectación túbulo intersticial en LES. A. Fibrosis intersticial (flecha verde) y atrofia tubular (flecha azul). B Infiltrado linfocitario intersticial (flecha amarilla) (Modificado Diagnostic Pathology-Kidney Disease Colvin 2016).

Otro punto importante para destacar es que, aunque la clasificación ISN/RPS del lupus de 2003 especificó la importancia del daño vascular e indicó que debía incluirse en el resumen diagnóstico, no evaluaba de manera precisa las lesiones vasculares y es muy importante disponer de un enfoque y una terminología estandarizados para distinguir la esclerosis arterial o arteriolar ordinaria de las lesiones relacionadas con el lupus, como la vasculopatía asociada al depósito de inmunocomplejos, la vasculitis y la MAT²⁰ (Figura 7). Pocos estudios patológicos de la nefritis lúpica se centran en los patrones de afectación vascular renal²⁶.

Podría utilizarse un sistema de clasificación de las lesiones vasculares siguiendo por ejemplo la clasificación de Banff. Deben crearse definiciones para la MAT y la vasculitis en la nefritis lúpica, ya que pueden aparecer de forma aislada con o sin hallazgos

serológicos específicos asociados (ANCA, APA, etc.) o coexistir con lesiones glomerulares lúpidas mediadas por complejos inmunes^{25, 26}.

Las lesiones vasculares renales son frecuentes en la nefritis lúpica y están estrechamente correlacionadas con la actividad clínica de la enfermedad y la evolución renal. La inclusión de una descripción detallada de las lesiones vasculares renales en la clasificación ISN/RPS de la nefritis lúpica puede reforzar el valor predictivo de la evolución renal²⁶. La lesión vascular es un potente factor pronóstico, pero no es independiente de la creatinina sérica y la clase de NL²².

Estudios futuros determinarán el impacto de estas lesiones en el pronóstico y la respuesta al tratamiento^{20, 21}. El valor pronóstico de estas lesiones debería tenerse en cuenta a la hora de determinar el tratamiento de la nefritis lúpica²².

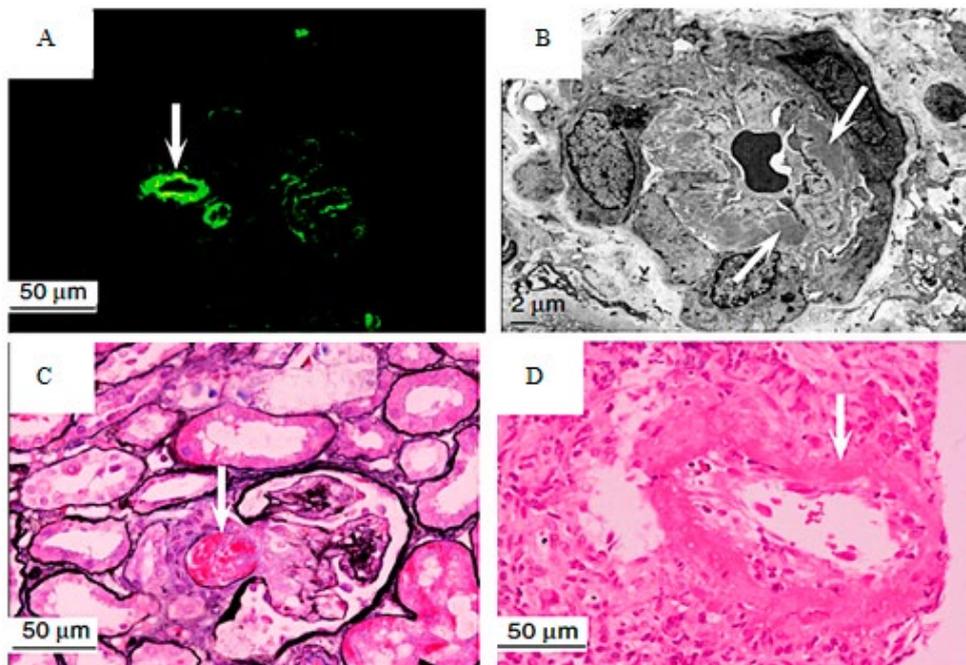


Figura 7. Lesiones vasculares en NL. (A) Depósitos de inmunocomplejos mediante inmunofluorescencia (IF) para C1q (flecha) en la pared de arteriolas (IF x 40). (B) Depósitos electron densos (flecha) localizados en la región intimal de una arteriola identificados mediante microscopía electrónica. (ME x 500). (C) Microangiopatía trombótica. Trombosis (flecha) evidente en una arteriola aferente (plata metenamina x 40). (D) Vasculitis renal. Vasculitis necrotizante (flecha) en una arteriola interlobular (Hematoxilina-eosina x 40). (Modificado de Wu LH. 2013).

PODOCITOPATÍA LÚPIDA

Hay que tener en cuenta que ante un paciente con LES y proteinuria en rango nefrótico la existencia de NL III-IV-V no son los únicos diagnósticos para tener en cuenta. En torno al 1% de pacientes con LES y síndrome nefrótico, la biopsia renal muestra en mi-

croscopía óptica glomérulos normales o lesiones de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), con o sin proliferación mesangial, ausencia de depósitos subepiteliales o subendoteliales en la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica; y fusión pedicular podocitaria difusa en la microscopía electrónica. A esto se le ha denominado podocitopatía lúpica²⁸.

Hace más de 30 años se observó que un subgrupo de pacientes con LES, que presentaban síndrome nefrótico, tenía glomérulos normales o sólo una leve proliferación mesangial glomerular. La podocitopatía lúpica es una lesión glomerular que se caracteriza por un borramiento difuso de pedicelos, evidenciado en microscopía electrónica, sin depósito de inmunocomplejos o sólo con depósito mesangial de inmunocomplejos.

Kraft y colaboradores comunicaron en 2005 otra serie de casos adicionales de pacientes con LES, síndrome nefrótico y hallazgos en la biopsia renal de enfermedad por cambios mínimos (ECM), GEFS o glomerulonefritis proliferativa mesangial. Las pruebas acumuladas de estudios clínicos y epidemiológicos sugerían que la enfermedad en estos pacientes estaba relacionada con el LES en lugar de ser concomitante con el LES. La podocitopatía es el resultado de un LES activo, creando el término "podocitopatía lúpica" ²⁹.

En 2016, Hu W. y colaboradores describieron la serie de podocitopatía lúpica más larga con 50 casos (13 con hallazgos normales en la microscopía óptica y, por tanto, un cuadro similar a la ECM, 9 con GEFS y 28 con cambios proliferativos mesangiales). El 94% de los casos mostraron depósitos inmunes mesangiales por inmunofluorescencia y microscopía electrónica. La mayoría de los pacientes con síndrome nefrótico completo tenían más del 70% de fusión pedicular

podocitaria. Las publicaciones al respecto han mejorado nuestra comprensión y reconocimiento de la podocitopatía lúpica como una entidad distinta (30).

La principal manifestación clínica es el síndrome nefrótico completo. El daño renal agudo es infrecuente en la podocitopatía lúpica, pero es más frecuente en el subtipo GEFS que en ECM ^{28, 30}.

No existen unos criterios formales para el diagnóstico de la podocitopatía lúpica, pero los más utilizados son los siguientes:

- (1) Presentación clínica de síndrome nefrótico en un paciente con lupus.
- (2) Fusión difusa y grave de pedicelos en microscopía electrónica (Figura 8D).
- (3) Ausencia de depósitos inmunes subendoteliales o subepiteliales en microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica ³¹ (Figura 8 D).

La podocitopatía lúpica puede subclasificarse como ECM (Figura 8 A) o GEFS (Figura 8 C), incluyendo los subtipos morfológicos de GEFS (NOS, perihiliar, celular, tip o colapsante). La podocitopatía lúpica debe dividirse en los subtipos ECM o GEFS porque los pacientes con GEFS muestran peor pronóstico, mayor índice de HTA e insuficiencia renal aguda e y una afectación tubulointersticial más grave en la biopsia renal.

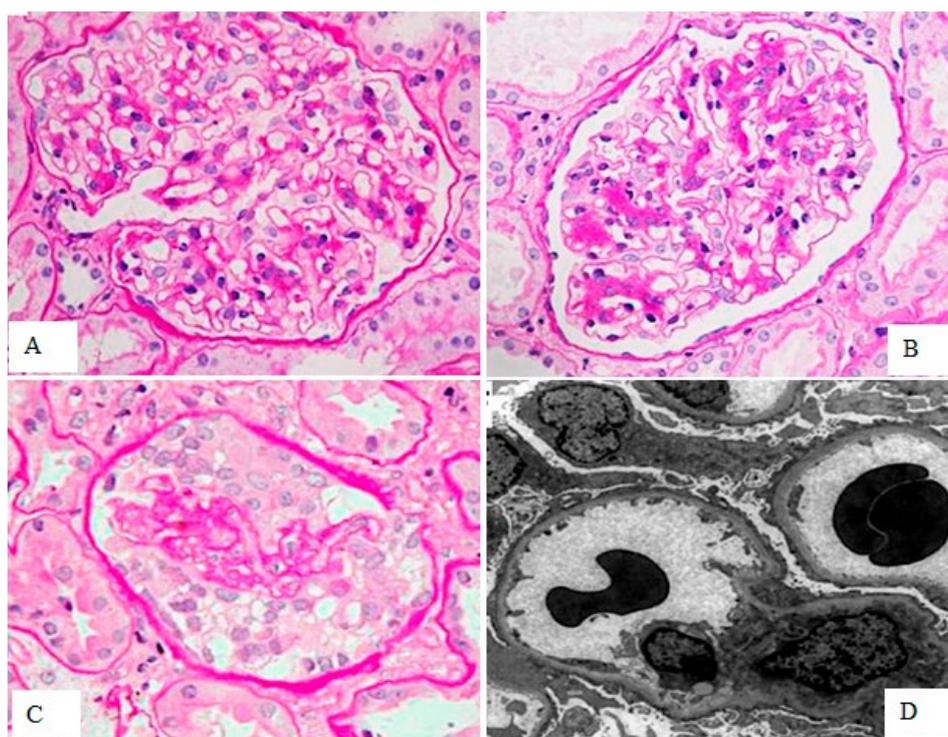


Figura 8. Características morfológicas de la podocitopatía lúpica. (A) Cambios mínimos; (B) Proliferación mesangial; (C) Glomeruloesclerosis focal y segmentaria tipo colapsante (A-C: PAS x 40); (D) fusión extensa podocitaria y escasos depósitos densos en el área mesangial en ausencia de depósitos en la pared capilar (microscopía electrónica x 6000) (Modificado Hu W. 2016).

Además, los pacientes con GEFS responden peor al tratamiento y las remisiones se producen más tarde ³¹.

La patogénesis de la podocitopatía lúpica y la biología subyacente del LES en esta enfermedad no se conocen del todo bien y requieren futuras investigaciones. Es probable que la patogenia de la podocitopatía lúpica no esté relacionada con la formación de complejos inmunes y que esté más bien asociada con la producción de citocinas, linfoquinas o disfunción de células T que pueden dañar el podocito. Otras teorías podrían incluir posibles factores circulantes, como en la GEFS primaria con recurrencia postrasplante ²⁸.

BIOMARCADORES EN NL

Actualmente la nefritis lúpica sigue representando un importante riesgo de morbilidad y mortalidad, y un porcentaje de pacientes desarrollará una enfermedad renal terminal, por lo que existen aún áreas de mejora en este campo ²⁷. A pesar de que ha habido una mejora importante en la supervivencia renal de los pacientes con nefritis lúpica, en las últimas décadas sólo se ha conseguido estabilizar la enfermedad renal terminal por tanto es lógico que surjan numerosas reflexiones al respecto.

Carecemos de buenos biomarcadores para predecir la evolución de la nefritis lúpica, la mejor opción terapéutica o la respuesta al tratamiento y es de vital importancia la detección y el tratamiento precoces cuando se buscan resultados adecuados a largo plazo ³².

A pesar de los avances en el diagnóstico y las opciones terapéuticas en los últimos años, se siguen utilizando los mismos biomarcadores, creatinina sérica, filtrado glomerular, proteinuria, y cambios en el sedimento urinario, como los más representativos ³⁴.

En la mayoría de los estudios se utilizan marcadores clásicos clínicos, renales e histológicos. Cabe destacar la heterogeneidad de los estudios en la definición de los resultados renales, lo que complica la estratificación del riesgo en estos pacientes ³⁴.

Parece que la disminución precoz de la proteinuria predice un buen resultado renal a largo plazo, pero la interpretación de la proteinuria en la NL es complicada porque ésta puede representar una lesión renal aguda debida a la inflamación y a la disfunción podocitaria, o una lesión renal crónica debida a la cicatrización tras la inflamación. Esto refuerza la idea de que la proteinuria en sí misma no es el mejor criterio de valoración para evaluar la respuesta a la NL ³³.

El grupo de trabajo de Rodríguez-Almaraz y colaboradores ha desarrollado un índice pronóstico de evolución renal en pacientes con NL que combina factores demográficos, clínicos, analíticos e histopatológicos,

basado en edad de comienzo de la enfermedad, creatinina sérica, trombocitopenia, valores altos de índice de cronicidad, fibrosis intersticial y atrofia tubular. Parece fácil de utilizar en la práctica clínica habitual y podría ser una herramienta eficaz en la detección precoz y manejo de los pacientes ³². Una nueva mirada a las lesiones histológicas, incluyendo lesiones tubulointersticiales y lesiones vasculares, podría jugar un papel fundamental en el pronóstico renal ³⁴.

PAPEL ACTUAL DE LA BIOPSIA RENAL EN NL

Los parámetros clínicos y analíticos usados en la práctica clínica diaria no predicen cuáles van a ser los cambios histopatológicos en gran parte de pacientes por lo que la biopsia renal es necesaria para identificar la clase, establecer un pronóstico y tratamiento ³⁵.

Es verdad que la mayoría de los casos de pacientes con LES con afectación renal representan una glomerulonefritis secundaria por depósitos de inmunocomplejos, pero no hay que olvidar que existe un amplio espectro clínico y patológico de afectación renal. Ya se ha mencionado que los pacientes con LES pueden presentar otras lesiones no incluidas en la clasificación ISN que también puede tener implicaciones terapéuticas como la podocitopatía, la MAT, vasculitis y la nefritis tubulointersticial aguda ^{27, 35}.

El papel de la rebiopsia en el LES sigue siendo un tema controvertido y debe ser individualizado según cada caso teniendo en cuenta la respuesta al tratamiento y evolución ³⁵.

Hay aún menos acuerdo en las biopsias por protocolo. Hay estudios que indican que datos de biopsias por protocolo podrían proporcionar información interesante sobre el momento óptimo de retirada de la inmunosupresión. Un enfoque basado en la histología puede informar mejor de la decisión de retirar el tratamiento de mantenimiento ³⁵.

Las biopsias por protocolo han puesto en evidencia que existe discrepancia entre la respuesta histológica y la clínica. Se ha visto que casos de biopsias que se han realizado a los 6 y 8 meses postratamiento con remisión clínica mostraban hasta en la mitad de los casos actividad histológica y que hasta el 60% de pacientes con proteinuria persistente presentaban remisión en la biopsia ³⁶.

Algunos estudios sugieren una terapia continuada en biopsias renales con actividad histológica persistente durante el mantenimiento. Parece que interrumpir la terapia sólo a los pacientes sin actividad histológica minimizaría los posteriores brotes de nefritis lúpica. La retirada del tratamiento puede ser la opción más segura para los pacientes con remisión histológica completa ³⁸.

En una revisión bibliográfica sistemática de 686 pacientes con NL, la repetición de la biopsia por algún motivo (aumento, persistencia o recurrencia de proteinuria, aumento de la creatinina, sospecha de reagudización renal o cambio de clase, etc) mostró que el 77,5% de los pacientes con NL clase II pasaron a clase III/IV ó V. Casi el 40% de los pacientes con NL de clase V pasaron a clases proliferativas. La mayoría de los pacientes con NL III/IV permanecieron en las clases proliferativas (73%) al repetir la biopsia. Sin embargo, la repetición de la biopsia en el grupo proliferativo también fue útil para identificar al 20% que cambió a una clase no proliferativa (clase II o V) y a los que presentaban una progresión clara de las lesiones proliferativas a pesar del tratamiento inicial. Los hallazgos de la rebiopsia condujeron a cambios en el tratamiento en un porcentaje importante de los pacientes. La rebiopsia puede orientar el tratamiento en pacientes con empeoramiento o ausencia de resolución clínica de la lesión renal ³⁷. Se requieren estudios más amplios para confirmar esta posibilidad ³⁵.

FUTURO PRÓXIMO EN NL

Clasificación molecular LES

La aplicación de la genómica y nuevos biomarcadores en el tejido renal podría ser un avance en la medicina personalizada en la NL.

Ya se ha comentado que la clasificación de la NL de la ISN/RPS se sigue reconsiderando, debido a los problemas de reproducibilidad entre evaluadores y la falta a veces de relación con la respuesta al tratamiento. Los esquemas de clasificación histológica no predicen de forma consistente el resultado o la respuesta al tratamiento. Integrar clasificadores moleculares en la evaluación histológica podría mejorar la precisión diagnóstica e identificar dianas terapéuticas. Identificar biomarcadores no invasivos podrían emplearse en el tratamiento de pacientes ³⁹.

Ninguna clasificación incorpora información sobre los mecanismos moleculares responsables del patrón específico de lesión. Los datos moleculares se incorporan cada vez más al diagnóstico clínico en nefrología. Por ejemplo, la cantidad de ARNm se utiliza cada vez más en la evaluación rutinaria de biopsias renales de trasplante y se evaluará como posible criterio de valoración en ensayos clínicos de trasplante renal ⁴⁰.

Un estudio llevado a cabo por Almaani S. y colaboradores en Toronto ha identificado varios procesos moleculares asociados a características histológicas específicas y que pueden contribuir a su patogenia. Un subconjunto de marcadores analizados demostró cambios en la cantidad de distintos subtipos de ARNm tras la intervención terapéutica.

La correlación apareció con genes regulados por interferón cuando se valoraron lesiones histológicas independientes y no con la clasificación histológica ISN/RPS.

La cantidad a nivel glomerular de ARNm de genes como FN1 (gen que codifica la fibronectina), LGALS3 (gen que codifica la galectina) y SPP1 (gen que codifica la osteopontina) se correlacionó con la actividad glomerular (hipercelularidad endocapilar y semilunas) ⁴⁰.

Estos resultados coinciden con estudios previos que demostraban un aumento de la expresión de genes regulados por interferón en el LES activo, una disminución en pacientes que alcanzaron una respuesta completa y un aumento en los no respondedores al tratamiento.

Aunque este estudio muestra algunas limitaciones, es un paso hacia la caracterización molecular de la NL, que permitirá ir hacia una clasificación más exhaustiva de la enfermedad y la identificación de nuevos biomarcadores y dianas terapéuticas.

Técnicas de análisis de imágenes digitales para mejorar la rentabilidad del diagnóstico

Uno de los grandes intereses en la nefropatía lúpica es la búsqueda por parte de los grupos de investigación de métodos que puedan superar la variabilidad que existe entre nefropatólogos y poder caracterizar así de manera más precisa las lesiones en la biopsia renal. La aplicación de técnicas de imagen digital podría conseguir una valoración precisa y de alto rendimiento de las imágenes microscópicas digitalizadas ²⁷.

El avance tecnológico en la obtención de imágenes de portaobjetos completos está cambiando la manera en la que el patólogo evalúa las secciones histológicas. La incorporación de la patología digital al diagnóstico de rutina de la patología renal requerirá colaboración entre patólogos, clínicos y expertos en imagen digital ⁴¹. En un futuro próximo el análisis completo de imágenes puede complementar la microscopía óptica tradicional, la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica (Figura 9).

Se puede utilizar una red neuronal convolucional para detectar número de glomérulos en secciones congeladas de riñón teñidas con hematoxilina y eosina. Se puede establecer el grado de enfermedad glomerular en pacientes por ejemplo con glomeruloesclerosis diabética. La aplicación de morfometría guiada por inteligencia artificial puede proporcionar una evaluación cuantitativa de la fibrosis intersticial. La detección automática cualitativa y cuantitativa de una lesión tubular aguda puede predecir el curso de la enfermedad y la respuesta a la terapia. La presencia de escasas áreas de lesión tubular característica podría predecir una recuperación rápida de un episodio de insuficiencia renal aguda. Además, puede guiar en la microdissección por captura láser de zonas determinadas de tejido para su análisis ⁴² (Figura 10).

La patología digital y los avances en inteligencia artificial ofrecen nuevos métodos para mejorar la precisión, la reproducibilidad y la rapidez del diagnóstico.

La aplicación de algoritmos de aprendizaje automático o profundo puede ser una herramienta para la evaluación objetiva y automática de lesiones patológicas en la nefropatía lúpica ⁴³.

Los avances en patología digital y análisis computacional de imágenes están dando forma a una nueva era digital para la nefropatología que tiene su aplicación clínica.

La aplicación de herramientas de inteligencia artificial y protocolos que integren datos de patología digital con datos clínicos y moleculares puede permitir ir hacia una nefrología personalizada ⁴².

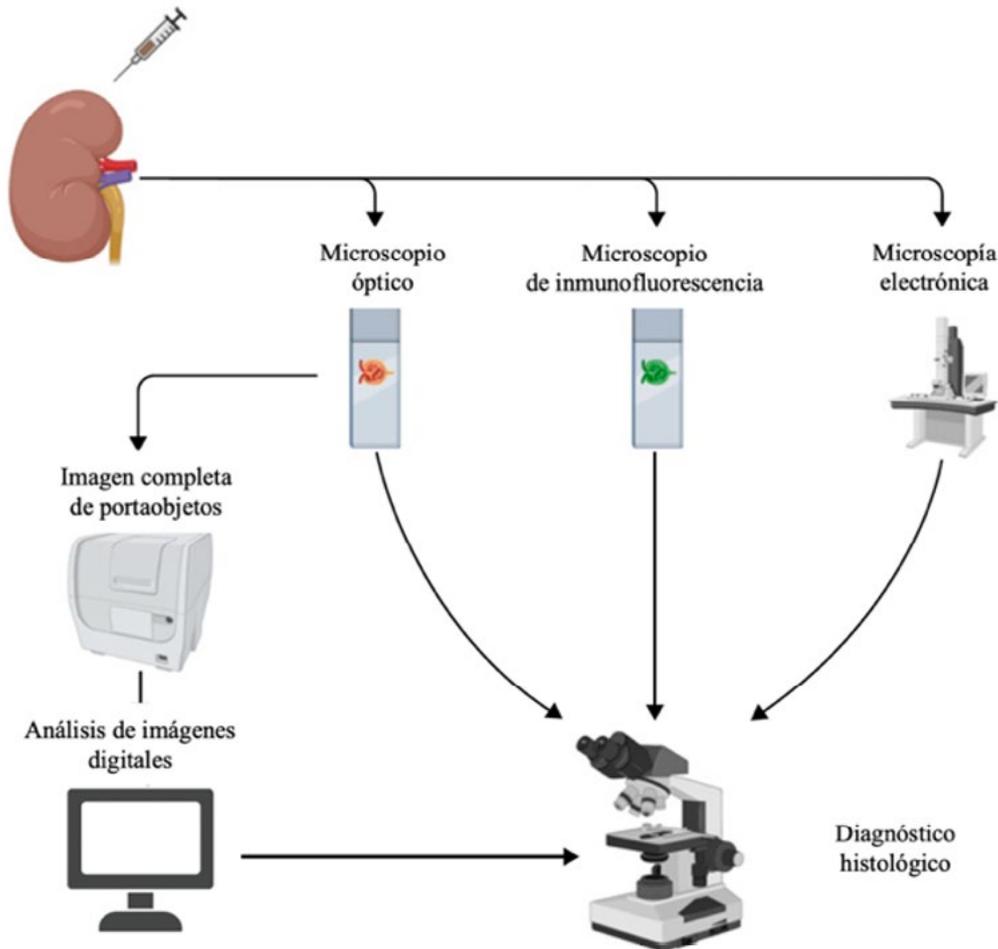


Figura 9. Análisis completo de imágenes como complemento a la microscopía óptica tradicional, la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica (Wilson PC. 2022).

CONCLUSIONES

La biopsia renal sigue siendo crucial en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la NL. La concordancia exacta en la valoración de las lesiones sigue siendo un problema sin resolver. La valoración por nefrólogos expertos, la búsqueda de sistemas de clasificación reproducibles y la colaboración entre clínicos y patólogos mejoran el rendimiento de la biopsia renal.

La detección de biomarcadores séricos e histológicos pueden ayudar a evaluar el grado de respuesta y definir el riesgo de progresión a una enfermedad renal crónica. Hacen falta ensayos clínicos que incluyan hallazgos histológicos a distintos niveles, tubulointersticial, vascular y que incluyan índices de actividad y cronicidad.

Las biopsias de protocolo podrían influir en la decisión de cuál es el momento óptimo para la retirada de la inmunosupresión.

Los esfuerzos deben ir encaminados hacia la búsqueda de diferentes fenotipos según las características clínicas e histológicas para trabajar hacia

una medicina personalizada. La aplicación de herramientas de inteligencia artificial y protocolos que integren datos de patología digital con datos clínicos y moleculares pueden ayudar también a ir hacia una nefrología personalizada.

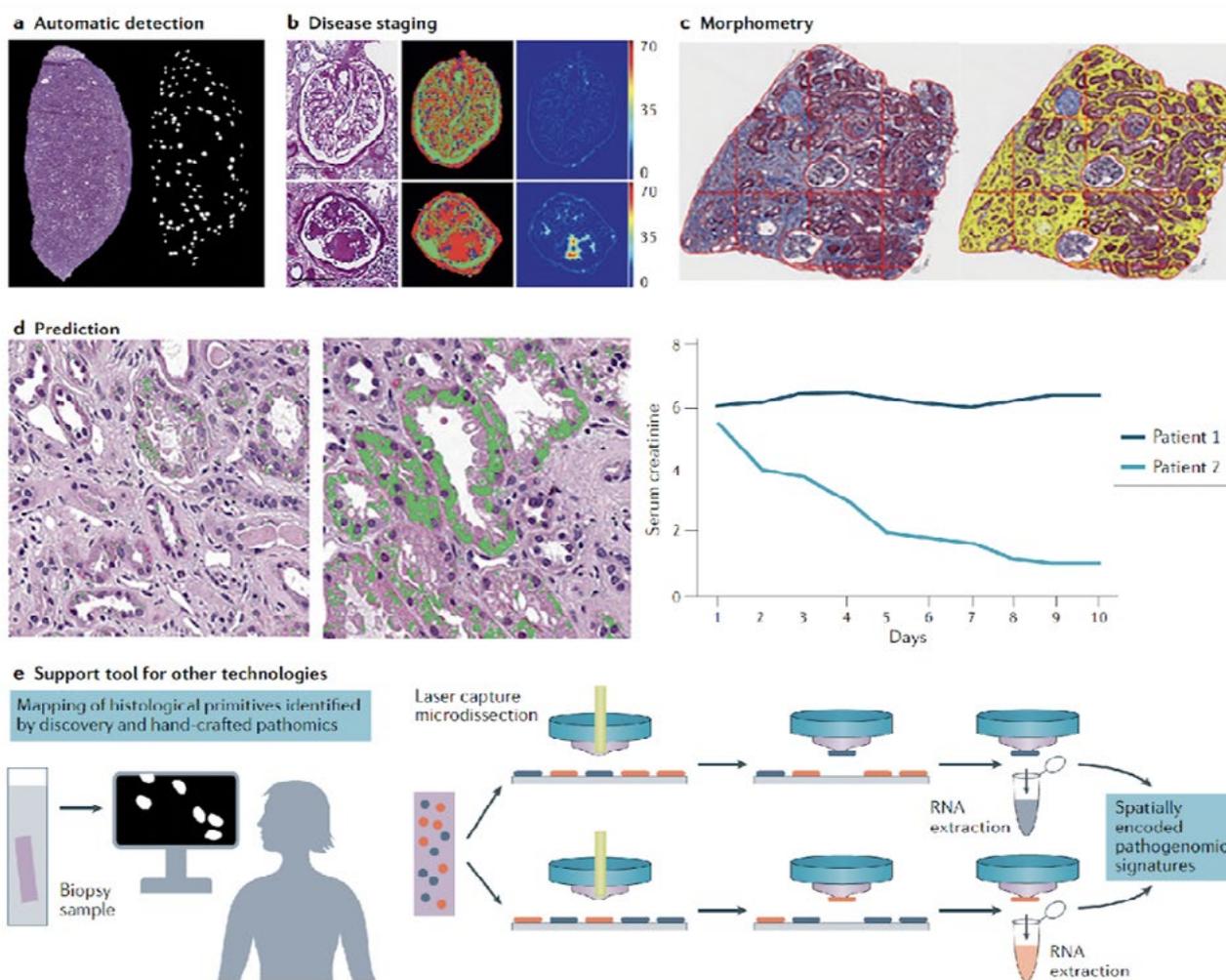


Figura 10. (a) red neuronal para detectar número de glomerulos en secciones de riñón teñidas con hematoxilina y eosina. (b) La digitalización como ayuda al estadio de la enfermedad glomerular en pacientes con glomerulosclerosis diabética. (c) La inteligencia artificial puede proporcionar una valoración cuantitativa de la fibrosis intersticial. (d) detección automática cualitativa y cuantitativa de la lesión tubular aguda que predecir el curso de la enfermedad y la respuesta a la terapia. (e) El análisis computacional de imágenes puede aplicarse para guiar la microdissección por captura láser (Barisoni L. 2020).

BIBLIOGRAFÍA

1. D'Agati VD, Mengel M. The rise of renal pathology in nephrology: structure illuminates function. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(6):1016-25.
2. Rivera Hernández F. Biopsia renal. *NefroPlus* 2009;2(1):1-8.
3. Vazquez Martul E. Papel del patólogo ante los retos de la nefrología moderna. En busca de una solución. *Rev Esp Patol* 2009;42 (2):107-112.
4. Walker PD. The renal biopsy. *Arch Pathol Lab Med.* 2009 Feb;133(2):181-8.
5. Vazquez Martul E, Praga M. Nephropathology and nephrology. The need for a change. *Nefrologia (Engl Ed).* 2018 May-Jun;38(3):247-249.
6. Luciano RL, Moeckel GW. Update on the Native Kidney Biopsy: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019 Mar;73(3):404-415.
7. Weening JJ, Jennette JC. Historical milestones in renal pathology. *Virchows Arch.* 2012;461(1):3-11.
8. Bowman W. On the structure and use of the Malpighian bodies of the kidney, with observations on the circulation through that gland. *Philos Trans R Soc.* 1842;80: 132:57.
9. Vivette D. D'Agati. Dr. Conrad L. Pirani, In Memoriam, *Ultrastructural Pathology.* 2006; 30 (5): 325-328.
10. García Nieto V, Luis Yanes MI, Ruiz Pons M. En el cincuentenario de las primeras biopsias renales percutáneas realizadas en España. *Nefrologia.* 2009;29(1):71-6.
11. G. Eknoyan, M. Airy. A historical appraisal of lupus nephritis. *Archives of Hellenic* 2020; 37(2):187-191.
12. Pollak VE, Pirani C, Schwartz FD. The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med.* 1964; 63:537-550.
13. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M; International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004;65(2):521-30.
14. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(2):241-50.
15. Appel GB, Silva FG, Pirani CL. Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): A study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine.* 1978; 75:371-410.
16. Furness PN, Taub N. Interobserver reproducibility and application of the ISN/RPS classification of lupus nephritis—a UK-wide study. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(8):1030-5.
17. Grootsholten C, Bajema IM, Florquin S, Steenbergen EJ, Peutz-Kootstra CJ, Goldschmeding R, Bijl M, Hagen EC, van Houwelingen HC, Derksen RH, Berden JH. Interobserver agreement of scoring of histopathological characteristics and classification of lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(1):223-30.
18. Wilhelmus S, Cook HT, Noël LH, Ferrario F, Wolterbeek R, Bruijn JA, Bajema IM. Interobserver agreement on histopathological lesions in class III or IV lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10 (1):47-53.
19. Oni L, Beresford MW, Witte D, Chatzitoliou A, Sebire N, Abulaban K, Shukla R, Ying J, Brunner HI. Inter-observer variability of the histological classification of lupus glomerulonephritis in children. *Lupus.* 2017;26(11):1205-1211.
20. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, D'Agati VD, Ferrario F, Haas M, Jennette JC, Joh K, Nast CC, Noël LH, Rijnink EC, Roberts ISD, Seshan SV, Sethi S, Fogo AB. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int.* 2018;93(4):789-796.
21. Wilhelmus S, Alpers CE, Cook HT, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, Joh K, Noël LH, Seshan SV, Bruijn JA, Bajema IM. The Revisited Classification of GN in SLE at 10 Years: Time to Re-Evaluate Histopathologic Lesions. *J Am Soc Nephrol.* 2015;(12):2938-46.

22. Leatherwood C, Speyer CB, Feldman CH, D'Silva K, Gómez-Puerta JA, Hoover PJ, Waikar SS, McMahon GM, Rennke HG, Costenbader KH. Clinical characteristics and renal prognosis associated with interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA) and vascular injury in lupus nephritis biopsies. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):396-404.
23. Sciascia S, Cozzi M, Barinotti A, Radin M, Cecchi I, Fenoglio R, Mancardi D, Wilson Jones G, Rossi D, Roccatello D. Renal Fibrosis in Lupus Nephritis. *Int J Mol Sci.* 2022. 18;23(22):14317.
24. Gomes MF, Mardones C, Xipell M, Blasco M, Solé M, Espinosa G, García-Herrera A, Cervera R, Quintana LF. The extent of tubulointerstitial inflammation is an independent predictor of renal survival in lupus nephritis. *J Nephrol.* 2021;34(6):1897-1905.
25. Appel GB, Pirani CL, D'Agati V. Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol.* 1994;4(8):1499-515.
26. Wu LH, Yu F, Tan Y, Qu Z, Chen MH, Wang SX, Liu G, Zhao MH. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int.* 2013;83(4):715-23.
27. Morales E, Galindo M, Trujillo H, Praga M. Update on Lupus Nephritis: Looking for a New Vision. *Nephron.* 2021;145(1):1-13.
28. Oliva-Damaso N, Payan J, Oliva-Damaso E, Pereda T, Bombback AS. Lupus podocytopathy: an overview. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019; 26(5): 369-75.
29. Kraft SW, Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. Glomerular podocytopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(1):175-9.
30. Hu W, Chen Y, Wang S, Chen H, Liu Z, Zeng C, Zhang H, Liu Z. Clinical-Morphological Features and Outcomes of Lupus Podocytopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016. 7;11(4):585-92.
31. Bombback AS, Markowitz GS. Lupus Podocytopathy: A Distinct Entity. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016. 7;11(4):547-8.
32. Rodríguez-Almaraz E, Gutiérrez-Solís E, Rabadán E, Rodríguez P, Alonso M, Carmona L, de Yébenes MJG, Morales E, Galindo-Izquierdo M. Searching for a prognostic index in lupus nephritis. *Eur J Med Res.* 2023.11;28(1):19.
33. Ayoub I, Wolf BJ, Geng L, Song H, Khatiwada A, Tsao BP, Oates JC, Rovin BH. Prediction models of treatment response in lupus nephritis. *Kidney Int.* 2022;(2):379-389.
34. Rodríguez-Almaraz E, Gutiérrez-Solís E, Rabadán E, Rodríguez P, Carmona L, Morales E, Galindo M. Something new about prognostic factors for lupus nephritis? A systematic review. *Lupus.* 2021;30(14):2256-2267.
35. Rojas-Rivera JE, García-Carro C, Ávila AI, Espino M, Espinosa M, Fernández-Juárez G, Fulladosa X, Marian Goicoechea M, Macía M, Morales E, Quintana Porras LF, Praga M. Documento de consenso del Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN) para el diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. *Nefrología.* 2023; 43(1):6-47.
36. Alvarado AS, Malvar A, Lococo B, Alberton V, Toniolo F, Nagaraja HN, Rovin BH. The value of repeat kidney biopsy in quiescent Argentinian lupus nephritis patients. *Lupus.* 2014;23(8):840-7.
37. Ayoub I, Cassol C, Almaani S, Rovin B, Parikh SV. The Kidney Biopsy in Systemic Lupus Erythematosus: A View of the Past and a Vision of the Future. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26 (5):360-368.
38. Malvar A, Alberton V, Lococo B, Ferrari M, Delgado P, Nagaraja HN, Rovin BH. Kidney biopsy-based management of maintenance immunosuppression is safe and may ameliorate flare rate in lupus nephritis. *Kidney Int.* 2020;97(1):156-162.
39. Almaani S, Prokopec SD, Zhang J, Yu L, Avila-Casado C, Wither J, Scholey JW, Alberton V, Malvar A, Parikh SV, Boutros PC, Rovin BH, Reich HN. Rethinking Lupus Nephritis Classification on a Molecular Level. *J Clin Med.* 2019. 23;8(10):1524.
40. Haas, M.; Loupy, A.; Lefaucheur, C.; Roufosse, C.; Glotz, D.; Seron, D.; Nankivell, B.J.; Halloran, P.F.; Colvin, R.B.; Akalin, E.; et al. The Ban 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am. J. Transplant.* 2018, 18, 293-307.
41. Wilson PC, Messias N. How Whole Slide Imaging and Machine Learning Can Partner with Renal Pathology. *Kidney360.* 2022. 11;3(3):413-415.
42. Barisoni L, Lafata KJ, Hewitt SM, Madabhushi A, Balis UGJ. Digital pathology and computational image analysis in nephropathology. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(11):669-685.
43. Zheng Z, Zhang X, Ding J, Zhang D, Cui J, Fu X, Han J, Zhu P. Deep Learning-Based Artificial Intelligence System for Automatic Assessment of Glomerular Pathological Findings in Lupus Nephritis. *Diagnostics (Basel).* 2021. 26;11(11):1983.

REVISIÓN



Andrés
González
García ¹



Marco
Sales-
Sanz ²



Constanza
Barrancos ²



Grisell
Starita
Fajardo ¹

¹ Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS.

² CSUR de tumores orbitarios y cirugía de descompresión orbitaria en Oftalmopatía Tiroidea. Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS.

TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR EN LA OFTALMOPATÍA TIROIDEA

INTRODUCCIÓN

La Oftalmopatía de Graves u Orbitopatía Tiroidea (OT) es una enfermedad autoinmune que se presenta en pacientes con enfermedad de Graves con hipertiroidismo¹, aunque también se ha observado en formas eutiroideas, y en pacientes con tiroiditis de Hashimoto². Se caracteriza por una enfermedad de naturaleza inflamatoria con afectación a nivel de musculatura extra-ocular, la grasa y el tejido conectivo orbitario³. En términos generales, se considera la principal manifestación extratiroidea de la enfermedad de Graves, y se afecta de forma clínicamente relevante en uno de cada 20 pacientes con hipertiroidismo⁴. Se ha estimado una prevalencia en Europa de 100 casos por 100.000 habitantes⁵, y una incidencia de hasta 19 casos por 100.000 habitantes/año, con una mayor predominancia en mujeres, y con afectación grave más frecuente en edades avanzadas⁶. Resulta crucial distinguir precozmente las formas moderadas y graves, y especialmente las que pueden conllevar pérdida de visión definitiva por ulceración corneal o compresión del nervio óptico.

PATOGÉNESIS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque se especula con una base genética que favorezca la aparición de OT, todavía no se ha podido esclarecer de forma clara en los diferentes estudios realizados. Los modelos históricos de la enfermedad de Graves y la OT se han centrado casi exclusivamente en la reactividad autoinmune dirigida contra el receptor de tirotropina (TSHR)³, que se expresa fundamentalmente en la tiroides, pero también en los adipocitos y fibroblastos. Sin embargo, trabajos recientes han sugerido un papel para el entrecruzamiento del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) con el TSH- R en el tejido orbitario⁷. Los anticuerpos TSHR, las células T activadas y los macrófagos activan los receptores TSHR y IGF-1 de los fibroblastos y adipocitos orbitarios e iniciar la expansión celular y la inflamación orbitaria⁸. Esta inflamación conduce a un incremento del volumen de los músculos extraoculares, así como del tejido conectivo orbitario con el depósito de glicosaminoglicanos hidrofílicos, principalmente ácido hialurónico.

La OT suele ser un episodio único autolimitado que se puede dividir en dos fases en función de la actividad inflamatoria de la enfermedad. La fase activa, inflamatoria, según el grado de afectación, suele responder a un tratamiento antiinflamatorio inmunosupresor, fundamentalmente glucocorticoides (GC). La fase inactiva, o de secuelas, los pacientes pueden mantener alteraciones estéticas y funcionales derivadas de la afectación de la OT, como el exoftalmos o la diplopía. En estos casos, no se recomienda tratamiento inmunosupresor por su escasa efectividad⁹. En cambio, si existen secuelas con alteración funcional o estética para el paciente, se pueden resolver o mejorar con el tratamiento quirúrgico rehabilitador¹⁰.

En general, las formas leves pueden pasar desapercibidas, y con el tiempo incluso resolverse sin secuelas. En cambio, las formas moderadas-graves precisan de un tratamiento precoz inmunosupresor para disminuir el daño posterior. En la Figura 1 se describen las principales manifestaciones clínicas de la OT.



Figura 1a. Paciente con orbitopatía tiroidea en fase descendente de actividad, en la que podemos observar leve edema palpebral, junto con retracción palpebral superior bilateral y estrabismo.



Figura 1b. Paciente con orbitopatía tiroidea activa con gran edema e hipertensa palpebral, edema de carúncula, hiperemia y edema conjuntival. Presenta también exoftalmos grave, estrabismo y retracción palpebral.

FACTORES DE RIESGO

Tabaquismo.

El principal factor modificable ambiental que produce un peor pronóstico en los pacientes con OT es el tabaquismo¹¹. La intensidad de la afectación ocular se encuentra muy relacionada con el nivel de tabaquismo y la persistencia del mismo¹². Es muy importante el cese del hábito tabáquico en pacientes con OT. La efectividad del consejo médico puede ser de utilidad en estos pacientes con OT¹³, por lo que debe ser uno de los pilares del tratamiento no farmacológico.

Radioyodo.

Es sin duda, uno de los factores de riesgo más vinculados a la aparición de OT, y está contraindicado como tratamiento para la enfermedad de Graves en aquellos pacientes con una OT activa por el alto riesgo de incrementar la actividad inflamatoria. El tratamiento con yodo radioactivo se relaciona de forma directa con la aparición o empeoramiento de la OT¹⁴, por lo que se recomienda recibir profilaxis con GC orales en pacientes con alto riesgo OT¹⁵. Los anti-tiroideos y la tiroidectomía no modifican el curso de la enfermedad ocular¹⁶.

Edad y sexo.

La enfermedad de Graves es más frecuente en las mujeres, si bien los casos de OT en el varón suelen ser más graves y se piensa que es porque la afectación del Graves en los varones suele ser más acusada, aunque se desconocen las razones. Por otro lado, edades más avanzadas se asocian a formas más graves de oftalmopatía¹⁷.

Hipercolesterolemia.

La elevación de colesterol supone un riesgo incrementado de OT, y, por el contrario, el uso de estatinas se asocia a una disminución del riesgo de aparición de la misma. Además, los niveles elevados de colesterol tras el empleo de GC endovenosos se asociaron a un peor pronóstico de la OT, lo que indica que el colesterol se comporta como un marcador pro-inflamatorio. Parece razonable el uso de estatinas por su efecto hipolipemiante, y en un segundo punto, por su mecanismo inmunomodulador en la OT¹⁸.

Situación hormonal tiroidea.

El control hormonal tiroideo supone un factor importante para la buena evolución de la OT y tras una cirugía rehabilitadora en la fase no activa¹⁹. Sin embargo, no siempre se correlaciona la evolución de la inflamación ocular con los niveles hormonales²⁰. La presencia de anticuerpos antitiroideos sí se ha relacionado con mayor riesgo de OT, incluso sus niveles se correlacionan con la actividad de la OT⁸.

TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR

El tratamiento para la OT es multimodal y requiere del abordaje completo de varios especialistas con distintas estrategias diferentes (tratamiento antitiroideo, selenio, radioterapia, cirugía y tratamiento inmunomodulador). En esta revisión abordaremos en profundidad este último. El tratamiento inmunomodulador se recomienda en los casos en los que la afectación de la calidad de vida justifica los riesgos del tratamiento, clasificándose generalmente como formas moderadas-graves. En la Tabla 1 y 2 se especifican las formas

de afectación de la OT, así como la forma de medición de la actividad. La OT es una enfermedad autolimitada, y los pacientes pasan de la fase activa a la quiescente en un plazo de 1 a 3 años, con un riesgo de recurrencia futura de entre el 5% y el 10%. En las formas moderadas-graves es fundamental instaurar un tratamiento precoz inmunosupresor que limite la progresión de la enfermedad inflamatoria. Existen guías internacionales de recomendación de tratamiento para la OT. A continuación, se expone brevemente el tratamiento utilizado con la evidencia disponible. En la figura 2, se ofrece al lector un protocolo propio de nuestro centro de trabajo.

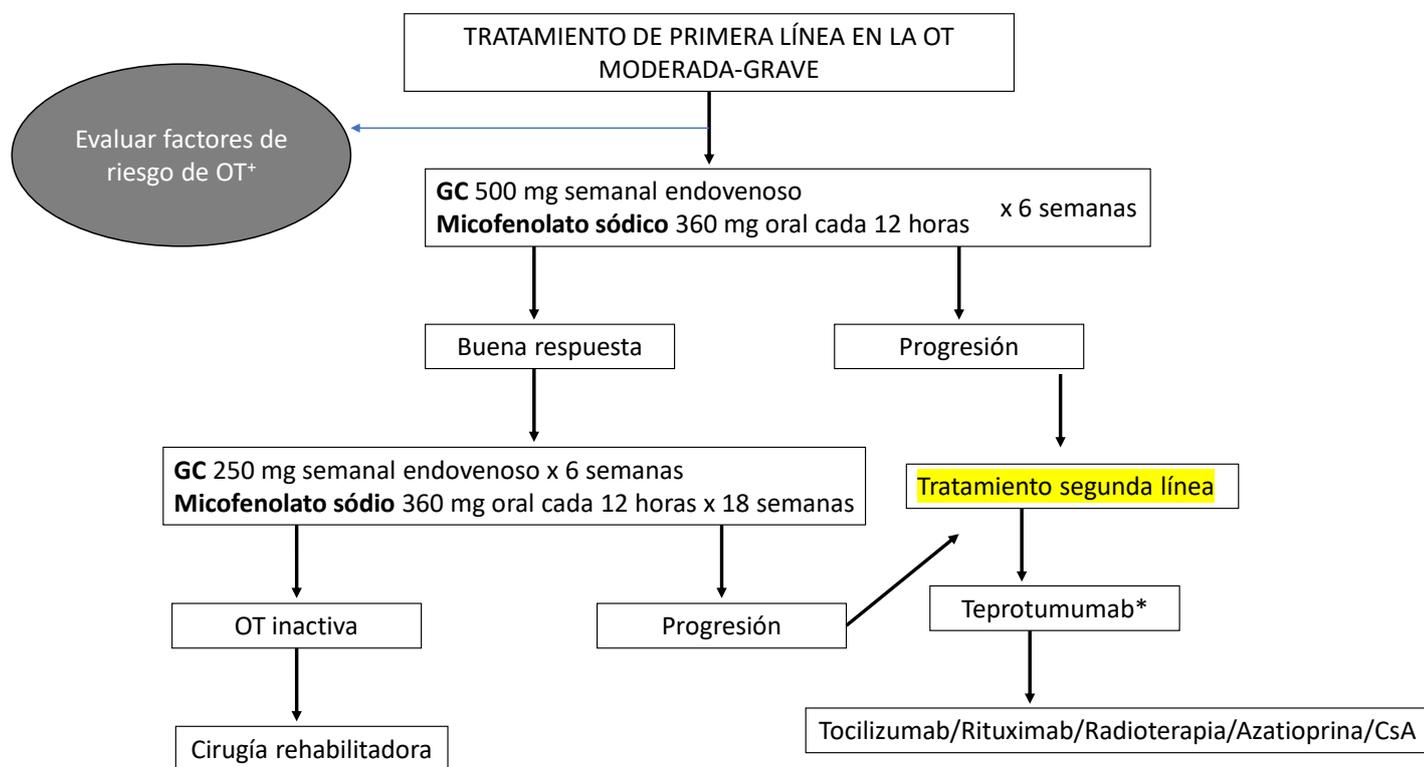
Tabla 1. Intensidad en la afectación de la oftalmopatía tiroidea.

Afectación	Características
Leve	<p>La OT tiene sólo un efecto menor en la vida diaria que no justifica un tratamiento inmunosupresor o quirúrgico.</p> <p>Los pacientes suelen presentar uno o más de los siguientes síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retracción menor del párpado (<2 mm) • Leve afectación de los tejidos blandos • Exoftalmos <3 mm por encima de lo normal para la etnia y sexo • Diplopía nula o intermitente • Exposición corneal que responde a los lubricantes.
Moderada	<p>La OT no amenaza la visión pero la enfermedad ocular es tal que justifica los riesgos de la inmunosupresión (si está activa) o la intervención quirúrgica (si está inactiva). Los pacientes suelen presentar dos o más de los siguientes síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retracción del párpado ≥2 mm • Afectación moderada o grave de los tejidos blandos • Exoftalmos ≥3 mm por encima de lo normal para la etnia y el sexo • Diplopía inconstante o constante.
Grave	<p>OT con complicaciones oculares que ponga en peligro la agudeza visual, como DON y/o ulceración corneal.</p>

OT: oftalmopatía tiroidea. DON: neuropatía óptica distiroidea

Tabla 2. Puntuación de la International Thyroid Eye Disease Society.

International Thyroid Eye Disease Society scoring	
Agudeza visual	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropatía óptica (sí (1 punto), no (0 puntos))
Inflamación	<ul style="list-style-type: none"> • Edema caruncular (0-1 puntos) • Quemosis (0-2 puntos) • Enrojecimiento conjuntival (0-1 puntos) • Enrojecimiento del párpado (0-1 puntos) • Edema del párpado (0-2 puntos) • Dolor retrobulbar (0-2 puntos) • Variación diurna (0-1 puntos)
Estrabismo	<ul style="list-style-type: none"> • Diplopía [ninguna (0 puntos), con la mirada (1 punto), intermitente (2 puntos), constante (3 puntos)] • Restricción [(>45° (0 puntos), 30-45° (1 punto), 15-30° (2 puntos), <15° (3 puntos)]

Figura 2. Protocolo de tratamiento de la oftalmopatía tiroidea del Hospital Ramón y Cajal.

OT: oftalmopatía tiroidea. GC: glucocorticoides.

+ Factores de riesgo de oftalmopatía tiroidea: tabaquismo, radioyodo, edad, sexo, dislipemia, situación hormonal tiroidea

* Ver disponibilidad en el país.

Glucocorticoides.

Constituyen el pilar fundamental del tratamiento antiinflamatorio en la OT. La utilización de forma sistémica por vía parenteral (intravenosa) ha demostrado mayor efectividad que la terapia oral crónica²¹ y menores efectos adversos²¹⁻²³. La terapia oral con GC a dosis estables, aunque elevadas comparado con el tratamiento estándar para otros procesos, inducen exclusivamente la vía genómica. En este contexto, se produce una inhibición de la inflamación mediante dos procesos: disminución de la producción de citoquinas pro-inflamatorias como el NF- κ B (transrepresión) y aumento de la producción de proteínas antiinflamatorias (transactivación)²⁴. Es en esta última donde aparecen de forma progresiva los síntomas deletéreos y desfavorables de los GC²⁵. Paradójicamente, aunque con GC de forma intravenosa se utilicen dosis más altas que por vía oral, no aparecen estos mismos efectos adversos (empeoramiento del perfil metabólico, aumento del riesgo de infecciones, osteoporosis, diabetes...)²⁶. Una explicación

al efecto beneficioso de la potencia del tratamiento con GC por vía parenteral reside en la activación de las dos vías, genómicas y no genómicas, que inhiben la activación de los linfocitos T y diversas citoquinas activadoras de forma rápida²⁷.

La respuesta global de los principales estudios frente al tratamiento con GCs intravenosos se encuentra en torno al 70-80% de pacientes respondedores^{21, 28, 29}. Se han utilizado diversos esquemas de dosis de GC intravenosos, con dosis acumulativas variables entre los 4.5 g hasta los 12 g, y ocasionalmente con GC oral asociado durante las infusiones o tras el fin del tratamiento, aunque en general se desaconseja su uso. El efecto beneficioso de los corticoides es dosis-dependiente, por lo que a mayores dosis se obtienen mejores resultados, con el inconveniente de incrementar los efectos adversos³⁰. Según las recomendaciones EUGOGO y, en base a nuestra experiencia, la pauta de Kahaly²¹, parece la más efectiva en cuanto a conseguir mejoría clínica con menores efectos adversos. Esta pauta consiste en la admi-

nistración de *bolus* de 500 mg de metilprednisolona una vez a la semana durante 6 semanas, y posteriormente descender la dosis a 250 mg una vez a la semana durante otras 6 semanas. La dosis total serían 4.5 g, por lo que sería muy difícil poder alcanzar dosis hepatotóxicas. Este fatal efecto adverso fue observado utilizando dosis mayores de 8 g³¹, y en algún caso raro de coexistencia con hepatitis autoinmune, el cual se produjo un fenómeno de rebote tras el cese del tratamiento con GC³². En este sentido, es muy importante advertir de la polifarmacia con otros fármacos hepatotóxicos (antiinflamatorios no esteroideos, estatinas, etc) así como los fármacos antitiroideos que, en muchos casos, se administran conjuntamente.

En casos de neuropatía óptica en fase activa, se recomiendan dosis de 1 gramo 3 días seguidos, y si responde, repetir la pauta a la semana³³.

Micofenolato

Micofenolato en su formulación sódica o de mofetilo, se ha empleado de forma extensiva en diversas enfermedades autoinmunes sistémicas, a pesar de que únicamente presenta indicación para prevenir el rechazo en el trasplante de órgano sólido. Su comodidad de posología (oral) junto con su seguridad y buena tolerancia, facilita la adherencia del tratamiento. Se ha utilizado ya sea exclusivamente para el tratamiento de la OT en monoterapia³⁴ como asociado a GC³⁵. El primer estudio, fue un ensayo unicéntrico donde se analizaron 174 pacientes eutiroides con OT moderada-grave aleatorizados a una combinación inusual de tres infusiones de GC i.v. seguidas de GC orales o micofenolato mofetilo (1 g diario) durante 24 semanas. El micofenolato mofetilo demostró una tasa de respuesta global superior (79% / 91% en la semana 12 / 24 frente a 51% / 68% en el grupo de los GC). Se observó una inactivación de la enfermedad en el 94% del grupo de micofenolato mofetilo (frente al 69% en el grupo de glucocorticoides combinados) en la semana 24. El micofenolato mofetilo también obtuvo buenos resultados en la proptosis y la diplopía. Ninguno de los pacientes con micofenolato mofetil recidivó. Posteriormente la EUGOGO realizó otro estudio multicéntrico con 164 pacientes con OT moderada-grave donde se aleatorizaron a recibir la pauta Kahaly normal de 12 semanas de GC iv frente a la combinación de GC con micofenolato sódico 720 mg diario durante 24 semanas. Se obtuvieron mejores respuestas globales en el grupo de la combinación frente a la monoterapia aislada. Además, la eficacia y seguridad "en el mundo real" del micofenolato mofetilo en pacientes con OT activa moderada grave se demostró durante un periodo de observación de 4 años³⁶. Teniendo en cuenta estas evidencias, actualmente se recomienda su uso en combinación con GC parenteral.

Teprotumumab

El teprotumumab es un anticuerpo monoclonal humanizado frente a la subclase IgG1. Su acción radica en la unión frente al receptor del factor 1 de crecimiento de la insulina (IGF1R), desempeñando una labor de potente inhibidor de la activación de la señalización del IGF1R, que se encuentra sobreexpresada en los fibroblastos orbitarios y que interviene de forma muy importante en la inflamación de la OT^{1, 3, 37, 38}. Existen dos ensayos clínicos de teprotumumab para la OT con resultados muy positivos frente a placebo^{39, 40}, lo que ha motivado la aprobación por la FDA para el tratamiento de la OT⁴¹. En el primero, hasta el 69% de los pacientes en el grupo del fármaco presentaron mejorías significativas en la escala de actividad clínica. Con respecto a la seguridad, los pacientes desarrollaron eventos infecciosos, y gastrointestinales, y hubo un caso de encefalopatía inmunológica³⁹. En el segundo trabajo pivotal, se realizó en pacientes con OT de reciente diagnóstico (hasta 9 meses de clínica previa) y con datos de actividad moderada, sin tratamiento con GC previo. Aquellos que recibieron teprotumumab presentaron una tasa de respuesta del 83% frente al 10% en el grupo placebo, y prácticamente en todos los objetivos secundarios (diplopía, proptosis, calidad de vida) presentaron mejoría clínica y estadísticamente significativa⁴⁰. El tratamiento consiste en la administración de una primera infusión de 10 mg/kg seguido de 7 infusiones de 20 mg/kg separadas cada 3 semanas. Se ha publicado un estudio Delphi donde se recomienda vigilar los efectos adversos más frecuentes: alopecia, diabetes, hipoaucasia, fatiga y calambres musculares⁴².

Rituximab

Rituximab es un anticuerpo monoclonal que bloquea el CD20, que se expresa en el linfocito B. En relación con la OT, se especuló que su utilidad podría ser importante dado que se trata de una enfermedad mediada por anticuerpos frente al receptor de la TSH. Sin embargo, se observó que con el tratamiento depletivo de célula B, los niveles de anticuerpos no se modifican, lo que sugiere que el modo de acción en esta enfermedad sea modulando la actividad de la célula T⁴³. Fue el primer tratamiento biológico empleado en la OT después de varias series de casos donde se sugería que mejoraban la puntuación de actividad clínica. Se realizaron dos ensayos clínicos, cuyos resultados fueron contradictorios. El estudio americano, no encontró diferencias entre el tratamiento con rituximab (dosis total de 2 g) comparado con placebo en relación a la actividad clínica de la enfermedad⁴⁴. En cambio, Salvi et al. demostraron que rituximab (a dosis de 0.5 g y 2 g) había mejorado la actividad de la

enfermedad y condujo a una mayor inactivación de la OT en comparación con dosis altas de GC intravenosos (7,5 g)⁴⁵. Se ha especulado mucho sobre el porqué de estos dos resultados contrapuestos. En un análisis post hoc, usando los criterios de la EUGOGO, los autores de ambos ensayos proponen que los resultados no fueron significativamente diferentes. Atribuyen también los distintos resultados a diferencias en la muestra, con pacientes más jóvenes, con menor duración de la enfermedad y con niveles de anticuerpos antireceptor de TSH menores en el ensayo europeo. También refirieron diferencias en el hábito tabáquico. Es importante destacar que en el estudio americano se observaron casos de neuropatía óptica distiroidea (DON), y que en uno de ellos se relacionó con la liberación de citoquinas, circunstancia que se alivió con el tratamiento esteroideo. Parece que este tratamiento puede funcionar en aquellos pacientes con OT activa y si la historia de la enfermedad es corta. En cambio, quizá no sería deseable el uso de rituximab en casos de DON.

Tocilizumab

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor de la interleuquina 6 (IL-6) y que se utiliza como fármaco biológico en el tratamiento de enfermedades autoinflamatorias, y enfermedades autoinmunes sistémicas como la artritis reumatoide y la arteritis de células gigantes⁴⁶. La IL6 es una proteína ubicua en el organismo y muy involucrada en el control de la respuesta inflamatoria. En la OT, presenta un papel relevante como inductor de la inflamación local en relación con el aumento de la expresión del receptor de tirotrópina en el tejido conjuntivo orbitario⁴⁷. Tras la buena respuesta y evolución clínica de casos con OT activas (Figura 1) que respondieron al tratamiento con tocilizumab⁴⁸, se desarrolló en nuestro país un ensayo clínico doble ciego aleatorizado con placebo que demostró la mejoría en actividad en pacientes con OT refractarias a GC⁴⁹. Sin embargo, no encontró diferencias significativas en la reducción del exoftalmos en la semana 40 comparado con placebo. En el ensayo se utilizaron dosis de 8 mg/kg, mensual en formulación intravenosa durante 4 meses. Existe, no obstante otros trabajos, donde la administración parenteral en forma subcutánea ha demostrado seguridad y eficacia en el control de la inflamación de la OT⁵⁰. En estudios de series casos en vida real, se ha visto muy buena experiencia con pocos efectos secundarios⁵¹⁻⁵². Con respecto a la dosis, parece que se tiende a una media de 4 dosis mensuales, aunque en algunos pacientes es posible que se precisen dosis adicionales.

Ciclosporina/inhibidores del mTor

El uso de ciclosporina en la OT se inició a raíz de su acción inhibitoria sobre el linfocito T, al disminuir los niveles de IL-2. El uso de la misma se basa en trabajos antiguos, cuando no existía la terapia biológica. No obstante, existe evidencia que demuestra que la asociación de ciclosporina a dosis de 5-7.5 mg/kg con GC frente a la monoterapia con ciclosporina, presenta superioridad en términos de actividad clínica⁵³. El tratamiento con ciclosporina se suele reservar para casos refractarios a GC, radioterapia u otra terapia biológica. Los efectos adversos de la ciclosporina (toxicidad renal, hipertensión arterial, riesgo de infecciones) y el hecho de requieran un tratamiento prolongado con este fármaco, limitan mucho su uso.

Otros tratamientos en la OT

Dado su potencial efecto inmunosupresor, tratamientos como metotrexato, azatioprina y las inmunoglobulinas intravenosas se han utilizado con escasa repercusión clínica, o con un beneficio anecdótico³³. De igual manera, que la terapia biológica con rituximab y teprotumumab, previamente se han utilizado tratamientos anti-TNF α (adalimumab, etanercept, infliximab) en casos aislados con resultados poco robustos⁵⁴.

NEUROPATÍA ÓPTICA DISTIROIDEA (DON)

La neuropatía óptica distiroidea (DON) es una complicación grave de la OT que puede provocar una pérdida visual irreversible y profunda. Existe controversia sobre la patogénesis y el tratamiento de la enfermedad. La DON es principalmente un diagnóstico clínico basado en una constelación de hallazgos que incluyen en distinta combinación disminución de la agudeza visual, un defecto pupilar aferente relativo, alteración de la visión cromática, anomalías del disco óptico, defectos del campo visual (FV) y signos radiológicos de compresión del nervio (hacinamiento apical)⁵⁵. Es una complicación infrecuente (en torno al 1-9% de las OT). El tratamiento de primera línea tras el diagnóstico de DON se constituye fundamentalmente por dosis altas de metilprednisolona intravenosa (por ejemplo, 1000 mg de metilprednisolona durante 3 días consecutivos o en días alternos durante la primera semana)⁹. Si la respuesta es nula o escasa, o cuando se produce un deterioro rápido de la agudeza visual, debe realizarse una cirugía de

descompresión orbitaria urgente^{20, 37}. En cualquier caso, la descompresión no trata la actividad de la enfermedad, por lo que los pacientes suelen seguir requiriendo tratamiento antiinflamatorio.

En los casos de respuesta inadecuada dentro de las primeras 2 semanas o de recurrencia, puede administrarse un segundo ciclo de metilprednisolona intravenosa si el paciente la tolera y no se supera una dosis acumulada de 8 g total²⁰. La metilprednisolona intravenosa puede combinarse con la radioterapia, aunque esta última puede tener un efecto retardado. Existen casos descritos de uso de Tocilizumab en formas graves de OT como DON con efecto favorable⁵⁶.

CONCLUSIONES

La OT es una situación infrecuente pero que debe ser diagnosticada de forma precoz de manera que se pueda intervenir de forma contundente sobre los efectos a nivel estético, pero también a nivel funcional. Es fundamental una valoración conjunta e interdisciplinar entre el oftalmólogo y el médico que realice el tratamiento inmunomodulador de manera similar que en las situaciones clínicas de inflamación orbitaria. La terapia con glucocorticoides intravenosa es la primera línea, y en el momento actual, se recomienda siempre que sea posible en asociación con micofenolato. El uso de teprotumumab, siempre que pueda estar disponible, debe considerarse en pacientes con OT moderada-grave con proptosis, y aunque los resultados clínicos de los ensayos pivotaes son prometedores, se desconocen los datos de seguridad a largo plazo. Existen otras alternativas inmunomoduladoras como tocilizumab o rituximab en pacientes con inflamación persistente a la terapia de primera línea con corticoides. Una vez que se haya controlado la inflamación, la rehabilitación quirúrgica debe considerarse. La cirugía rehabilitadora consiste en uno o más de los procedimientos siguientes: descompresión orbitaria para corrección de la proptosis o congestión, cirugía de los músculos extraoculares para tratar el estrabismo y cirugía de corrección de la retracción palpebral. No todos los pacientes requieren los tres procedimientos, pero en caso de necesitarlos deben hacerse en el orden expuesto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taylor PN, Zhang L, Lee RWJ, Muller I, Ezra DG, Dayan CM, et al. New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy. *Nature reviews Endocrinology* 2020; 16(2):104-116.
2. Khoo DH, Eng PH, Ho SC, Tai ES, Morgenthaler NG, Seah LL, et al. Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxine and triiodothyronine levels: prevalence, natural history, and thyrotropin receptor antibody levels. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2000; 10(12):1093-1100.
3. Bahn RS. Understanding the immunology of Graves' ophthalmopathy. Is it an autoimmune disease? *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2000; 29(2):287-296, vi.
4. Wiersinga WM. Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2017; 5(2):134-142.
5. Perros P, Hegedus L, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1):72.
6. Smith TJ, Hegedus L. Graves' Disease. *The New England journal of medicine* 2016; 375(16):1552-1565.
7. Janssen J, Smith TJ. Lessons Learned from Targeting IGF-I Receptor in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Cells* 2021; 10(2).
8. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, et al. Graves' disease. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6(1):52.
9. Gonzalez-Garcia A, Sales-Sanz M. Treatment of Graves' ophthalmopathy. *Med Clin (Barc)* 2021; 156(4):180-186.
10. Sales-Sanz M, Huelin FJ, Ye-Zhu C, Cruz AAV, Munoz-Negrete FJ, Rebolledo G. Mullerotomy with anterior graded Muller muscle disinsertion for Graves upper eyelid retraction: validation of surgical outcomes using Bezier curves. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 2022.
11. Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders—a meta-analysis. *European journal of endocrinology* 2002; 146(2):153-161.
12. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *Jama* 1993; 269(4):479-482.
13. de-Arriba-Palomero P, Sales-Sanz M, Fuentemilla E, Won-Kim HR, de-Arriba-Palomero F, Munoz-Negrete FJ. Effectiveness of oral counselling for smoke cessation

- in Graves orbitopathy patients. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia* 2019; 94(7):323-330.
14. Acharya SH, Avenell A, Philip S, Burr J, Bevan JS, Abraham P. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review. *Clinical endocrinology* 2008; 69(6):943-950.
 15. Lai A, Sassi L, Compri E, Marino F, Sivelli P, Piantanida E, et al. Lower dose prednisone prevents radioiodine-associated exacerbation of initially mild or absent graves' orbitopathy: a retrospective cohort study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010; 95(3):1333-1337.
 16. Marcocci C, Bruno-Bossio G, Manetti L, Tanda ML, Miccoli P, Iacconi P, et al. The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy: a case-control study. *Clinical endocrinology* 1999; 51(4):503-508.
 17. Perros P, Crombie AL, Matthews JN, Kendall-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clinical endocrinology* 1993; 38(4):367-372.
 18. Lanzolla G, Vannucchi G, Ionni I, Campi I, Sileo F, Lazzaroni E, et al. Cholesterol Serum Levels and Use of Statins in Graves' Orbitopathy: A New Starting Point for the Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10:933.
 19. Salvi M, Campi I. Medical Treatment of Graves' Orbitopathy. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 2015; 47(10):779-788.
 20. Hoang TD, Stocker DJ, Chou EL, Burch HB. 2022 Update on Clinical Management of Graves Disease and Thyroid Eye Disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2022; 51(2):287-304.
 21. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005; 90(9):5234-5240.
 22. Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G, Vitale M, Vitale G, Fenzi G. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *Journal of endocrinological investigation* 2001; 24(3):152-158.
 23. Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L. Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009; 94(8):2708-2716.
 24. Stahn C, Buttgerit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nature clinical practice Rheumatology* 2008; 4(10):525-533.
 25. Schacke H, Schottelius A, Docke WD, Strehlke P, Jaroch S, Schmees N, et al. Dissociation of transactivation from transrepression by a selective glucocorticoid receptor agonist leads to separation of therapeutic effects from side effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004; 101(1):227-232.
 26. Fardet L, Feve B. Systemic glucocorticoid therapy: a review of its metabolic and cardiovascular adverse events. *Drugs* 2014; 74(15):1731-1745.
 27. Buttgerit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis and rheumatism* 2004; 50(11):3408-3417.
 28. He Y, Mu K, Liu R, Zhang J, Xiang N. Comparison of two different regimens of intravenous methylprednisolone for patients with moderate to severe and active Graves' ophthalmopathy: a prospective, randomized controlled trial. *Endocrine journal* 2017; 64(2):141-149.
 29. Zhu W, Ye L, Shen L, Jiao Q, Huang F, Han R, et al. A prospective, randomized trial of intravenous glucocorticoids therapy with different protocols for patients with graves' ophthalmopathy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014; 99(6):1999-2007.
 30. Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, Marcocci C, Salvi M, Daumerie C, et al. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012; 97(12):4454-4463.
 31. Moleti M, Giuffrida G, Sturniolo G, Squadrito G, Campenni A, Morelli S, et al. Acute liver damage following intravenous glucocorticoid treatment for Graves' ophthalmopathy. *Endocrine* 2016; 54(1):259-268.
 32. Marino M, Morabito E, Brunetto MR, Bartalena L, Pinchera A, Marocci C. Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2004; 14(5):403-406.
 33. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *European thyroid journal* 2016; 5(1):9-26.
 34. Ye X, Bo X, Hu X, Cui H, Lu B, Shao J, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Clinical endocrinology* 2017; 86(2):247-255.

35. Kahaly GJ, Riedl M, Konig J, Pitz S, Ponto K, Diana T, et al. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *The Lancet Diabetes & endocrinology* 2018; 6(4):287-298.
36. Quah Qin Xian N, Alnahrawy A, Akshikar R, Lee V. Real-World Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil in Active Moderate-to-Sight-Threatening Thyroid Eye Disease. *Clin Ophthalmol* 2021; 15:1921-1932.
37. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *The New England journal of medicine* 2010; 362(8):726-738.
38. Smith TJ, Janssen J. Insulin-like Growth Factor-I Receptor and Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Endocrine reviews* 2019; 40(1):236-267.
39. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *The New England journal of medicine* 2017; 376(18):1748-1761.
40. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EHZ, Perdok R, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *The New England journal of medicine* 2020; 382(4):341-352.
41. Markham A. Teprotumumab: First Approval. *Drugs* 2020; 80(5):509-512.
42. Douglas RS, Kossler AL, Abrams J, Briceno CA, Gay D, Harrison A, et al. Expert Consensus on the Use of Teprotumumab for the Management of Thyroid Eye Disease Using a Modified-Delphi Approach. *J Neuroophthalmol* 2022; 42(3):334-339.
43. Salvi M, Covelli D. B cells in Graves' Orbitopathy: more than just a source of antibodies? *Eye (London, England)* 2019; 33(2):230-234.
44. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2015; 100(2):432-441.
45. Salvi M, Vannucchi G, Curro N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2015; 100(2):422-431.
46. Rubbert-Roth A, Furst DE, Nebesky JM, Jin A, Berber E. A Review of Recent Advances Using Tocilizumab in the Treatment of Rheumatic Diseases. *Rheumatology and therapy* 2018; 5(1):21-42.
47. Jyonouchi SC, Valyasevi RW, Harteneck DA, Dutton CM, Bahn RS. Interleukin-6 stimulates thyrotropin receptor expression in human orbital preadipocyte fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2001; 11(10):929-934.
48. Russell DJ, Wagner LH, Seiff SR. Tocilizumab as a steroid sparing agent for the treatment of Graves' orbitopathy. *American journal of ophthalmology case reports* 2017; 7:146-148.
49. Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Perez-Pampin E, Romo Lopez A, Rodriguez Alvarez FM, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients With Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Graves Orbitopathy: A Randomized Clinical Trial. *American journal of ophthalmology* 2018; 195:181-190.
50. Copperman T, Idowu OO, Kersten RC, Vagefi MR. Subcutaneous Tocilizumab for Thyroid Eye Disease: Simplified Dosing and Delivery. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery* 2019; 35(3):e64-e66.
51. Smith LD, Moscato EE, Seiff SR. Tocilizumab for the Management of Thyroid-Associated Orbitopathy. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery* 2022; 38(2):188-192.
52. Perez-Moreiras JV, Varela-Agra M, Prada-Sanchez MC, Prada-Ramallal G. Steroid-Resistant Graves' Orbitopathy Treated with Tocilizumab in Real-World Clinical Practice: A 9-Year Single-Center Experience. *J Clin Med* 2021; 10(4).
53. Kahaly G, Schrezenmeir J, Krause U, Schweikert B, Meuer S, Muller W, et al. Ciclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *European journal of clinical investigation* 1986; 16(5):415-422.
54. Genere N, Stan MN. Current and Emerging Treatment Strategies for Graves' Orbitopathy. *Drugs* 2019; 79(2):109-124.
55. Blandford AD, Zhang D, Chundury RV, Perry JD. Dysthyroid optic neuropathy: update on pathogenesis, diagnosis, and management. *Expert review of ophthalmology* 2017; 12(2):111-121.
56. Pascual-Camps I, Molina-Pallete R, Bort-Marti MA, Todoli J, Espana-Gregori E. Tocilizumab as first treatment option in optic neuropathy secondary to Graves' orbitopathy. *Orbit* 2018; 37(6):450-453



Biblioteca Municipal Central de Jerez de la Frontera, Cádiz.

LITERATURA COMENTADA

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Regional Universitario de Málaga

RIESGOS Y BENEFICIOS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. REVISIÓN SISTEMÁTICA

Blaess J, Goepfert T, Geneton S, et al.
Semin Arthritis Rheum 2023;58:152128.

El objetivo de esta revisión sistemática fue examinar las evidencias sobre los beneficios y riesgos potenciales de la actividad física (AF) en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). La búsqueda de la literatura médica se llevó a cabo en MEDLINE (vía PubMed), desde su inicio hasta

marzo de 2.022. Se utilizaron los MeSH, “Exercise” y “Lupus Erythematosus, Systemic” así como combinaciones de texto libre, tales como “physical activity”. También se revisaron las referencias bibliográficas de los estudios obtenidos en la búsqueda. De forma independiente, dos autores realizaron la selección de los artículos identificados y la recogida de los datos de la revisión. Se localizaron un total de 40 artículos (2.291 pacientes con LES), publicados entre 1.989 y 2.022. Comparados con la población general, los pacientes con LES presentaban niveles inferiores de AF, alcanzando solo

11% a 29.8% de los objetivos que se recomienda conseguir por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los pacientes con LES también mostraban deterioro de su capacidad aerobia (VO_{2max} entre 18'8 y 25'78 ml/kg/min). Por su parte, los programas aerobios tuvieron beneficios significativos en la capacidad aeróbica global y en el riesgo cardiovascular estimado, mientras que los programas de entrenamiento de resistencia mejoraron la fortaleza y funcionalidad en el LES. La astenia, la depresión y la calidad de vida relacionada con la salud, mejoraron de forma significativa tras

el entrenamiento de AF. No se registraron efectos adversos en los diferentes estudios. Los autores concluyen que los programas de entrenamiento aeróbico y de resistencia suponen claros beneficios y son bien tolerados en pacientes con LES en situación estable de su enfermedad, tratamiento estable y sin coronariopatía significativa. Dado que no existen actualmente recomendaciones universales, los autores plantean que, con vistas a promover la AF y sus beneficios en el LES y sobre la base de la información obtenida en esta revisión sistemática, sería importante elaborar dichas recomendaciones.

Comentarios

Según indica la OMS se define a la AF como cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que exija un gasto de energía, mientras que el ejercicio físico es la AF planeada, estructurada, repetitiva y orientada con el objetivo de mejora y mantener uno o varios de los componentes de la aptitud física, resistencia, fuerza, velocidad, flexibilidad. Los pacientes con LES tienen mayor riesgo cardiovascular que la población general, así como mayor incidencia de síndrome metabólico (Curr Vasc Pharmacol 2020;18:549-65). Los beneficios de la AF en la morbilidad y mortalidad están ampliamente demostrados en la población general. Una mayoría de pacientes con LES mantiene niveles reducidos de AF y en esta revisión se pudo observar que las pacientes que alcanzaban las recomendaciones de ejercicio establecidas por la OMS (Br J Sports Med 2020;54:1451), presentaban una menor actividad de la enfermedad medida por SLEDAI y en uno de los estudios, reducción de citoquinas inflamatorias. En conjunto, la combinación de entrenamiento aeróbico y de resistencia pueden ser útiles en los pacientes con LES.

BARICITINIB PARA EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: SLE-BRAVE-I Y SLE-BRAVE-II

Morand EF, Vital EM, Petri M, et al.
Petri M, Bruce IN, Dörner T, et al.
Lancet 2023;401:1001-10
Lancet 2023;401:1011-19

El objetivo de este ensayo clínico, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, en paralelo, fue evaluar la eficacia y seguridad del baricitinib (B) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) activo. Se incluyeron 760 participantes con 18 o más años, en situación de tratamiento de fondo estable, que fueron aleatorizados en tres grupos iguales (252, 255, 253) y se les asignó el B, 4 mg, 2 mg o un placebo, una vez al día, durante 52 semanas, junto con su tratamiento estándar habitual. Se recomendó la retirada paulatina de los glucocorticoides (GC), pero no era obligatoria por protocolo. El resultado final principal fue la proporción de pacientes que conseguían un SRI-4 (SLE Responder Index)-4 a la 52ª semana en el grupo de B, 4 mg, comparado con el grupo placebo. El análisis estadístico de este resultado principal se realizó mediante regresión logística, incluyendo la actividad inicial, la dosis basal de GC, la región geográfica y el grupo de tratamiento, en el modelo. El análisis de la eficacia se llevó a cabo por intención de tratar, incluyendo todos aquellos pacientes que tras la aleatorización habían recibido al menos una dosis del producto en investigación. El análisis de seguridad se hizo, en todos los pacientes aleatorizados, que habían recibido al menos una dosis del producto y que no dejaron el estudio por pérdida de seguimiento en la primera visita tras el inicio del seguimiento. En el estudio SLE-BRAVE-I, hubo una proporción mayor de participantes del grupo de B, 4 mg, 142 (57%), que alcanzaron respuesta SRI-4, comparado con el grupo pla-

cebo (116 [46%]) OR 1'57 [IC95% 1'09 - 2'27]; diferencia con el grupo placebo 10'8 [2'0 a 19'6]; p=0.016), pero no con el grupo de B, 2 mg (126 [50%]; OR 1'14 [0'79 - 1'65]; diferencia 3'9 [-4'9 a 12'6]; p=0.47). No hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes de ambos grupos de B, con respecto a los resultados secundarios, frene al grupo placebo, incluida la tasa de reducción de GC y el tiempo hasta el primer brote grave. Por otra parte, 26 (10%) de participantes del grupo B, 4 mg, tuvieron efectos adversos graves, lo que sucedió también en 24 (9%) participantes del grupo B, 2 mg, y en 18 (7%) de participantes del grupo placebo. El perfil de seguridad del B en los participantes con LES fue similar a lo que se conoce sobre el fármaco. En el estudio SLE-BRAVE-II, con igual diseño que el SLE-BRAVE-I, participaron un total de 775 pacientes. No hubo diferencias en el SRI-4 a las 52 semanas entre los grupos de B, 4 mg, B, 2 mg, y el grupo placebo. Tampoco hubo diferencias en los resultados finales secundarios. Los efectos adversos graves también fueron similares en los tres grupos.

Comentarios

B es un inhibidor selectivo de las cinasas Jano (JAK) 1 y 2, aprobado para su uso en la artritis reumatoide, la dermatitis atópica y la alopecia areata. En un ensayo clínico en fase 2, en pacientes con LES, B, 4 mg, mejoró la actividad de la enfermedad en el LES, comparada con placebo. No obstante, los resultados de estas dos publicaciones en su conjunto indican que, aunque el tratamiento con B, 4 mg, en el LES, puede conseguir respuesta, medida con el SRI-4, los hallazgos de estos estudios no avalan el empleo de B en el tratamiento del LES. Argumentan que, como se ha visto en ocasiones anteriores, los ensayos clínicos en el LES son problemáticos, debido a complejidad inherente a la enfermedad,

las variaciones en los criterios de selección de pacientes, la medicación estándar que reciben, así como aspectos relacionados con los procesos de medición, pero, concluyen que no hay base para el uso de B en el LES: en el primer estudio hay cierta diferencia, pero en el segundo, no es el caso. Quizá los análisis post-hoc ayuden a explicar la situación y la falta de éxito del tratamiento.

ASOCIACIÓN DE LA HISTOPATOLOGÍA RENAL CON EL CURSO CLÍNICO DE LA NEFRITIS LÚPICA: INSUFICIENCIA RENAL Y MORTALIDAD

Liao YW, Chen YM, Hsieh TY, et al. *J Rheumatol.* 2023 Apr 1;jrheum.220345.
Lin S, Zhang J, Chen B, et al. *Eur J Med Res* 2023;28:60.

Se han publicado recientemente dos artículos relativos al valor pronóstico de la biopsia renal en pacientes con nefritis lúpica (NL). Ambos se refieren a estudios retrospectivos, realizados en centros hospitalarios universitarios, uno en Taiwan y el otro en la China continental y que corresponden a las últimas dos décadas. En el primero de ellos, con el fin de establecer las relaciones entre los hallazgos anatomopatológicos de las biopsias renales y el curso evolutivo de la NL, en un centro hospitalario de Taiwan se revisaron 526 pacientes, diagnosticados de NL entre 2006 y 2019. Las lesiones renales se clasificaron según las indicaciones de la ISN/RPS; se analizaron los componentes relacionados con actividad y cronicidad, para determinar qué variables se asociaban con mayor riesgo de insuficiencia renal (IR) y la mortalidad, ajustando por los posibles factores confundentes. Durante el tiempo de seguimiento, mediana: 7'5, RIQ, 3'5-10'7 años, 58 pacientes pro-

gresaron a la IR y 64 fallecieron. En el análisis multivariante de regresión de Cox, la atrofia tubular (HR, 2'11; IC95%, 1'47-3'03) y la inflamación túbulo-intersticial (HR, 3'26; IC95%, 1'34-7'94), fueron los factores predictores de la IR. El resultado renal fue incluso peor si ambas estaban presentes (tasa de supervivencia renal a los 10 años de 63'22%). La presencia de semilunas celulares se asoció con un mayor riesgo de fallecimiento en los pacientes varones (HR, 1'91; IC95%, 1'02-3'57), mientras que la presencia de semilunas fibrosas era predictora de mortalidad en el caso de las mujeres (HR, 5'70; IC95%, 1'61-20'25). Los autores concluyen que las variables histológicas de la biopsia renal en la NL deberían verse como factores pronósticos, indicadores de riesgo de IR y mortalidad. En el segundo estudio, se incluyeron 296 pacientes atendidos entre 2002 y 2017. Se establecieron dos grupos, según la presencia/ausencia de semilunas celulares/fibrocelulares (146/150), que se siguieron un tiempo medio de 47 meses. Un total de 54 pacientes desarrollaron alguno de los eventos incluidos en la variable resultado compuesta principal: disminución del filtrado glomerular > 30%, IR crónica avanzada o necesidad de diálisis o trasplante, y mortalidad. El grupo con semilunas tenía niveles séricos mayores de creatinina y menores de albúmina, así como mayores índices de actividad del LES y en la biopsia renal. La interacción entre las semilunas y la proteinuria (PRU) se asoció con peor pronóstico de la NL ($p = 0.006$). En el grupo con PRU < 3.5 g/24 h, el pronóstico de las semilunas era peor que en el grupo sin PRU ($p < 0.001$), mientras que en el grupo con PRU ≥ 3.5 g/24 h, no se vio relación entre las semilunas y el pronóstico ($p = 0.452$). En el análisis multivariante de Cox, los anti-DNA positivos, el índice de cronicidad en la biopsia renal, las semilunas y su interacción con la PRU/24 h, fueron factores de mal pronóstico de la NL.

Comentarios

La NL es una manifestación frecuente del LES, que se asocia con alto riesgo de IR y mortalidad. Las características sociodemográficas de los pacientes incluidos en los estudios deben ser consideradas con mucha atención. Por otra parte, la biopsia renal puede valorar el grado de inflamación y de lesión tisular irreversible, lo que, junto con algunas alteraciones analíticas, permitiría establecer el pronóstico del paciente, en relación con el desarrollo de insuficiencia renal y su mortalidad. Estos dos estudios confirman estas afirmaciones, de manera que la presencia de semilunas glomerulares y afectación túbulo-intersticial pueden ayudar al clínico a modular el tratamiento inmunosupresor que debe emplear en el control de los pacientes con NL.

DESIGUALDADES EN SALUD EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. UN DESAFÍO GLOBAL.

Bruce IN.
Rheumatology (Oxford) 2023;62(Supplement_1):i1-i3.

En un reciente suplemento de la publicación "Rheumatology" se aborda el desafío que supone el lupus eritematoso sistémico (LES) en términos de desigualdades de salud en el mundo. El LES es más frecuente en sujetos de etnia/raza no caucásica, que además presentan peor evolución con mayor frecuencia de insuficiencia renal avanzada y mortalidad. La pobreza y una situación desfavorecida también impactan negativamente en los resultados de salud del LES. En el ámbito mundial, los pacientes con LES, en los países subdesarrollados o en vías de desarrollo, tienen peor acceso a la atención sanitaria, así como a los nuevos fármacos que se utilizan para tratar el LES y la tasa de mortalidad

está ligada a las infecciones, lo que puede relacionarse con un mal control de la enfermedad y la limitación en la elección del tratamiento convencional del LES. En este suplemento de *Rheumatology*, se plantean distintos aspectos relacionados con este desafío global en el LES. Se tratan aspectos relativos a la epidemiología del LES, los determinantes sociales de la salud y como influyen en la presentación, manejo y resultados del LES, como influye la genética en la susceptibilidad y gravedad del LES, consideraciones sobre el balance entre control de la enfermedad, inmunosupresión e infec-

ciones, y por último, cómo puede mejorarse el acceso a los nuevos tratamientos en los países menos desarrollados. Para cada uno de estos aspectos se dedica un capítulo del suplemento, lo que puede servir como revisión general de todos ellos.

Comentarios

El autor de esta introducción al suplemento de *Rheumatology* concluye que, desde una perspectiva global, las desigualdades de salud en el LES representan un desafío importante en la actualidad. Sencillemente, el LES se presenta con mayor gravedad en los países me-

nos desarrollados, donde vive la mayoría de la población mundial, tanto general como de pacientes con LES, pero donde el acceso a los tratamientos actuales sigue estando muy restringido. En este sentido, un mal control de la enfermedad y un exceso en el uso de los glucocorticoides contribuyen a una mayor tasa de infecciones. Incluso en los países desarrollados e industrializados, el impacto de la pobreza, una situación desfavorable y otros determinantes sociales de salud, significan que la corrección de las desigualdades de salud en los pacientes con LES debe ser una prioridad de la sociedad.

ARTRITIS REUMATOIDE



Manuel Tenorio Martín

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

RIESGOS DE MORTALIDAD EN LA ARTRITIS REUMATOIDE DE INICIO TARDÍO: ANÁLISIS DEL REGISTRO ELECTRÓNICO CLÍNICO TRACER

Lin C, Huang W, Chen Y, Chen Y: Abstract number: 0268. Meeting ACR 2022 Philadelphia. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74 (suppl 9). <https://acrabstracts.org/abstract/risks-of-mortality-in-elderly-onset-rheumatoid-arthritis-analysis-from-the-tra-clinical-electronic-registry/>. Accessed December 8, 2022

Antecedentes/Objetivo: Sabemos que los pacientes con artritis reumatoide (AR) tienen una mayor tasa de mortalidad. Nuestro estudio tuvo

como objetivo investigar los factores de riesgo asociados con todas las causas de mortalidad en pacientes con artritis reumatoide de inicio tardío (ARIT), después de 60 años, que reciben fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales, biológicos o sintéticos dirigidos (cDMARD, bDMARD o tsDMARD).

Métodos: Los datos de pacientes con ARIT, definidos como edad de diagnóstico de AR > 60 años entre enero de 2007 y junio de 2021, se extrajeron del Registro Electrónico Clínico de la Asociación de Reumatología de Taiwán (TRACER). Para evaluar la asociación de datos demográficos basales, comorbilida-

des preexistentes, todas las causas de muerte, títulos de anticuerpos y estado de positividad para FR, ACPA o ambos, exposición a FARME por FARMEc, FARMEb o FARMEt con riesgo de mortalidad entre pacientes con ARIT, construimos un modelo de regresión de cox multivariable para calcular los Hazard ratios (HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95%. La supervivencia de los pacientes a cinco años para EORA se analizó mediante curvas de Kaplan-Meier.

Resultados: Se reclutaron un total de 980 pacientes ARIT (supervivencia: 852 y muerte: 128, respectivamente). Encontramos que la mayor edad (HR: 1,10, IC 95%:

1,07-1,12, $p < 0,001$), el sexo masculino (HR: 1,92, IC 95%: 1,22-3,00, $p=0,004$), el tabaquismo actual (HR: 2,31, IC del 95 %: 1,10-4,87, $p=0,027$) y la malignidad subyacente (HR: 1,89, IC del 95 %: 1,20-2,97, $p=0,006$) fueron riesgos significativos de mortalidad. Por el contrario, el tratamiento con hidroxicloroquina (HCQ) fue un factor protector contra la mortalidad en pacientes con ARIT (HR: 0,30, IC del 95 %: 0,14-0,64, $p=0,002$). Además, los pacientes con neoplasia maligna pero sin tratamiento con HCQ exhibieron el mayor riesgo de mortalidad en comparación con sus contrapartes (tratados con HCQ). Los pacientes con una dosis acumulativa mensual de HCQ $< 1374,5$ mg exhibieron la tasa de supervivencia más baja en comparación con los pacientes con $1374,5-5778,5$ mg y $\geq 5778,5$ mg (Figura 1B).

Conclusión: Nuestro estudio identificó riesgos de mortalidad en pacientes con ARIT: mayor edad, sexo masculino, tabaquismo actual y malignidad subyacente. Por otra parte la toma de Hidroxicloroquina aparece como un factor protector contra la mortalidad. Para poder confirmar esta hipótesis hace falta una mayor investigación.

Comentarios

Hemos entresacado este artículo para seguir con nuestra línea de puesta en valor de la hidroxicloroquina, que sigue manifestándose en diferentes foros y publicaciones.

RESEÑA COLECTIVA SOBRE LOS INHIBIDORES DE JAKS

Comentarios

Tras las limitaciones prácticas establecidas al uso de los Inhibidores de JAK en las recomendaciones EULAR de 2022 para el manejo de la AR (*Smolen JS, Landewé R and the Global Task Force: EULAR*

RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS-2022 UPDATE. EULAR: Annual European Congress of Rheumatology. Coopemhague Junio 2022): Seguimiento de factores de riesgo para eventos cardiovasculares y oncológicos que deben ser considerados para prescribir un Inhibidor de JAK: edad mayor de 65 años, historia de tabaquismo reciente o pasado, otros factores de riesgo cardiovascular, otros factores de riesgo oncológico y factores de riesgo para eventos tromboembólicos), ha habido una importante reacción posterior, tratando de contrarrestar esos efectos no deseados y de destacar otros aspectos de su seguridad, que se han contemplado, entre otras publicaciones, en el mitin ACR de Philadelphia de Noviembre 2022, a los que corresponden los artículos mencionados en esta reseña:

A. Reducción del riesgo de enfermedad pulmonar intersticial asociada a la artritis reumatoide en pacientes tratados con tofacitinib.

Matthew Baker, Yuhan Liu, Rong Lu et al: Reunión: ACR convergencia 2022. Philadelphia. Abstract n° 2251

Antecedentes/Propósito: La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) clínicamente significativa ocurre en aproximadamente el 10 % de los pacientes con artritis reumatoide (AR). Hay datos limitados sobre la patogénesis de AR-EPI; los factores de riesgo incluyen el tabaquismo, el factor reumatoideo o los autoanticuerpos antipeptido cíclico citrulinado, y variantes genéticas que incluyen MUC5B, HLA-B54, HLA-B40 y HLA-DQ1B*060. Faltan datos actuales sobre el riesgo del uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (b/dDMARD) biológicos y sintéticos dirigidos en el desarrollo y/o exacerbación de AR-EPI. El objetivo de este estudio retrospectivo a nivel nacional fue estimar la incidencia de EPI en pacientes con AR trata-

dos con diferentes b/dDMARD y comparar el riesgo de desarrollar EPI entre pacientes tratados con diferentes b/dDMARD y adalimumab.

Métodos: este estudio de cohorte retrospectivo utilizó Optum Clinformatics® Data Mart (2003-2019). Se incluyeron pacientes adultos con AR, ≥ 1 año de reclutamiento continuo, tratamiento con un FAMEb/d de interés, y sin EPID preexistente. Se calcularon las tasas brutas de incidencia (IR) para el desarrollo de EPI. Se comparó el riesgo de EPI entre diferentes b/dDMARD usando modelos de regresión de Cox. Un análisis de sensibilidad que utilizó un diseño de cohorte prevalente de nuevos usuarios comparó pacientes tratados con tofacitinib con pacientes tratados con adalimumab en un momento similar en el curso de su enfermedad.

Resultados: Un total de 28 559 pacientes con AR (edad media 56 años; 78 % mujeres) fueron tratados con adalimumab ($n=13 326$), abatacept ($n=5676$), rituximab ($n=5444$), tocilizumab ($n=2548$) o tofacitinib ($n=1565$) (Tabla 1). Las RI brutas por 1.000 años-persona de EPI fueron 3,43 (IC 95 % 2,85-4,09) para adalimumab, 4,46 (IC 95 % 3,44-5,70) para abatacept, 6,15 (IC 95 % 4,76-7,84) para rituximab, 5,05 (95 % IC 3,47-7,12) para tocilizumab, y 1,47 (95% IC 0,54-3,27) para tofacitinib.

Después de múltiples ajustes, en comparación con los pacientes tratados con adalimumab, los pacientes tratados con tofacitinib tenían un menor riesgo de EPI (hazard ratio ajustado [aHR] 0,31, IC del 95 % 0,12-0,78, $p=0,009$). Utilizando el diseño de cohortes de nuevos usuarios prevalentes, después de la coincidencia de puntuación de propensión 3:1, se construyeron cohortes de 4677 pacientes tratados con adalimumab y 1559 pacientes tratados con tofacitinib (edad media 58 años, 83 % mujeres, 11 visitas ambulatorias por

año, aproximadamente 38 % de uso de metotrexato para ambos grupos). La RI por 1000 personas/años de EPI para pacientes con AR tratados con tofacitinib fue de 1,48 (IC del 95 %: 0,54 a 3,28), en comparación con 4,30 (IC del 95 %: 3,15 a 5,74) para adalimumab. En el modelo ajustado, hubo una reducción del 67 % en el riesgo de desarrollar EPI en pacientes tratados con tofacitinib en comparación con adalimumab (HRa 0,33, IC del 95 % 0,13-0,83, p=0,019).

Conclusión: En este gran estudio retrospectivo a nivel nacional, demostramos una reducción significativa en el riesgo de desarrollar EPI en pacientes con AR tratados con tofacitinib. Estos resultados sugieren que el tratamiento con tofacitinib, y tal vez con otros inhibidores de la cinasa de Janus, puede brindar un beneficio al reducir el riesgo de desarrollar ILD y también podría considerarse para el tratamiento de pacientes con AR y EPI preexistente.

Estudio comparativo de inhibidores de la janus kinasa y anti-TNF en pacientes con AR. Comparative safety of janus kinase inhibitors and tumor necrosis factor inhibitors in patients undergoing treatment for rheumatoid arthritis

Yao-Fan Fang, Jia-Rou Liu, Shu-Hao Chang et al. International Journal of Rheumatic Diseases. First published: 03 August 2022. Vol 25. Issue11. Pg 1254-1262. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14414>

Objetivos: Desde 2010, los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (bDMARD) han sido el modo dominante de tratamiento para la artritis reumatoide (AR). Sin embargo, la seguridad de los DMARD, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNFis) y los inhibidores de la quinasa Janus (JAKis), en el tratamiento de pacientes con AR es motivo de preocupación. Compa-

ramos los resultados de seguridad de JAKis y TNFis en pacientes con AR en entornos clínicos.

Métodos: Los pacientes diagnosticados con AR entre 2015 y 2017 se identificaron a partir de la base de datos de investigación del seguro de salud nacional de Taiwán y se les dio seguimiento hasta 2018. Se usó una ponderación estabilizada por puntaje de propensión para equilibrar las características iniciales de los grupos JAKis y TNFis. Las incidencias de los resultados de seguridad, a saber, eventos cardiovasculares (CV), tuberculosis (TB), reemplazo total de cadera (THR), reemplazo total de rodilla (TKR) y mortalidad por todas las causas, se compararon entre los 2 grupos de estudio.

Resultados: En este estudio se incluyeron un total de 3179 pacientes con AR a los que se les administró JAKis (n = 822) y TNFis (n = 2357). La duración media del seguimiento fue de 2,02 años en el grupo JAKis y 2,10 en el grupo TNFis. La mortalidad por todas las causas tuvo la tasa de incidencia más alta, seguida de TKR, THR, eventos CV y TB. Se observó una menor tasa de incidencia de los resultados del estudio en el grupo JAKis que en el grupo TNFis pero sin significación estadística.

Conclusión: Se observaron problemas de seguridad y tasas de mortalidad comparables para JAKis y TNFis en pacientes con AR tratados en entornos del mundo real.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

ELTROMBOPAG COMO FACTOR DESENCADENANTE DE SAF CATASTRÓFICO EN PACIENTES LÚPICAS CON PTI PORTADORAS DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

Garra W, Carmi O, Kivity S, Levy Y. Medicine (2023) 102:6. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000032949>

Este trabajo describe el desarrollo de un síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC) en dos pacientes con LES portadoras de triple positividad de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) que habían recibido tratamiento con eltrombopag, un agonista del receptor de trombopoyetina (TPO-R), por una trombocitopenia inmune (PTI) refractaria. Las pacientes recibieron tratamiento del SAFC con

glucocorticoides, plasmaféresis, anticoagulación y rituximab, con evolución favorable.

Comentarios

El mecanismo de la PTI en pacientes con LES y SAF se cree debido a la destrucción de plaquetas a nivel periférico mediada por autoanticuerpos y secuestro esplénico, así como a una disminución de la producción de plaquetas asociada a autoanticuerpos dirigidos frente a los megacariocitos. La decisión de iniciar el tratamiento se basa, fundamentalmente, en la presencia de manifestaciones hemorrágicas y en la cifra de plaquetas: con recuentos $< 20.000/\text{mm}^3$ los pacientes son candidatos a recibir tratamiento, independientemente de las manifestaciones de hemorragia, basado en el uso de corticoides. Las IGIV, la hidroxicloquina y los inmunomoduladores orales se pueden combinar de modo variable en estos pacientes. En casos refractarios, y previo a la esplenectomía, se pueden ensayar rituximab, belimumab y los agonistas del receptor de trombo-poyetina: eltrombopag y romiplostim.

Eltrombopag es un agonista TPO-R no péptido oral, que se une a sitios transmembrana en el receptor facilitando la proliferación y diferenciación de megacariocitos de modo dosis dependiente y estimula la producción de plaquetas mediante la señalización de la vía JAK/STAT.

Se estima que este fármaco asocia un riesgo de trombosis de un 2%. No existen trabajos publicados sobre la seguridad del mismo en pacientes con LES o con SAF.

Los autores del artículo refieren que en la revisión de los pacientes tratados con eltrombopag se han señalado respuestas favorables de la trombopenia; sin embargo, existe suficiente evidencia a través de casos aislados y pequeñas series de casos sobre el riesgo de

trombosis en pacientes lúpicos, y de modo particular cuando son portadores de AAF.

El desarrollo de eventos trombóticos en pacientes con LES y AAF puede ocurrir independientemente del tiempo desde el inicio de eltrombopag, del recuento de plaquetas durante el curso de la enfermedad y de la dosis del fármaco. En modelos murinos, los agonistas TPO-R han mostrado un aumento del recuento de leucocitos, lo que se ha relacionado con la posibilidad del desarrollo de brotes de la enfermedad autoinmune.

En resumen, eltrombopag debe ser utilizado con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo, incluyendo factores hereditarios de trombofilia y también adquiridos, como edad avanzada, inmovilización, neoplasias, utilización de contraceptivos o terapia hormonal sustitutiva, cirugía/trauma, obesidad o hábito tabáquico. De modo particular, los pacientes con LES que son portadores de AAF deberían ser informados del riesgo del desarrollo de un SAF catastrófico asociado al uso de eltrombopag y, en todo caso, la utilización de este grupo de fármacos en pacientes con trombocitopenia refractaria en el contexto de pacientes con enfermedad autoinmune probablemente debería considerarse como última opción de tratamiento médico, debiendo ser objeto de debate entre expertos el lugar que debería reservarse a los agonistas del receptor de trombo-poyetina frente a la esplenectomía, pues esta se ha asociado en pacientes lúpicos portadores de AAF a un riesgo trombótico no menor respecto al de los agonistas de TPO-R (Rheumatology (Oxford). Immune thrombocytopenia with clinical significance in systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study of 90 patients. 2022. doi: 10.1093/rheumatology/keab925).

NOMOGRAMA AGAPSS-IS EN LA IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO EN RIESGO DE ICTUS ISQUÉMICO

Song X, Fan Y, Jia Y, Li G, Liu M, Xu Y, Zhang J, Li Ch. Front. Immunol. 13:930087. doi: 10.3389/fimmu.2022.930087

Los autores trataron de identificar a los pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) que podrían tener un riesgo elevado de presentar una de las complicaciones del síndrome relacionadas con discapacidad y mortalidad, el ictus isquémico. De este modo, estudiaron datos clínicos y de laboratorio añadidos al sistema de puntuación aGAPSS o Global Anti-Phospholipid Syndrome Score, para la predicción de ictus isquémico. Las variables contenidas, con diferente puntuación, en el aGAPSS son las siguientes: dislipemia, hipertensión arterial, anticardiolipina IgG/IgM, anti-beta-2 GP-I IgM y anticoagulante lúpico.

Se estudiaron de modo retrospectivo 478 pacientes con SAF para tratar de identificar predictores de ictus isquémico (ischemic stroke, IS). Durante un periodo medio de seguimiento de 2,7 años, un 26,9% (129/478) de los pacientes fueron diagnosticados de ictus isquémico. El análisis de regresión logística binaria reveló que cinco factores de riesgo eran predictores independientes de ictus: edad, diabetes, hiperuricemia, trombopenia y GAPSS (nomograma aGAPSS-IS). Un valor de aGAPSS > 10 predijo el ictus isquémico con una sensibilidad del 75.4% y una especificidad del 60%. Sin embargo, el análisis de las curvas ROC mostró una diferencia significativa del área bajo la curva favorable al nomograma aGAPSS-IS frente al modelo aGAPSS: 0.793 (95% CI, 0.737-0.843) vs 0.624 (95% CI, 0.560-0.656), $p < 0.001$.

Comentarios

Los autores del estudio subrayan que el sistema o nomograma aGAPSS-IS proporciona mayor beneficio en la predicción del ictus isquémico que el aGAPSS, por lo que proponen añadir a este las variables edad, diabetes, hiperuricemia y recuento plaquetario. Estas variables son de fácil acceso y podrían añadirse a este segundo sistema de puntuación para tomar decisiones sobre el diagnóstico y el seguimiento de pacientes con SAF, así como incidir en el tratamiento intensivo de los factores de riesgo vascular arterial clásicos, que son en realidad las variables añadidas en el aGAPSS-IS, con excepción de la cifra de plaquetas.

Con respecto a la hiperuricemia, los autores sugieren que los cristales de urato monosódico pueden inducir la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) que podrían tener importancia patogénica en el desarrollo de complicaciones trombóticas en pacientes con SAF. En relación a la trombocitopenia, se ha relacionado en diversos estudios como factor de riesgo de trombosis en pacientes con SAF. Los fosfolípidos son partes integrantes de la membrana plaquetaria y la unión de AAF conduciría a la destrucción de plaquetas y la liberación de micropartículas, que desempeñarían un papel procoagulante.

Los autores señalan las debilidades del estudio, como son su carácter retrospectivo y unicéntrico y que no se tuvieron en cuenta como variables la existencia de fibrilación auricular o si los pacientes se encontraban o no anticoagulados. Finalmente, queda por valorar si estudios posteriores serán capaces de reproducir los resultados hallados con este nuevo nomograma, aGAPSS-IS, y de ser favorables, qué valores de corte deben considerarse en las variables cuantitativas, qué puntuaciones deberían recibir y, en un sistema de puntuación similar al aGAPSS, cuál sería el valor sumatorio a partir del cual se consideraría que un paciente con SAF se encontraría en el grupo de pacientes de riesgo de desarrollo de un ictus isquémico.

LAS MANIFESTACIONES NO INCLUIDAS EN LOS CRITERIOS DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO SE ASOCIAN A TROMBOSIS Y PREECLAMPSIA

Guedon AF, Catano J, Laurent R, Moreuil C, Urbanski G, Deriaz S. *Arthritis Research & Therapy* (2022) 24:33 <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02726-9>

Se trata de un estudio francés retrospectivo multicéntrico en el que se describe la prevalencia y las características de las manifestaciones no incluidas en los criterios de clasificación (manifestaciones no clasificatorias, MNC) del síndrome antifosfolípido (SAF) primario y su importancia en el pronóstico. Se estudiaron 179 pacientes con criterios de Sydney de SAF (primario), de edad media 52 años y predominio de mujeres (63%) y se comparó la recaída en función de la presencia o no de MNC, entre enero 2012 y enero de 2019.

Un 24% (n = 43) de los pacientes presentaban MNC: citopenias inmunes (n = 17; 39.5%), endocarditis de Libman-Sacks (n = 5; 11.6%), nefropatía (n = 4; 9.3%), livedo reticularis (n = 8; 18.6%) y manifestaciones neurológicas (n = 12; 27.9%). En comparación con los pacientes con SAF sin MNC (n = 136), aquellos con estas manifestaciones presentaron una mayor proporción de trombosis arterial (n = 24; 55.8% vs n = 48; 35.3%; p = 0.027) y de preeclampsia (n = 6; 14.3% vs n = 4; 3.1%; p = 0.02). La prevalencia de triple positividad serológica fue también superior (n = 20; 47.6% vs n = 25; 19.8%; p = 0.001), recibieron con mayor frecuencia antiagregantes o anticoagulantes y existió una tendencia a presentar de modo más frecuente un SAF catastrófico (n = 2; 5.1% vs 0; p = 0.074). Por último, en el análisis bivariado presentaron también una mayor proporción de recaídas trombóticas (n = 20; 58.8% vs 33; 33.7%; p = 0.018).

Comentarios

Los pacientes con MNC de SAF podrían asociar un peor pronóstico, por su mayor tasa de trombosis y de preeclampsia, triple positividad serológica de AAF y probabilidad de recaída.

La prevalencia de MNC varía en función de las definiciones de estas, si bien se citan con frecuencia las citopenias inmunes, la livedo reticularis y la disfunción valvular cardíaca.

En el registro europeo de 1000 pacientes con SAF primario se observaron como más frecuentes las siguientes: trombocitopenia (8.7%), livedo reticularis (8.1%), anemia hemolítica autoinmune (4%), engrosamiento/disfunción valvular (4.6%) y la epilepsia (3.2%) (*Ann Rheum Dis.* 2015;74:1011–8). Por otro lado, existe consenso en considerar que la triple positividad de AAF se asocia con una mayor severidad de la clínica obstétrica y trombótica.

Los autores concluyen que las MNC en el SAF primario se asocian a perfiles clínicos y de laboratorio que implican mayor riesgo de recaída y necesidad de tratamientos más intensivos.

Como se ha comentado en otro número de Cuadernos, existe en la actualidad una iniciativa en marcha, internacional y multidisciplinaria, respaldada conjuntamente por el American College of Rheumatology y la European Alliance of Associations for Rheumatology, para desarrollar nuevos criterios de clasificación rigurosos que permitan identificar pacientes con alta probabilidad de presentar un SAF (*Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Oct;73(10):1490-1501. doi: 10.1002/acr.24520), siendo de esperar que esta actualización internacional pueda permitir, mediante la incorporación de nuevos criterios clínicos y de otros autoanticuerpos, una optimización de la estrategia diagnóstica y terapéutica de una entidad clínica tan prevalente en la población general como es el síndrome antifosfolípido.

NEFROLOGÍA



Adoración Martín Gómez ¹

Ana Ávila Bernabéu ²

María del Mar Castilla Castellano ³

¹ Servicio de Nefrología.

Hospital de Poniente. El Ejido Almería

² Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

³ Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga

¿TENEMOS OTRO FÁRMACO PARA EL TRATAMIENTO DE LA NEFRITIS LÚPICA Y NO LO ESTAMOS USANDO?

Fu Q, et al. Ann Rheum Dis 2022;81:1549–1555

Se trata de un estudio realizado por reumatólogos, entre 2010 y 2018 en 7 centros diferentes de China; randomizado, prospectivo, abierto que compara azatioprina vs leflunomida en pacientes con NL III/IV/V que han alcanzado remisión completa o parcial con ciclofosfamida pauta NIHC 6-9 mese. Se trataron durante 36 meses, y la dosis media de prednisona al inicio del mantenimiento fue de 10mg/día. En ese momento, un 99% tenía un FG >60ml/min y un 86 mayor de 90ml/min/1.73m², con una proteinuria media de 0.5g/día, y la presión arterial media fue normal 123/77.

Se estudiaron 215 pacientes (108-107 por rama). No hubo diferencias significativas en la variable resultado principal, tiempo hasta brote renal (16 meses un 16% vs 14 meses un 18%) y tampoco en 16% vs 18%). Tampoco fue diferente el porcentaje de pacientes que alcanzaron remisión completa al final de los 36m (56 vs 54%) ni los que presentaron brote extrarenal, así como los efectos secundarios, que aunque los presentaron en un 56

vs 59%, la mayoría fueron leves (no hubo ninguno grave). En términos de seguridad, 90 pacientes (48/42) continuaban en tratamiento a los 4 años, 37 (22/15) a los 5 años y 19/10/9) a los 6 años, sin incidencias en efectos adversos.

Comentarios

Se trata de un estudio bien diseñado aunque no interviene ningún nefrólogo y es abierto en lugar de doble ciego. Por otro lado, se excluyen aquellas pacientes con insuficiencia renal grave (FG <30ml/min/1.73m²) y no se ha comparado con micofenolato que sabemos es igual o superior a azatioprina en mantenimiento de la NL.

Algo importante que ocurrió también en el ALMS pero no en el MAINTAIN, es que sólo se incluyeron pacientes que habían alcanzado respuesta tras la fase de inducción. En este estudio, todos recibieron el mismo tratamiento de inducción, lo que homogeniza la muestra. La dosis de pred en inducción y quizás también en mantenimiento, es mayor a la que tendemos en la actualidad

Aunque habrá de realizarse este estudio en el resto de la población no asiática, se trata de una alternativa que pudiera tener su lugar en pacientes que no toleraran el micofenolato o la azatioprina por diferentes causas.

RETIRADA DE TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN NEFRITIS LÚPICA. SEGUIMOS ESTUDIANDO...

Jourde-Chiche N, et al. Ann Rheum Dis 2022;81:1420–1427

Estudio prospectivo, randomizado, abierto, multicéntrico en Francia (63% caucásicos) de pacientes con NL III-IV de novo o primer brote (ISN/RPS 2003) tratados con inmunosupresión (ciclofosfamida, microfenolato o azatioprina) entre 2 y 3 años y en remisión durante 12 meses [completa ≤0.2g/día proteinuria, o parcial ≤0.5gr/día ó estable pero considerada como residual, sedimento inactivo y eFG estable o caída no menor del 10% del basal], en tratamiento con Hidroxiclorouina y prednisona máxima ≤10mg/día). Se excluían si eFG <30ml/min/1.73m². Al grupo A se le retiró la inmunosupresión (n=40) y el B continuaba con la misma (n=44).

El estudio fue de no inferioridad para el grupo A. El objetivo primario fue el porcentaje de pacientes con recaída en los primeros 24m, definida como >0.5gr/día o doblar proteinuria, y/o microhematuria y/o incremento del 25%

de la creatinina excluyendo otras causas confirmada con rebiopsia. Objetivo secundario: brote severo renal o extra-renal (necesidad de corticoterapia $\geq 0.5\text{mg/kg/d}$ y/o inmunosupresores).

Recayeron un 12.5% pacientes del grupo A frente al 27.3% del grupo B, pero no alcanzaron significación estadística ($p=0.710$), en un tiempo mediano de 9 meses para ambos (rangos 5-17m A y 7-14m B, $p=0.079$). En severidad, hubo más recaídas (32 vs 12.5%, $p=0.035$) y más tempranas ($p=0.034$) en el grupo A vs B. En el univariante, el SLEDAI, C3, SAF, proteinuria y cifras de leucitos o hemoglobina en el momento de la inclusión en el estudio, se relacionaron con la presencia de brote. No realizaron multivariante.

Comentarios

El estudio se acabó de forma temprana porque no alcanzaron los 200 pacientes que se recomendaron en un principio (alegan que posiblemente por las exigencias de homogeneidad para su inclusión). Esta homogeneidad es, sin embargo, una fortaleza, ya que todos los pacientes habían sido tratados entre 2 y 3 años, disfrutaban de 12 meses mínimo de remisión y el diagnóstico de brote se realizaba con biopsia. Los factores de riesgo asociados, aunque con plausibilidad biológica, no son ajustados.

Es necesaria la realización de un trabajo similar pero con mayor número de muestra, tiempo de seguimiento y rebiopsia en el momento de la inclusión, aunque, como en el estudio de Malvar, es difícil randomizar y retirar el tratamiento a una paciente cuando queda actividad histológica. Aun así, son necesarios análisis multivariantes de calidad y curvas ROC para definir mejor los niveles de los factores de riesgo determinantes para brote renal.

BIOLÓGICOS EN NEFRITIS LÚPICA. HABLAMOS DE SEGURIDAD

Steiger S, Ehreiser L, Anders J and Anders H-J (2022) Front. Immunol. 13:999704. doi: 10.3389/fimmu.2022.999704

Revisión sistemática de las complicaciones infecciosas observadas en Ensayos Clínicos realizados en LES o Nefritis Lúpica (NL) con fármacos biológicos, publicados hasta el 10/05/2022: anifrolumab (TULIP1, TULIP2, MUSE y TULIP-LN), belimumab (LBSL02, BLISS-52, BLISS-76 Study 113750, EMBRACE, BASE y BLISS-LN) y rituximab (EXPLORER, LUNAR, and CALIBRATE). Los fármacos no selectivos, como los esteroides, pueden aumentar el riesgo de todo tipo de infecciones; mientras los más selectivos pueden incrementar las infecciones por patógenos específicos. Analizan 14 estudios. Del ensayo CALIBRATE, sólo se incluyeron datos de pacientes que recibieron rituximab, no se incluyeron los que recibieron terapia combinada con rituximab más belimumab. Se excluyeron estudios en los que la vía de administración no fue intravenosa (ej. belimumab sc).

Las complicaciones infecciosas como herpes zoster, infecciones respiratorias y urinarias, fueron bastante frecuentes en los pacientes que recibieron placebo, especialmente en el ensayo EXPLORER (rituximab), posiblemente por tener mayor duración del LES y más inmunosupresión (esteroides). Las infecciones ocurrieron principalmente durante el primer año del tratamiento del LES. Las razas de los pacientes no fueron homogéneas en los ensayos.

Las complicaciones infecciosas en pacientes que recibieron placebo fueron mayores en NL activa (BLISS-LN y LUNAR/ CALIBRATE) en comparación con los ensayos de NL no activa, independientemente de la duración del ensayo.

En los ensayos EXPLORER y LUNAR los efectos adversos e infecciones fueron mayores en el grupo placebo.

No hubo diferencias en las reacciones adversas graves al comparar las terapias dirigidas frente a placebo en los ensayos sin NL activa. Sin embargo, los pacientes tratados con terapias dirigidas tenían mayor prevalencia de: herpes zoster, nasofaringitis y bronquitis; mientras que no hubo diferencias en las infecciones del tracto respiratorio superior, urinarias y gripe. En los ensayos con NL activa, los eventos adversos graves fueron ligeramente mayores en los tratados con anifrolumab vs placebo y menores en los pacientes tratados con belimumab o rituximab vs placebo. La prevalencia de herpes zoster fue mayor en los pacientes con terapias dirigidas vs placebo y, entre ellas, mayor con anifrolumab y rituximab respecto a belimumab.

Conclusiones de los autores: Las complicaciones infecciosas son frecuentes en el LES y aún más en la NL activa. Factores de riesgo: 1. Mayor duración del LES (agotamiento inmunológico) 2. Hipogammaglobulinemia relacionada con el síndrome nefrótico. 3. Inmunodeficiencia relacionada con enfermedad renal o fármacos, especialmente glucocorticoides. 4. Mecanismos de acción específicos de los fármacos, ej., en el anifrolumab, IFN α 1 afecta específicamente la inmunidad antiviral. 5. Edad (senescencia inmune) 6. Incumplimiento de las medidas preventivas (evitar exposiciones a patógenos, vacunación). La vacunación frente a la varicela zoster, gripe y SARS-COV-2 puede mejorar el perfil de riesgo específico de anifrolumab.

Comentarios

Las complicaciones infecciosas en los diferentes ensayos a los que se refieren los autores fueron bastante heterogéneas. El artículo desta-

ca las infecciones potencialmente prevenibles con vacunas, quizá en relación con la nueva vacuna del Herpes Zóster.

VOCLOSPORINA COMO TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO. RESULTADOS A 3 AÑOS. EN PRIMICIA RESULTADOS PRELIMINARES DEL AURORA 2

Parikh sv, Arriens C, Hodge L et al. ES-VOC-2200152. ASN Kidney Week 2022, Noviembre 3-6, Orlando, Florida.

Saxena R, Collins C, Birardi V et al. ASN Kidney Week 2022, Noviembre 3-6, Orlando, Florida

Saxena A, aster D, Almaani S et al. ACR Convergence 2022, November 10-14, Philadelphia, Pennsylvania.

La continuación del AURORA 1 continuó a doble ciego con 216/357 pacientes (60.5%) durante 2 años más en los que se trató con 2g/d de mofetil micofenolato + prednisona <5mg/d + voclosporina (n=116)/placebo (n=100). La variable resultado principal fue de seguridad y secundaria de eficacia. Finalizaron el estudio 186 pacientes (101 vocosporina).

En términos de seguridad, no hubo diferencias en insuficiencia renal aguda (0% en ambos brazos), hiperglucemia, temblor, infecciones ni neoplasias. Con respecto a la HTA, el 20% que se presentó en el grupo de tratamiento en el primer año se redujo considerablemente a 5.5 y 2.6%, sin diferencias entre grupos. Con respecto al descenso del FGe objetivado en un 19% en el grupo terapéutico en el AURORA 1, mejoró a un 8.6% y 4% en el segundo y tercer año, y en el grupo placebo de un 6% a un 3 y 2.4%, pendiente de confirmar si hubo diferencias entre ambos grupos. En términos de mínimos cuadrados, la caída del FGe es inapreciable en el grupo de voclosporina fue de -0.2ml/min/1.73 y de -5.4 en el control.

En términos de eficacia, definen una variable compuesta de finida por respuesta adecuada (PRU≤0.7mg/mg) y sin recaída (PRU> 1mg/g). Alcanzan esa variable un 66% del grupo terapéutico vs 54% del control (p=0.045). No se objetivó aumento de proteinuria tras la suspensión del fármaco a las 4semanas.

En el análisis de los subgrupos del tiempo para alcanzar remisión completa, no hubo significación para la clase V pura (n=31) pero sí para la clase V mixta (n=49), a favor del fármaco (3.7 vs 18 meses, p<0.0001), sin diferencias en seguridad.

En el subgrupo de pacientes con FGe entre 45-60ml/min/1.73m² (n=27 a los 2 años y 23 a los 3 años), no hubo significancia en el cambio de proteinuria con respecto al basal pero tampoco en efectos secundarios, manteniéndose estable el FGe.

Comentarios

Voclosporina parece segura a largo plazo en pacientes con NL que fue su variable resultado principal. Con respecto a la eficacia, arroja también buenos resultados pero pendiente de conocer la variable brote de forma independiente y, sobre todo para observar la recaída de la proteinuria tras la suspensión del fármaco, 4 semanas parecen aún insuficientes. Con respecto al análisis de los subgrupos, como es conocido, se ha de interpretar con precaución. A tener en cuenta el menor número de pacientes que finalizaron el estudio, la dosis de voclosporina que fue la misma en inducción y mantenimiento, 6 comprimidos diarios, y que la mayoría de los pacientes del AURORA 1 (70%) llevaban más de 6 meses de diagnóstico de la nefritis, con una media de más de 5.4 años. Estamos pendientes de la publicación completa de los resultados, con los datos basales al inicio del AURORA 2 y un estudio más profundo de los datos que parece llegará próximamente.

PLAQUETAS. UN VIEJO FACTOR PRONOSTICO RESCATADO EN NEFRITIS LÚPICA

Rodríguez-Almaraz et al. European Journal of Medical Research (2023) 28:19.

Estudio retrospectivo realizado por reumatólogos y nefrólogos en España. 73 pacientes (70% caucásicos) con NL III, IV, V, valores basales de proteinuria 3.5+/- 3.45, eGFR 84+/-5, IA 4.5+/-8, IC 1.3+/-1.6 (fibrosis intersticial 38%, atrofia tubular 33%), SLEDAI 10+/-8, un 75% síntomas extrarrenales y 11% trombopenia <50.000. Como variable resultado principal, definen pobre pronóstico renal a los 6m a aquellos pacientes que no respondieron al tratamiento, brotaron ó progresaron a enfermedad renal crónica. En varios modelos multivariantes, queda sólo la trombocitopenia <50.000 y la fibrosis intersticial.

Comentarios

La trombopenia es un factor de mal pronóstico de mortalidad en muchas patologías, entre ellas, en pacientes con NL que precisan ingreso en UCI (Clin Exp Rheumatol 2022 Mar;40). Pero ¿es la misma trombopenia (el mismo mecanismo patogénico) la (el) que predice la mortalidad en pacientes con NL críticos de pacientes con NL que la que predice la respuesta renal en los no críticos? En la discusión, informan sobre la no relación de esta trombopenia con lesiones de microangiopatía trombótica pero no se nombra la posible relación con anticuerpos antifosfolípidos (AL, anticardiolipina y antiB2 glicoproteína, presentes en el 20/29/7% de los pacientes), sí nombran la relación entre la trombopenia y los síntomas extrarrenales. También, para poder comparar con resto de estudios al respecto, sería interesante la realización del índice plaquetas/leucocitos (P/L), en los que los datos no son robustos, pero aquellos que encuentran significación lo hacen con un mayor índice de P/L o P/N en pacientes con NL activa. También en ese sen-

tido, el índice Neutrófilos/Linfocitos tiene mayor robustez en LES y NL que el índice Plaquetas/Linfocitos. En el estudio ALMS no se tuvo en cuenta las plaquetas como factor predictor de respuesta a los 6m, si bien sólo un 3.24% tenían trombopenia frente al 11% de este estudio. A tener en cuenta que el cut off establecido en este estudio es una trombopenia basal de $<50.000\text{plaq/mm}^3$.

SEGUIMOS CON CONTROVERSIAS SOBRE LA HEMATURIA COMO MARCADOR DE ACTIVIDAD EN EL SEGUIMIENTO DE LAS VASCULITIS ANCA

Benichou N, Charles P, Terrier B, et al. *Kidney International* (2023), doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.02.029>.

La proteinuria y la hematuria son biomarcadores de afectación renal en el diagnóstico de las vasculitis ANCA. El estudio se realizó para evaluar el valor pronóstico que tiene la persistencia de proteinuria y hematuria tras el tratamiento de inducción. Se trata de un análisis post-hoc de cinco ensayos clíni-

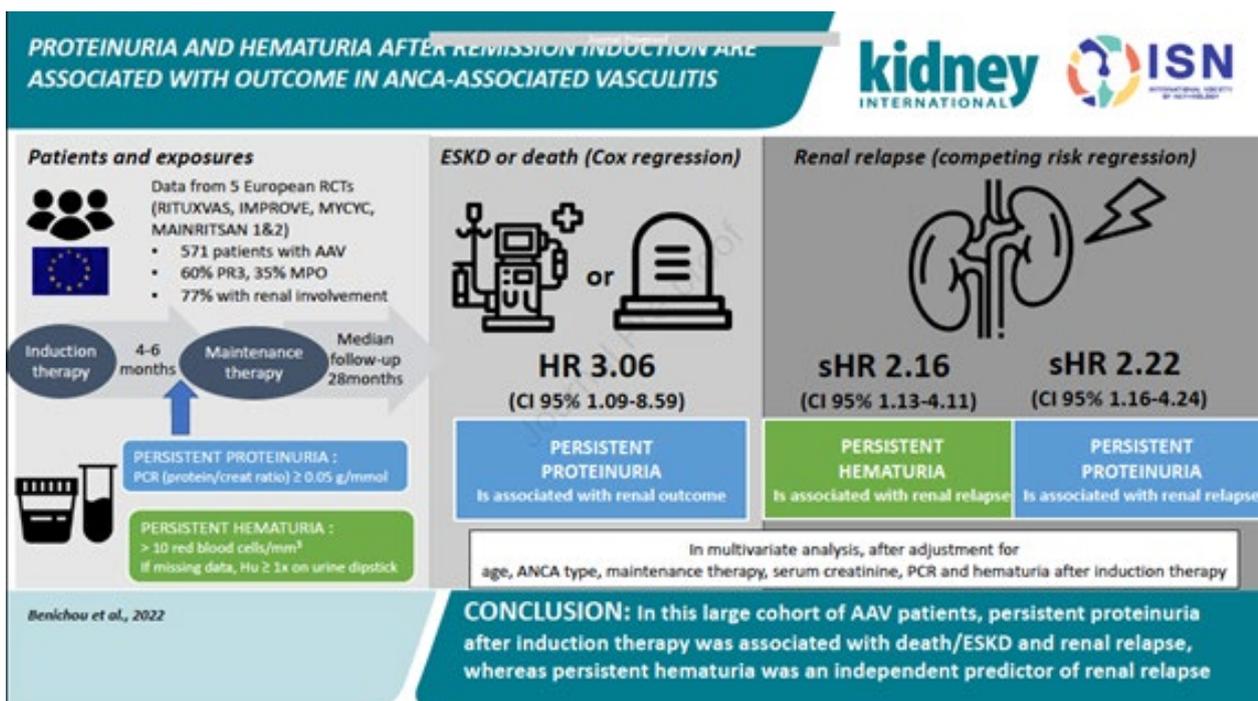
cos aleatorizados europeos sobre Vasculitis ANCA publicados entre 2010 y 2019 (MAINRITSAN, MAINRITSAN2, RITUXVAS, MYCYC, IMPROVE). Incluyó a 571 participantes (77 % afectación renal). La relación proteína/creatinina en orina y la hematuria al final del tratamiento de inducción se correlacionó con la variable resultado combinada de muerte y/o enfermedad renal crónica estadio 4-5, y con las recaídas.

Población del estudio: 59% hombres, mediana de edad 60 años, PR3 el 60%, MPO el 35%. Se utilizó ciclofosfamida para la inducción en el 75% (63% iv, 12% oral), rituximab en el 15%, MMF en el 15%. Como mantenimiento, rituximab 37% y azatioprina 46%. Tras la inducción tenían persistencia de hematuria el 30% y proteinuria $\geq 0,05\text{ g/mmol}$ el 34%. Tras una mediana de seguimiento de 28 meses (18-42), la variable resultado compuesta (muerte/ERC G4-5) ocurrió en el 5% de los pacientes (2,3%/2,8%). El 34.3% de los pacientes tuvo recaídas, 7.4% renales. Una proteinuria $\geq 0.05\text{ g/mmol}$ al final de la inducción se asoció con mayor riesgo de muerte/insuficiencia renal y recaída, ajustada por edad, creatinina y hematuria, entre otros. La hema-

turia se asoció con recaída a nivel renal, pero no con recaída en otro órgano, ni con muerte/insuficiencia renal. La persistencia de ANCA y la afectación respiratoria, previamente descritas como factor de riesgo de recaídas, no se asoció con recaídas en el análisis multivariante.

Comentarios

En el trabajo actual, la hematuria sí se relaciona con recidiva renal. En mayo de 2022, comentamos otro trabajo en esta misma revista, en el que la hematuria de 57 pacientes no se relacionaba con la actividad histológica de las rebiopsias realizadas al final de la inducción. Resulta algo contradictorio que la hematuria no se relacione con actividad en la rebiopsia, pero sí con recidiva renal (pacientes y estudios diferentes, sin embargo). Sigue la controversia en publicaciones y foros con respecto al valor de la hematuria como marcador en el seguimiento de las Vasculitis y en el Lupus. Llama la atención también la gran prevalencia de pacientes PR3, más frecuentemente recidivantes; a tener en cuenta que los pacientes analizados vienen de ensayos clínicos del grupo Francés y Sociedad Europea de Vasculitis.



INFECCIONES Y AUTOINMUNIDAD



Javier de la Hera Fernández¹

Leopoldo Muñoz Medina²

¹ Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

² Servicio de Enfermedades Infecciosas.

Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada

INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN VASCULITIS ANCA: DESDE JAPÓN A ESPAÑA

Barroso S, Rodríguez JA, Álvarez A et al. *Med Clin (Barc)*. 2023 Mar 10; 160(5):199-202. DOI: 10.1016/j.medcli.2022.07.009

Harada M, Iwabuchi R, Yamaguchi A et al. *J Clin Med*. 2023 Jan 2;12(1):351. DOI:10.3390/jcm12010351.

En los citados artículos se analizan 2 series retrospectivas de pacientes diagnosticados de vasculitis asociada a ANCA (VAA) con afectación renal, una de pacientes españoles y otra Japonesa, con el fin de determinar la incidencia de la infección por Citomegalovirus (CMV) y los diferentes determinantes que pueden conllevar al desarrollo de la misma.

En la serie Española se estudiaron un total de 44 casos de los cuales 11 (25%) desarrollaron enfermedad por CMV. La enfermedad se diagnosticó a los 6 meses del inicio del tratamiento inmunosupresor siendo la clínica respiratoria (6) la principal forma de presentación, seguida de la digestiva (4) y hematológica (1) en último lugar. En el momento del diagnóstico el recuento de linfocitos totales fue de 200/mm³ de mediana. La edad y la hipoalbuminemia fueron determinantes estadísticamente significativos del desarrollo de infección por CMV. Importante destacar una mortalidad del 30,8% en los pacientes infectados.

En la serie Japonesa se analizan 35 casos. 15 pacientes desarrollaron viremia por CMV y 5 de ellos infección por CMV (14,2%): afectación hematológica (3), colitis (1) y neumonitis (1).

Comentar que en esta serie se utiliza la antigenemia de CMV como método de detección inicial de posible infección por CMV, para posteriormente, si es positiva realizar PCR en sangre (no incluida en el seguro médico japonés).

La infección por CMV fue definida por fiebre, presencia de daño pulmonar, hepático, digestivo y/o hematológico secundario a CMV sin definir exactamente el número de copias en sangre periférica y si además se realizó PCR en las diferentes muestras de tejidos.

Continuando con la serie Japonesa, las proteínas totales (<5.5 g/dL), las cifras de hemoglobina (<9.0 g/dL), el recuento plaquetario (<14.6×10⁴/μL) y la cifra de linfocitos totales (<750/μL) se asociaron significativamente al desarrollo de viremia por CMV, que es el mayor predictor de desarrollo de infección por CMV.

En la mayoría de las series, dada la edad de los casos, prácticamente el 100% de los pacientes tiene serologías positivas para infección previa por CMV (IgG-CMV +); por lo tanto, prácticamente todos los pacientes están en riesgo de desarrollar viremia por CMV y/o una posterior infección. Los autores comentan cómo las VAA son el

tercer escenario predisponente en frecuencia para desarrollar una infección por CMV.

Los autores revisan la bibliografía donde se identifican en diferentes series otros predictores de infección por CMV: la candidiasis oral, cifras elevadas de creatinina, uso de ciclosporina, formas de presentación graves (BVAS elevado, mayor elevación de PCR), mayor asociación en Granulomatosis con Poliangeítis y con dosis elevadas/acumuladas de glucocorticoides.

En series de mayor tamaño el porcentaje de infección por CMV varía entre el 11,7 y 13,8% de los pacientes con VAA sometidos al tratamiento de inducción muy parecido al de la serie Japonesa.

El uso de otros tratamientos IS como Ciclofosfamida o Rituximab (RTX) en estos estudios no se relacionaba con mayor riesgo, sin embargo el número de pacientes analizado en la comparativa es bajo. Ésto sí sucede en series de mayor tamaño, como son las hematológicas de Linfomas, donde el uso de RTX aumenta el riesgo de forma significativa.

El momento en el que realizar la detección de viremia también es muy interesante. Los resultados positivos se obtuvieron al día 23,5 de media desde el inicio del tratamiento de inducción.

En la serie Japonesa, de todos los pacientes con viremia a 5 se les redujo la dosis de GC, 7 pacientes recibieron antivirales (Ganciclo-

vir o Valganciclovir) y otros 5 pacientes no recibieron tratamiento alguno; no hubo ninguna muerte asociada a la infección por CMV. Todos los tratamientos antivirales se establecieron según las guías de pacientes sometidos a trasplante renal.

Comentarios

Es llamativa la mayor proporción de pacientes infectados en la serie española con respecto a la bibliografía general pero sobre todo la mayor mortalidad (30% frente a 0% en varias series). La diferencia es que el estudio español describe lo sucedido con un grupo de pacientes en los que no se hizo una búsqueda dirigida o precoz de la infección. Es por ello que los pacientes se diagnostican de forma tardía con una media de 6 meses desde el inicio de la inducción y con una enfermedad avanzada.

En el resto de series se hace una búsqueda selectiva con antigeneamia o PCR en sangre en aquellos pacientes de alto riesgo logrando detectar la infección en fase preclínica o inicial de muy buen pronóstico por lo que reflejan los autores.

El grupo español aboga así a ese cambio de paradigma realizando de forma rutinaria determinaciones de carga viral en sangre para CMV en estos pacientes, incluso la monitorización de la misma durante el período de mayor riesgo. Sobre todo, por lo que hemos aprendido, en pacientes de alta gravedad al diagnóstico, de mayor edad, con hipoproteinemia/hipoalbuminemia, linfopenia grave, anemia, trombopenia y alta carga de inmunosupresión. El hemograma así parece un sencillo y gran aliado en su sospecha y detección precoz.

A tenor de los resultados además cuál sería el momento ideal para su determinación, pues podría ser una buena opción a partir de la 3ª semana del inicio del tratamiento de inducción. Siendo la detección de viremia el principal determinante del desarrollo de una infección posterior. Logrando realizar un tra-

tamiento preventivo precoz y/o un ajuste adecuado del tratamiento IS para evitar el desarrollo de complicaciones posteriores.

Las diferentes sociedades no hacen ninguna recomendación al respecto a pesar de la importancia del problema y alta mortalidad si no hay una intervención precoz. Son escasos los trabajos que describen la incidencia en la práctica clínica habitual y, sobre todo, cómo manejar los posibles supuestos teniendo que dirigirnos principalmente a las guías de tratamiento de neoplasias hematológicas y trasplantes. Las recomendaciones EULAR del 2022 sobre el screening, profilaxis y tratamiento de las diferentes infecciones crónicas y oportunistas en los pacientes con EAS no hacen ninguna recomendación al respecto dada la escasa evidencia; únicamente citan un estudio retrospectivo (*Lim et al. Infect Dis (Lond). 2019 Oct;51(10):745-752*) donde identifican los pacientes con VAA en mayor riesgo de desarrollar una enfermedad invasiva por CMV y a los que establecer un tratamiento profiláctico o bien una vigilancia estrecha con tratamiento preventivo precoz (establecen una DNAemia significativa en >1000copias/ml). En estos pacientes se reduce el riesgo de infección por CMV pero con una tasa nada desdeñable de efectos adversos secundario a al tratamiento hasta en el 40% de los pacientes.

Así, por tanto, está claro que necesitamos una intervención precoz tanto en el proceso diagnóstico como terapéutico, en un número muy seleccionado de pacientes pues esto parece cambiar claramente el pronóstico; si bien, no tenemos respuesta todavía para el tipo de intervención terapéutica si optar por un tratamiento profiláctico o una vigilancia estrecha con tratamiento preventivo precoz en los casos con viremia positiva sin claros datos de infección y a partir de qué cifras de PCR realizar dicha intervención.

A VUELTAS CON EL TRATAMIENTO DE BACTERIURIA ASINTOMÁTICA EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS...

López-Vargas JR, Barbosa-Cobos RE, Maya-Piña LV, et al. *Lupus*. 2022 Apr;31(4):457-462. doi: 10.1177/09612033221083272. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35259997.

La persistencia de la bacteriuria asintomática (BAS) ha sido identificada como un desencadenante ambiental de brote de LES así como causa de infección clínica, con el consiguiente planteamiento de nuevo sobre su tratamiento.

Por ello en este estudio transversal realizado en una cohorte de pacientes con nefritis lúpica se plantea recoger datos de pacientes durante la terapia de inducción con ciclofosfamida en altas dosis.

El trabajo parte de la premisa por una parte del abordaje necesario de la infección en pacientes con LES y su trascendencia en morbimortalidad y las recomendaciones generales sobre la interpretación de la BAS en paciente inmunosuprimidos. Hace mención por una parte a la diferencia en cuanto a los distintos tipos de enfermedades con algún grado de inmunodeficiencia y de los diferentes tratamientos inmunosupresores, no pudiéndose generalizar todos ellos en un grupo único. Y por otra parte plantea también que se ha reconocido la BAS persistente como desencadenante ambiental de brotes de LES. Añadiendo como colofón inevitable la reflexión sobre la necesidad actual de la optimización del uso de la terapia antibiótica para evitar la aparición de multiresistencia y complicaciones secundarias al mal uso de antibióticos.

En esta situación revisan lo acontecido con 37 pacientes de dicha cohorte entre los años 2018-2020 y en el contexto del tratamiento de inducción de nefritis lúpica. Se excluyeron aquellos que pudieran aportar sesgos confundentes.

Se estableció un protocolo de detección de BAS, previo al tratamiento de inducción con ciclofosfamida. Casi el 50% tuvieron al menos un evento de BAS, más frecuente de lo descrito en paciente con anomalías funcionales o anatómicas. Se diferenciaron dos grupos y uno de ellos se trata con Antibiótico de forma estándar y el otro no, revisando la evolución posterior de ambos grupos. Curiosamente el único episodio grave de infección acontece en el grupo tratado con antibiótico.

Los autores describen las limitaciones del estudio, fundamentalmente la pequeña muestra, que prácticamente lo hace un estudio piloto.

Finalmente comunican que en su estudio no encuentran relación estadística de la BAS con desarrollo de infección o brote de actividad de la enfermedad.

Comentarios

Es interesante cualquier trabajo que aporte una reflexión sobre el uso que se realiza del antibiótico en esta era de preocupación por al multiresistencia y la escasez de recursos antibióticos nuevos.

Está claro que no pueden sacarse conclusiones definitivas con este trabajo, pero anima a:

- por una parte, a continuar con trabajos que clarifiquen la presencia de infecciones en el contexto de inmunosupresión intentando individualizar cada

evento concreto (cada enfermedad sujeta a inmunodeficiencia, y cada tratamiento inmunosupresor tiene sus características propias) de cara a ofrecer la mejor actuación a los pacientes afectados, y

- por otro lado, llamar de nuevo la atención a la necesidad de no establecer tratamientos antibióticos innecesarios en el contexto global en el que vivimos de desarrollo de infecciones oportunistas y nosocomiales y de multiresistencias con el mal uso de tratamientos antibióticos inadecuados.

Estaremos pendientes de trabajos similares con mayor número de pacientes y más peso en las decisiones clínicas diarias.

ESCLERODERMIA



Raquel Ríos Fernández¹

Marta García Morales¹

Norberto Ortego Centeno²

¹Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.Hospital San Cecilio. Granada.

²Departamento de Medicina. Universidad de Granada.

¿INFLUYE EL EMBARAZO EN LA PROGRESIÓN DE LA ESCLERODERMIA?

Siobhan Deshauer , Mats Junek , Murray Baron, et al. J Scleroderma Relat Disord 2023; 8:27-30

Los estudios publicados hasta ahora están enfocados a la actividad de la esclerodermia durante el embarazo y el primer año post-parto. Sin embargo, no se conoce mucho sobre el efecto del embarazo en la actividad de la enfermedad más allá del postparto. Los cambios fisiológicos del embarazo podrían exacerbar

la afectación de órganos internos como la hipertensión pulmonar, la insuficiencia cardíaca, las arritmias ventriculares o el reflujo gastroesofágico. En este estudio se tiene la intención de cubrir esta fase de desconocimiento usando la base de datos Canadian Scleroderma Research Group para ver la progresión de la esclerodermia después de un periodo prolongado tras el parto comparándolas con mujeres nulíparas. Las mujeres se incluyeron en el análisis si tenían más de 18 años, eran nulíparas en el momento del diagnóstico o habían tenido al menos un

embarazo después del diagnóstico de ES. Se excluyeron aquellas que tenían afectación cardíaca, pulmonar o renal ya establecida.

Ciento noventa y ocho mujeres reunían los criterios de inclusión, 153 nulíparas y 45 con un embarazo tras el diagnóstico. El seguimiento fue de 1 a 10 años con una media de 2.97+2.94 años. Las mujeres nulíparas fueron diagnosticadas de esclerodermia a una edad mayor (38.7 vs 22.6 años; p<0.001), tenían una menor duración de la enfermedad (9.6 vs 21.9 años; p<0.001) y más artritis de base (41 vs 22; p=0.009).

Había una tendencia a tener más RNA polimerasa II positivos en las mujeres nulíparas (16 vs 1; $p=0.06$), a pesar de que esto no era estadísticamente significativo. No había diferencias en otros hallazgos incluyendo el subtipo de ES y los anticuerpos anti-topoisomerasa.

En la cohorte de las embarazadas, la edad media de la concepción era de 29.5 años. Las mujeres tenían un número medio de embarazos de 2.1 ± 1.1 , 1.6 ± 0.9 de nacidos vivos, 0.4 ± 0.9 de pérdidas fetales y 0.1 ± 0.4 abortos terapéuticos.

No se encontró que el embarazo afectara a los marcadores de la progresión de la enfermedad, incluyendo la capacidad vital forzada ($p=0.90$), DLCO ($p=0.62$), presión sistólica del ventrículo derecho ($p=0.31$), el filtrado glomerular ($p=0.43$), la escala de actividad de la enfermedad ($p=0.69$) y la escala de la gravedad ($p=0.75$).

El embarazo no parecía influir en las manifestaciones de los órganos internos de la ES sobre un periodo de postparto prolongado. En esta cohorte no se observa un incremento de la prevalencia de la enfermedad renal, hipertensión pulmonar o enfermedad pulmonar intersticial comparado con las mujeres nulíparas. Cuando se comparan las dos cohortes, la cohorte nulípara tenía una menor prevalencia de artritis en el postparto (28%), comparado con la cohorte de embarazo (49%). El grado de artritis inflamatoria en la cohorte nulípara era también más baja que en la cohorte general de esclerodermia 31%-61%. Aunque la prevalencia vista en las mujeres nulíparas puede ser por una cohorte pequeña, también se puede deber a la ruptura de la tolerancia inmune durante el embarazo.

La positividad de los antitopoisomerasa se ha identificado como un posible factor de riesgo para la progresión de la enfermedad tras

el parto en el estudio IMPRESS, estudio prospectivo de un año tras el parto. Las mujeres nulíparas del presente estudio tienen una ligera mayor prevalencia de la positividad de antitopoisomerasa que el grupo de las embarazadas (13% en la cohorte de embarazo, 18% en las nulíparas, $p=0.387$) pero la prevalencia de la positividad del antitopoisomerasa es notablemente más baja que la prevalencia del 54% publicada en el estudio IMPRESS. Si este anticuerpo es un marcador de riesgo, probablemente este estudio no tenga la suficiente fuerza para detectar diferencias entre los grupos. Esto puede haber sido factor predisponente para la progresión de la afectación visceral de los órganos internos en el estudio IMPRESS, que no ha sido visto en el presente estudio.

Comentarios

Ese estudio tiene algunas limitaciones. La cohorte de embarazo es relativamente pequeña, y sólo una pequeña proporción de mujeres tenía 10 años de seguimiento. Hay un sesgo de supervivencia porque las mujeres con menos gravedad de la enfermedad son las que se quedan embarazadas comparadas con las que tienen una afectación extensa. También las mujeres en la cohorte de embarazo tienen una duración marcadamente larga de la enfermedad comparada con las nulíparas, cayendo en la posibilidad de que las mujeres con peor pronóstico durante el embarazo o peor supervivencia no entraran en la base de datos. Tampoco especifican la fecha de los embarazos en la base de datos, perdiéndose información en el postparto inmediato.

A pesar de todo ello se puede decir que durante el seguimiento del periodo postparto durante 10 años, no se afecta la función renal, respiratoria o a la función global en la esclerodermia.

EL ACOPLAMIENTO VENTRÍCULO DERECHO/ ARTERIA PULMONAR (COCIENTE TAPSE/PAPS) ES UN BUEN PREDICTOR DE MORTALIDAD Y DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA

Amalia Colalillo a, Anna-Maria Hoffmann-Vold b, Chiara Pellicano, et al. *Autoimmun Rev.* 2023 Apr;22(4):103290. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103290. Epub 2023 Feb 4.

La hipertensión pulmonar (HP) sigue siendo responsable de una importante morbilidad y mortalidad en los pacientes con ES. El diagnóstico precoz es un reto y no hay una prueba óptima que lo consiga. El acoplamiento ventrículo derecho/arteria pulmonar (VD-AP) describe la adaptación del VD a la postcarga. Cuando se desarrolla una HP se produce una sobrecarga del VD que altera el acoplamiento VD/AP. Una PAPS >36 mmHg es predictor de mayor mortalidad en ES (EUSTAR). El cociente TAPSE/PAPS <0.31 se relaciona con un peor pronóstico. En las nuevas guías de HP de 2022 el cociente TAPSE/PAPS se ha incluido como parámetro predictor de mortalidad en 1 año. En el caso de la ES hay pocos datos.

Se trata de un estudio de corte retrospectivo realizado en la cohorte EUSTAR cuyo objetivo principal fue analizar el valor predictivo del acoplamiento VD-AP respecto al diagnóstico de HP mediante el análisis del cociente TAPSE/PAPS. Un objetivo secundario fue valorar el papel pronóstico del cociente TAPSE/PAPS como predictor de mortalidad, de todas las causas, en la cohorte EUSTAR.

Se incluyeron los pacientes de la cohorte EUSTAR que tenían una PAPm >20 mmHg y al menos un registro del cociente TAPSE/PAPS en los 12 ± 3 meses previos a la

práctica del cateterismo cardiaco. Una PAPs >36 mmHg se consideró elevado. Un cociente TAPSE/PAPs $\leq 0,55$ se consideró diagnóstico de HP de acuerdo con las guías de HP de 2022. Un cociente $\leq 0,32$ se consideró predictor de riesgo moderado-alto de mortalidad y un cociente $< 0,19$ de riesgo de mortalidad elevado.

Cumplieron las condiciones exigidas 2555 pacientes. Se perdieron del seguimiento 107 casos. (4,2%). Fallecieron 116 (4,7%) en un tiempo de seguimiento $24,6 \pm 21,5$ meses. El cociente TAPSE/PAPs $< 0,55$ mm/mmHg [OR 0,251 (95% IC 0,084–0,753), $p < 0,05$] y la ratio FVC/DLCO [OR 2.568 (95% CI 1.227–5.375), $p < 0,05$] se asociaron significativamente con el

diagnóstico de HP. En el análisis de regresión logística con parámetros ecocardiográficos 12 ± 3 meses antes del CCD, una ratio TAPSE/sPAP $< 0,55$ mm/mmHg [OR 0,265 (95% CI 0,102–0,685), $p < 0,01$] y el cociente FVC/DLCO [OR 2,529 (95% CI 1,358–4,711), $p < 0,01$] se asociaron con el diagnóstico de HP. En el análisis multivariante de regresión de Cox, un cociente TAPSE/sPAP $\leq 0,32$ mm/mmHg [HR 0,310 (0,164–0,585), $p < 0,001$] fue el mayor predictor de muerte de cualquier causa.

Los autores concluyen que la ratio TAPSE/PAPs se debería incluir en el algoritmo de cribado de HP en pacientes con ES ya que una ratio $< 0,55$ mm/mmHg se asocia de forma significativa e independiente

con la presencia de HP y un TAPSE/PAPs $\leq 0,32$ mm/mmHg es un predictor de mortalidad por cualquier causa.

No había datos suficientes para poder comparar con DETECT.

Comentarios

Un trabajo muy interesante el que nos presentan los autores. Está claro que el acoplamiento ventrículo derecho/arteria pulmonar es un predictor de mortalidad en HP primaria y debe serlo también en pacientes con ES. A los autores les faltó poder comparar con el DETECT por falta de datos, pero está claro que debe ser el próximo estudio. Mientras tanto será interesante incorporar este cociente a la valoración de nuestros pacientes.

EMBARAZO Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Milagros Cruz Martínez

Ma Carmen Jiménez Hernández

Servicio de Ginecología y Obstetricia.

Hospital Universitario San Cecilio. Granada

¿APORTA BENEFICIOS LA HIDROXICLOROQUINA EN LA PREVENCIÓN DE LA PREECLAMPSIA EN LAS GESTANTES CON LUPUS? ¿QUÉ HAY DE NUEVO EN EL INICIO DE 2023?

Milagros Cruz Martínez, Ma Carmen Jiménez Hernández. F.E.A de Obstetricia-Ginecología. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada

La preeclampsia (PE) es un trastorno progresivo multisistémico caracterizado por la aparición reciente de hipertensión y proteinuria, o hipertensión y disfunción significativa de órganos diana con o sin proteinuria en la última mitad del embarazo o posparto.

La PE continúa siendo una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal, afecta alrededor del 5% de las embarazadas.

Actualmente, está indicado realizar cribado del preeclampsia entre la semana 11-14 de gestación, basados en datos clínicos (edad materna, paridad, peso, talla, raza, historia familiar o personal de PE, tipo de concepción, antecedente de hipertensión crónica, diabetes pregestacional, LES o síndrome fosfolipídico), medida de presión arterial, marcadores angiogénicos y estudio doppler de las arterias uterinas.

El cribado combinado será resultado de las medidas de estos cuatro parámetros y se iniciará la toma de ácido acetil-salicílico (AAS) a dosis de 150 mg/noche en las gestantes cuyo cribado resulte de alto riesgo de preeclampsia para así reducir esta posibilidad.

Las gestantes con lupus constituyen un grupo de riesgo tanto para la preeclampsia (puede presentarse hasta en el 25%) como para la hipertensión gestacional, por lo que es importante conocer medidas que eviten o disminuyan la aparición de estas patologías.

La Hidroxicloroquina (HCQ) se utiliza en el tratamiento de diferentes enfermedades, entre ellas el lupus eritematoso (SLE) y síndrome antifosfolípido (SAF).

La HCQ, como el AAS, tiene propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y reductoras del estrés oxidativo, por lo que también podría influir en la prevención del desarrollo de preeclampsia durante la gestación, aunque hasta el momento, no existen estudios controlados aleatorizados sobre HCQ y prevención de la preeclampsia; su efecto sobre esta patología sigue sin estar claramente establecido.

Por ello, vamos a analizar los resultados de los recientes estudios publicados (2023) sobre este tema para establecer si aportan alguna novedad.

Preeclampsia in women with lupus – Influence of aspirin and hydroxychloroquine on pregnancy outcome. Phillips J, Nathan E, Graham D. Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health 31 (2023) 14–16.

<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2022.11.006>

Este estudio analiza 95 gestaciones de mujeres con lupus y sus resultados maternos y neonatales, según la utilización de HCQ y de AAS a dosis de 100-150mg/día iniciado antes de la semana de gestación 16.

La utilización de HCQ se asoció con un riesgo significativamente menor de preeclampsia (11,8% frente a 25% en el grupo que no tomó HCQ, con OR ajustada 0,16, IC 95 % 0,04–0,64), ajustado por el uso de aspirina, el IMC, nefritis lúpica, brote de lupus en el embarazo y presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

Sin embargo, el uso de AAS antes de las 16 semanas no se asoció con una disminución del riesgo de preeclampsia (17,5%, mientras que en el grupo que no tomó fue de 18,8%), ajustado por IMC, lupus nefritis, brote durante el embarazo y presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

No pudo valorarse la interacción entre HCQ y AAS en los resultados obtenidos.

Benefits of Hydroxychloroquine Combined with Low-Dose Aspirin on Pregnancy Outcomes and Serum Cytokines in Pregnant Women with Systemic Lupus Erythematosus

Zhang N, Zhang HX, Li YW, Li Y. *Drugs in R&D* (2023) 23:35–42. <https://doi.org/10.1007/s40268-022-00408-0>

Esta investigación está basada en 90 gestantes con lupus y divididas en 2 grupos de tratamiento: un grupo se administra HCQ 200mg/día más placebo y otro grupo HCQ 200mg/día más AAS 50 mg/día (HCQ-AAS).

El grupo que tomó HCQ-AAS tuvo una proporción significativamente mayor de embarazos a término y una proporción significativamente menor de hipertensión (2,2%, frente a 17,8% en el grupo de HCQ+placebo, $p=0,030$), de preeclampsia (0% frente a 11,1% en el grupo de HCQ+placebo, $p=0,056$), prematuridad y de pérdida del embarazo

Los recién nacidos en el grupo de HCQ-AAS también tenían pesos al nacer y puntuación del test de Apgar significativamente más altos y una proporción significativamente menor de asfisia neonatal que el grupo HCQ solo.

Hydroxychloroquine significantly decreases the risk of preeclampsia in pregnant women with autoimmune disorders: a systematic review and meta-analysis.

Liu Y, Wei Y, Zhang Y, Yang H. *Clinical Rheumatology*. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06496-2>

Se trata de un metaanálisis que incluye 21 estudios de cohortes y un estudio de casos y controles con un total de 3948 embarazos con trastornos inmunológicos. El tratamiento con HCQ redujo significativamente la incidencia de preeclampsia (OR 0,45, IC 95 % 0,33–0,63, $p=0,000$), de hipertensión gestacional (OR 0,54, 95% CI 0,35–0,84, $p=0,006$) y de parto pretérmino (OR 0,84, IC 95% 0,73–0,96, $p=0,01$) en mujeres embarazadas con trastornos autoinmunes.

Al analizar por grupos, en las mujeres embarazadas con lupus la utilización de HCQ redujo significativamente la incidencia de hipertensión gestacional (OR 0,42, IC 95 % 0,26–0,68, $p=0,001$) y el parto pretérmino (OR 0,63, IC 95% 0,48–0,82, $p=0,001$), más que en otros grupos de enfermedades autoinmunes.

No hubo diferencias significativas en otros resultados, incluidos diabetes gestacional, síndrome HELLP, trombosis, aborto espontáneo, pérdida fetal, feto pequeño para la edad gestacional (PEG), bajo peso al nacer, muerte fetal, APGAR < 7 y malformación congénita.

Effect of Hydroxychloroquine on Lupus Activity, Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction in Pregnant Women with Systemic Lupus Erythematosus and/or Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis

Hu Z, Gao R, Huang W, Wang H, Qin L. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 485. <https://doi.org/10.3390/jcm12020485>

Se incluyeron un total de 1764 embarazos en el metaanálisis combinado (709 en el grupo de tratamiento con HCQ y 1055 en el grupo de control).

Después del uso adicional de HCQ, el riesgo de alta actividad lúpica disminuyó (RR: 0,74, IC 95%: 0,57-0,97, $p = 0,03$).

Para la preeclampsia, diez estudios de cohortes informaron sobre esta patología, siete estudios de lupus y tres estudios de Síndrome antifosfolípido (SAF)/aPLs. La utilización de HCQ ($n = 519$) frente al grupo control ($n = 600$) redujo la aparición de preeclampsia en un 46%. Esta disminución de la incidencia fue estadísticamente significativa (RR: 0,54, IC 95%: 0,37-0,78, $p = 0,001$).

El análisis de subgrupos mostró que en el subgrupo LES, el riesgo de preeclampsia se redujo en un 49% en el grupo HCQ ($n = 340$) en comparación con el grupo control ($n = 412$), este resultado fue estadísticamente significativo (RR: 0,51, IC 95%: 0,34-0,78, $p = 0,002$), aunque no había heterogeneidad en los grupos estudiados.

Por otro lado, en el subgrupo SAF/aPLs, el riesgo de preeclampsia se redujo en un 34% en el grupo de HCQ ($n = 179$) en comparación con el grupo de control ($n = 188$), pero este resultado no fue estadísticamente significativo (RR: 0,66, IC 95%: 0,29-1,54, $p = 0,34$), tampoco presentaba heterogeneidad en los grupos.

Con respecto al crecimiento intraútero retardado (CIR) la disminución de la incidencia no fue estadísticamente significativa (RR: 0,80, IC 95%: 0,47-1,35, $p = 0,46$), tampoco en el subgrupo LES (RR: 0,74, IC 95%: 0,40-1,36, $p = 0,33$) ni en el subgrupo SAF/aPLs (RR: 1,26, IC 95%: 0,34-4,61, $p = 0,73$).

Conclusiones:

Con los estudios revisados, dos de ellos son metaanálisis, podemos afianzar la utilización de HCQ en las embarazadas con lupus, no solo como tratamiento de esta patología sino también como una medida añadida para la prevención de la preeclampsia, patología que aparece más frecuentemente en gestantes con lupus y que puede

ocasionar un aumento de morbi-mortalidad materna y perinatal, añadida a la propia patología del lupus.

Así podemos concluir que la utilización de HCQ en gestantes con lupus puede ser beneficiosa para prevenir los brotes de lupus, prevenir la preeclampsia, la hipertensión gestacional y el parto pretérmino. Incluso estos efectos aumentan si se añade AAS a la HCQ. El uso de HCQ no parece disminuir la incidencia de CIR, ni afectar a otros resultados maternos y fetales.

Con respecto al SAF, la utilización de HCQ no disminuye la incidencia de preeclampsia, ni de CIR, aunque en uno de los estudios sí parece que disminuye la hipertensión gestacional.

Por todo ello, como prevención de la preeclampsia, además de la utilización de AAS a dosis de 100-150mg/noche en aquellas embarazadas cuyo cribado de riesgo de preeclampsia sea de alto riesgo, en las gestantes con lupus también la utilización de HCQ puede utilizarse como medida añadida preventiva de preeclampsia. Además de los otros beneficios aportados por su utilización.

Sin embargo, para gestantes con SAF, la medida de prevención de la preeclampsia continúa siendo la utilización de AAS en aquellas embarazadas cuyo cribado sea de alto riesgo, aunque generalmente estas gestantes ya toman AAS desde el inicio de la gestación, antes de realizar dicho cribado.

PEDIATRÍA



Marisol Camacho Lovillo

María José Lirola Cruz

Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla.

MANEJO DE LAS MANIFESTACIONES OROFACIALES DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL: RECOMENDACIONES INTERDISCIPLINARIAS BASADAS EN EL CONSENSO

Stoustrup P, Resnick CM, Abramowicz S et al. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(1):4-14.

En este artículo los autores presentan unas recomendaciones para el manejo de las manifestaciones orofaciales de la artritis idiopática juvenil (AIJ) debido a la artritis de la articulaciones temporomandibulares (ATM), desarrolladas a partir de encuestas a los diferentes profesionales implicados (reumatólogos pediátricos, radiólogos, odontopediatras, ortodontistas, cirujanos oral y maxilofaciales), re-

visión sistemática de la literatura, generación de recomendaciones basadas en la evidencia durante 2 reuniones de consenso e interacciones del estudio Delphi con la participación de expertos externos.

Principios generales: La artritis de la ATM es un hallazgo común en pacientes con AIJ y se recomienda una evaluación estandarizada. Los objetivos del tratamiento son proporcionar un diagnóstico adecuado de la artritis y afectación de la ATM, reducir la inflamación, los síntomas y la disfunción relacionados, normalizar el desarrollo y tratar las deformidades dentofaciales. El manejo óptimo requiere un enfoque interdisciplinario y una evaluación longitudinal hasta la edad adulta.

Recomendaciones específicas:

Diagnóstico: La resonancia magnética con contraste es el mejor método para detectar la artritis activa de la ATM. Se debe utilizar la historia del paciente y la evaluación regular y estandarizada de los síntomas orofaciales (a menudo ausentes) para evaluar la afectación de la ATM. El examen clínico estandarizado y a lo largo del tiempo deben usarse para diagnosticar la disfunción relacionada con la artritis de la ATM y la deformidad dentofacial.

Tratamiento de la inflamación activa de la ATM: Se debe considerar el tratamiento sistémico óptimo. Para los pacientes esqueléticamente inmaduros no se recomienda la inyección intraarticular de glucocorticoides como tratamiento de primera línea, usándose con precaución en pacientes con artritis de la ATM refractaria y síntomas orofaciales. No se recomienda la inyección repetida de glucocorticoides.

Tratamiento de la disfunción y los síntomas de la ATM: Las férulas oclusales y/o la fisioterapia pueden ser beneficiosas en pacientes con síntomas orofaciales y/o disfunción de la ATM. La inyección intraarticular de glucocorticoides puede estar indicada en la disfunción de la ATM refractaria y

sintomática inducida por artritis, pero no se recomienda como tratamiento de primera línea en pacientes con esqueleto inmaduro. El lavado intraarticular (sin esteroides) puede ser beneficioso en pacientes en crecimiento y en pacientes esqueléticamente maduros. No se ha informado ningún efecto adicional del lavado con inyección de esteroides.

Tratamiento de la deformidad dentofacial relacionada con la artritis: La ortopedia y la ortodoncia dentofacial pueden mejorar el desarrollo facial, la oclusión y la función en pacientes esqueléticamente inmaduros. La cirugía esquelética puede estar indicada en pacientes esqueléticamente inmaduros y maduros con deformidades dentofaciales y artritis de la ATM inactiva/controlada.

A todo paciente con AIJ se recomienda un adecuado control y cuidado de la cavidad bucal (caries dentales, gingivitis y ulceraciones).

Comentarios

El manejo óptimo de la artritis de la ATM y las manifestaciones asociadas requiere un enfoque interdisciplinario y debe formar parte del control integral de la AIJ. Estas recomendaciones servirán para aumentar la atención sobre esta manifestación común en la AIJ.

BIOLÓGICOS CON O SIN METOTREXATO EN EL TRATAMIENTO DE AIJ POLIARTICULAR: EFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y SUPERVIVENCIA DEL FÁRMACO

Franz Thiele, Ariane Klein Jens Klotsche, Daniel Windschall, et al. *Rheumatology*, 2022, 00, 1–9

Utilizando el registro BIKER (registro alemán prospectivo en marcha desde 2001) se seleccionaron los pacientes con artritis idiopática ju-

venil (AIJ) poliarticular tratados en monoterapia con su primer biológico o con tratamiento combinado biológico/metotrexato (MTX) con el objetivo de evaluar beneficios y posibles riesgos del tratamiento combinado.

Se incluyeron 2148 pacientes, de los cuales 1464 fueron tratados con terapia combinada y 684 en monoterapia. Los biológicos que recibían fueron etanercept (1650), adalimumab (357), tocilizumab (99) y golimumab (42). La actividad basal fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento combinado. La actividad de la enfermedad disminuyó significativamente más en los pacientes en tratamiento combinado frente a la monoterapia, siendo la respuesta ACR 30/50/70/90 al finalizar el seguimiento mayor en el grupo de terapia combinada, aunque solo se alcanzó diferencia significativa en ACR50. Los pacientes con anti TNF se beneficiaron más del tratamiento combinado que los que recibían tocilizumab. La media de supervivencia del tratamiento fue significativamente mayor en los que recibían terapia combinada (3.1 años) frente al grupo de monoterapia (2.7 años). Los pacientes con MTX tuvieron mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales y hepáticos. No hubo diferencia en cuanto a efectos adversos graves en ambos grupos.

En conclusión, añadir MTX al tratamiento con biológicos aumenta su efectividad y no aumenta los efectos adversos, a excepción de aquellos secundarios al MTX.

Comentarios

Información importante extraída del registro BIKER con elevado número de pacientes, a falta de estudios randomizados prospectivos en niños que apoye el uso del tratamiento combinado de biológicos con MTX. Destaca la diferencia entre los anti TNF que se benefician del tratamiento combinado, frente al tocilizumab que según este estudio se podría utilizar en monote-

rapia. Se necesitan estudios que valoren la inmunogenicidad de los anti TNF y arrojen datos objetivos sobre la supervivencia a largo plazo, ya que la mayoría de los

pacientes con AIJ van a necesitar tratamiento biológico prolongado. Aunque la terapia combinada no aumenta los efectos adversos del tratamiento biológico, los efectos

secundarios al tratamiento con MTX podrían influir en la interrupción del tratamiento combinado, si bien esto no se analiza específicamente en este estudio.

INFLAMACIÓN OCULAR



Encarnación Jiménez Rodríguez
Paloma Rivera de Zea
Julia Macías Pérez

Hospital Clínico Universitario
Virgen de la Victoria. Málaga.

ACTUALIZACIÓN DE UVEÍTIS EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

I Tugal-Tutkun. *Curr Opin Rheumatol.* 2023 Jan 1; 35(1): 17-24.

La uveítis es una de las manifestaciones más comunes de la enfermedad de Behçet, con la más alta morbilidad. Este artículo revisa las publicaciones más recientes, focalizándose en el diagnóstico, datos epidemiológicos, estudios de imagen y tratamiento.

En cuanto a los criterios diagnósticos, el grupo SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group), establece en 2021 unos nuevos criterios de clasificación, principalmente para la investigación clínica. El paciente debe cumplir los criterios diagnósticos de la enfermedad de Behçet que establece el ISG (International Study Group), así como una uveítis compatible (anterior, anterior e intermedia, o posterior o panuveítis con vasculitis retiniana y/ o infiltrados retinianos focales). La coroiditis se definió como un hallazgo incompatible en la uveítis de la enfermedad de Behçet. En 2022, Zhong et al comparan los criterios ISG con ICBD

(International Criteria for Behçet Disease) en el diagnóstico de enfermedad de Behçet en pacientes con uveítis, encontrando que los criterios ICBD con puntuaciones mayores o iguales a 4 demostraron una sensibilidad más alta (97,6%), pero una menor especificidad (90,8%), que los criterios ISG (90,0% y 98,8%, respectivamente); con puntuaciones mayores o iguales a 5 en el diagnóstico, los criterios ICBD fueron mejores que los ISG.

Ya que la uveítis en la enfermedad de Behçet diferencia un grupo aparte de pacientes dentro de esta entidad, y que la uveítis puede ser la única manifestación de la enfermedad al inicio, es importante reconocer los hallazgos característicos de la uveítis en la enfermedad de Behçet, para poder establecer un diagnóstico precoz y un adecuado tratamiento. Los signos más relevantes en pacientes con vitritis incluyen la presencia de infiltrados retinianos o sus secuelas, a saber, defectos en la capa de fibras nerviosas de la retina, signos de vasculitis retiniana oclusiva, "leakage" capilar difuso en la angiografía fluoresceínica y ausencia de uveítis anterior granulomatosa o coroiditis.

En cuanto a los datos demográficos y los patrones clínicos, existe mayor predominancia en el sexo masculino, y la forma más frecuente de afectación es la uveítis posterior o panuveítis. La afectación ocular en los pacientes con enfermedad de Behçet está asociada significativamente con el hábito tabáquico.

La angiografía fluoresceínica (AFG) es la prueba de imagen considerada como "gold standard" en la detección precoz y monitorización de la inflamación del segmento posterior, especialmente en períodos de inactividad clínica. El estrechamiento arteriolar y la fuga de colorante severa en el polo posterior se asocian significativamente con un peor pronóstico. El riesgo de mal pronóstico visual es incluso mayor cuando estos hallazgos angiográficos se combinan con una puntuación BOS24 (Behçet's disease ocular attack score) mayor o igual a 6. Otra prueba diagnóstica importante es la tomografía óptica de coherencia (OCT), ya que puede poner de manifiesto algunos signos predictores de mal pronóstico visual, como la disrupción de la zona de elipsoides o la pérdida

del contorno foveal normal durante la inflamación activa. Zarei et al encontraron que el grosor de la capa de fibras nerviosas en OCT tiene una alta correlación con el “leakage” en AFG y podría ser un marcador no invasivo en la monitorización de los pacientes. También la densidad de MLC (“macrophage-like cells”) en la membrana limitante interna, medida con OCT en face podría ser un indicador no invasivo de “leakage” e inflamación retiniana.

Finalmente, en cuanto al tratamiento, destacar que los estudios publicados demuestran mejores resultados cuando los anti-TNF alfa se utilizan como primera línea

de tratamiento o de forma temprana en los pacientes con uveítis refractarias. Además, en un ensayo clínico aleatorizado, el interferón alfa fue superior a la ciclosporina.

Comentarios

Este artículo nos ha parecido de gran interés, ya que recoge los últimos datos publicados respecto a la uveítis en la enfermedad de Behçet. El diagnóstico de esta entidad está basado en hallazgos clínicos, y el oftalmólogo tiene un papel fundamental en el diagnóstico precoz, ya que la uveítis puede asociarse en un alto porcentaje de los pacientes con enfermedad de Behçet, ya sea desde el inicio

o durante el seguimiento de la enfermedad. El avance de los métodos diagnósticos en oftalmología hace posible que cada vez más las pruebas no invasivas puedan ser de utilidad en la monitorización del seguimiento, aunque el gold standard continúa siendo la angiografía fluoresceínica. En cuanto al tratamiento, es muy interesante que ya los diferentes trabajos publicados van demostrando la importancia de tratar uveítis potencialmente graves, como lo es la uveítis en la enfermedad de Behçet, con fármacos como los anti-TNF alfa de forma precoz, optimizando después el tratamiento de forma individualizada en cada paciente.

INMUNOLOGÍA



Laura Cabo Zabala
Esther Carrasco Pardo
Francisco Javier Muñoz Vico

Servicio de Inmunología.
Hospital Torrecárdenas. Almería

LA MICROBIOTA PULMONAR REGULA LA AUTOINMUNIDAD CEREBRAL

Hosang L et al. Nature 603: 138-144 (2022). doi: 10.1038/s41586-022-04427-4

La génesis de las enfermedades autoinmunes del sistema nervioso central (SNC) depende no sólo de condiciones locales sino también de órganos periféricos. Las células T específicas entran en el SNC donde vuelven a encontrar su antígeno específico presentado por las células presentadoras de antígeno locales que liberarán un perfil de citoquinas interferón tipo II (IFN-II) que estimularán la reacción inmunológica que induce daño estructural. Infecciones pulmonares y

tabaco aumentan la probabilidad de padecer esclerosis múltiple y se ha observado que células T activadas autorreactivas frente al SNC migran al pulmón donde se convierten en células efectoras patogénicas y sobreviven como células de memoria a largo plazo. La microbiota pulmonar es particular y contribuye a la regulación de respuestas inmunes locales en diversas enfermedades respiratorias. En este sentido, los autores han planteado la hipótesis de que los procesos autoinmunes del cerebro también pueden ser influidos por esta microbiota regional.

Para ello establecieron un modelo de encefalomiелitis alérgica experimental pulmonar (EAEP) en ratas. Primero instilaron neomicina

intratraqueal diaria, que modifica la microbiota pulmonar sin alterar la celularidad inmune. A continuación se transfirieron por vía intravenosa linfocitos T específicos frente a proteína básica de la mielina (TPBM). Por último se inmunizaron con PBM por vía intratraqueal. En estas ratas se bloqueó el progreso de la EAEP mientras que las ratas control (sin neomicina) desarrollaron una EAEP clásica.

Los autores demostraron que la neomicina no influyó sobre el desarrollo de EAEP, y por tanto, la microbiota pulmonar es esencial para conseguir este efecto. En las ratas tratadas se redujo el número de TPBM en el tejido de SNC, sin cambios en su estado de activación, diferenciación o expresión de

moléculas de adhesión a endotelio, por lo que estas células no influyen en los efectos observados. Además, tanto la EAE inducida por inmunización subcutánea como por transferencia de T efectoras (sin necesidad de inmunización ni activación de células T) mejoraban tras neomicina intratraqueal.

La disbiosis inducida por neomicina influye en la microglía induciendo en ella una respuesta sesgada de IFN-I que subyace a la resistencia contra procesos autoinmunes, mediada típicamente por IFN-II. La minociclina, que interfiere con la activación de microglía, suprime la EAE. Los análisis transcriptómicos mostraron, en las ratas tratadas, activación de genes IFN-I. Además, poli-I:C intratecal induce una firma IFN-I e interfiere con la inducción de EAE. En ellas, además, aumentaron en el lavado broncoalveolar los Bacteroidetes gramnegativos productores de lipopolisacárido (LPS) resistentes a la neomicina. La instilación intra-

traqueal (no gastrointestinal) de LPS o de cepas inactivas de *Prevotella* redujo la intensidad de EAE. La polimixina B, que neutraliza LPS, incrementó la gravedad de la EAE; el LPS atraviesa la barrera hematoencefálica y provoca cambios funcionales en la microglía

Comentarios

Los resultados de este estudio muestran que la alteración en la regulación de la microbiota local pulmonar tiene un efecto importante sobre la generación de procesos autoinmunes del SNC. Un incremento en las bacterias productoras de LPS ajusta el estado de activación de la microglía, ya que el LPS dispararía una respuesta IFN-I que interfiere con el proceso autoinmune en EAE y esclerosis múltiple, mediada por IFN-II.

Hasta ahora, los estudios sobre regulación de funciones inmunes en el SNC por la microbiota se han centrado en el aparato digestivo. Pero la manipulación que es necesario

realizar en el intestino para conseguir reacción microglial es mucho más intensa que en el pulmón. Esto puede deberse a que el pulmón es la superficie corporal más extensa expuesta al contacto con el exterior, la distancia aéreo-sanguínea es mínima (sólo una membrana basal) y los comensales pulmonares llegan a sangre directamente, mientras que las intestinales deben sin pasar por el hígado.

Estos estudios abren la posibilidad de considerar la microbiota como diana terapéutica para la modulación, e incluso la supresión, de la aparición de enfermedades autoinmunes, mediante la utilización de antibióticos o bien de preprobióticos específicos.

Por último, estos estudios muestran el carácter sistémico de todas las enfermedades autoinmunes. Aunque las células efectoras actúen en un órgano como el SNC, su maduración y desarrollo involucra otros órganos aparentemente tan dispares como el pulmón.

ENFERMEDAD RELACIONADA CON IgG4



Cristina Borrachero Garro
Ignacio Martín Suárez

Unidad de Enfermedades Autoinmunes.
Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva

AFECTACIÓN VASCULAR EN LA ENFERMEDAD RELACIONADA CON IGG4

Guy Katz, Sandeep H Hedgire, James R Stone, et al. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 60 (2023) 152184
D. Gianfreda, E. Superchi, F Peyronel et al. *La Revue de médecine interne* 44(2023) 79-84

Sabemos que la enfermedad por IgG4 (IgG4-RD) es una enfermedad inmunológica que cursa con inflamación, fibrosis y formación de nódulos o masas que puede afectar a cualquier órgano o sistema. Las manifestaciones más características son la afectación lacrimal, salivar, pulmonar, pan-

creatitis autoinmune, colangitis esclerosante, nefritis tubulointersticial y fibrosis retroperitoneal.

La afectación vascular en esta enfermedad es también frecuente y contribuye a la mortalidad. La flebitis obliterante es la forma más habitual y característica de esta enfermedad, detectada

de forma microscópica en los órganos afectados. Sin embargo, el compromiso vascular se extiende desde la forma microscópica anteriormente citada hasta la afectación de grandes vasos como la aorta en forma de periaortitis, siendo los vasos de mediano calibre los menos descritos. Por el extenso espectro y cantidad de vasos afectados se lleva a clasificar esta enfermedad como la forma más versátil de vasculitis.

Hemos revisado dos artículos de reciente aparición en 2023 en el que se revisan diversas formas de afectación vascular de la IgG4-RD, la periaortitis como afectación característica de este proceso e inicio de la fibrosis retroperitoneal y la afectación de vasos de mediano calibre como las coronarias.

En el primer artículo, utilizando la cohorte longitudinal de IgG4-RD del Massachusetts General Hospital (una de las mayores del mundo) con 361 pacientes, encuentran 13 pacientes (100% varones con edades entre 46 y 75 años) que tenían afectación coronaria. La predilección por los varones es general en esta enfermedad, pero aumenta en la afectación vascular. La afectación coronaria engloba tanto a coronarias principales como a ramos de menor tamaño (a diferencia de otras formas de vasculitis coronarias en las que sólo se afectan las coronarias principales) y siendo la enfermedad de Kawasaki, la forma de inflamación coronaria más parecida a este proceso. Puede producirse engrosamiento de pared, estenosis, ectasias, aneurismas y afectación pericoronaria, esta última muy rara en otras formas de vasculitis. El diagnóstico se realiza por TAC coronario o cateterismo y con una media de 11 años de retraso desde el diagnóstico de la enfermedad en esta serie, dado el curso lento e indolente que puede tener y la confusión

en ocasiones con la enfermedad aterosclerótica coronaria. Todos los pacientes tenían afectación multisistémica de la enfermedad en el momento del diagnóstico y la afectación entraría dentro de la forma proliferativa de la IgG4-RD más que la fibrosante. El tratamiento debe iniciarse tan pronto se establezca el diagnóstico con objeto de prevenir complicaciones como la formación y/o ruptura de aneurismas.

El segundo artículo realiza una revisión de la periartritis crónica (PC) como forma de presentación de afectación de grandes vasos en la IgG4-RD. Se trata de una afectación fibroinflamatoria que engloba a la aorta infrarrenal, las arterias ilíacas y que puede presentarse de forma no aneurismática, la más frecuente, también denominada fibrosis retroperitoneal idiopática (FRI), la forma aneurismática o la difusa, ésta si se afecta a la aorta torácica. El síntoma característico es el dolor sordo o cólico cuando acaban englobándose los uréteres por el tejido fibrótico. La extensión produce compresión venosa y linfática produciéndose varicocele, hidrocele, edema en miembros inferiores, trombosis venosas y puede acompañarse de síntomas sistémicos como sudoración, fiebre y pérdida de peso. Afecta igualmente predominantemente a varones 3 a 1. Hasta el 50% de las PC se consideran en relación con la IgG4-RD y en este caso puede ir acompañada de otras manifestaciones de la enfermedad y confirmarse mediante la detección de infiltración del tejido por células plasmáticas IgG4 positiva, un elevado cociente IgG4/IgG y un patrón de la fibrosis esotoriforme o en espiral provocado por la flebitis obliterativa.

La FRI se ha descrito también asociada de forma anecdótica a otras enfermedades autoinmunes como nefropatía membranosa, ar-

tritis reumatoide, vasculitis ANCA, crioglobulinemia o lupus sistémico. Otras formas de CP no relacionadas con la IgG4-RD son las malignas, histiocitosis, relacionada con fármacos o infecciosa.

El diagnóstico se realiza con TAC o RNM con contraste con los hallazgos de la infiltración homogénea que envuelve la aorta infrarrenal que se extiende englobando a uréteres y respetando la pared posterior de la aorta. El PET se utiliza para evaluar la actividad del proceso y respuesta al tratamiento con la disminución de la captación.

Es una enfermedad que responde bien a los corticoides en un 70-90% de los casos, pero en ocasiones requiere intervención sobre aneurismas o catéteres de drenaje de uréteres. Las recaídas ocurren hasta el 50% y se emplean inmunosupresores como ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato, metotrexato, rituximab, tocilizumab o infliximab. No hay diferencia de respuesta entre la PC asociadas no a la IgG4-RD ni se conocen factores predictores de recaídas.

Comentarios

La vasculitis, representa una parte importante del espectro clínico de la IgG4-RD y puede afectar tanto a grandes como a pequeños vasos y, aunque la flebitis obliterante es la afectación más frecuente, puede involucrar a grandes vasos como la aorta, predominantemente infrarrenal, dando lugar al punto de partida de la FRI, o afectar las arterias coronarias de una forma remediando a la enfermedad de Kawasaki, considerándose la forma más versátil de vasculitis. Se puede presentar acompañada de otras manifestaciones de esta enfermedad o de forma aislada y el tratamiento consiste en corticoides o inmunosupresores y actitud sobre los vasos afectados o las complicaciones de la extensión de la fibrosis.

COVID-19 Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Regional Universitario de Málaga

CUAL ES EL MEJOR MOMENTO PARA INDICAR LA VACUNACIÓN FRENTE AL SARS-COV-2 EN PACIENTES DERMATOLÓGICOS EN TRATAMIENTO CON RITIXUMAB

Seree-Aphinan Ch, Ratanapokasatit Y, Suchonwanit P, et al.
Front Immunol 2023;14:1138765.

El objetivo de este estudio fue establecer el mejor marco temporal para la vacunación frente a la Covid 19, debida al SARS-CoV-2, en pacientes que presentan enfermedades dermatológicas inmunomediadas (EDIM), tratados con rituximab (RTX), de forma que se equiparen los resultados de su respuesta inmune humoral con los de aquellos pacientes que no han recibido el fármaco. Se trata de un estudio retrospectivo, desarrollado en un único centro, en el que se incluyeron 45 pacientes con EIMD (patología ampollosa inmune, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes sistémicas con afectación cutánea) tratados con RTX, que se compararon con 90 pacientes, con patología y edad similar, que no recibieron tratamiento anti-CD20, en los que se evaluó la respuesta inmune específica frente al

SARS-CoV-2 tras su vacunación. El resultado, para la comparación entre los dos grupos, fue el porcentaje de sujetos capaces de producir anticuerpos neutralizantes (tasas de seroconversión [TS]), así como los niveles de IgG-específica frente a SARS-CoV-2, en aquellos que consiguieron la seroconversión. Para identificar el resultado de la inmunogenicidad relacionada con el tratamiento de RTX, se llevó a cabo un análisis de regresión múltiple, ajustando por los efectos del tratamiento con glucocorticoides, fármacos ahorradores de glucocorticoides y el estatus inmunológico, antes de la vacunación (niveles de IgM, porcentajes de linfocitos B totales, naif y de memoria). Inicialmente se analizaron todos los sujetos y después se limitó el análisis en función del tiempo transcurrido, entre el tratamiento con RTX y el momento de la vacunación (≥ 3 , ≥ 6 , ≥ 9 , ≥ 12 meses). Se planteó un punto de corte de inferioridad $< 25\%$, entre ambos grupos de comparación, tratados y no tratados con RTX, y un cociente de probabilidad positiva de los resultados ≥ 2 . El análisis de regresión demostró una asociación negativa entre el tratamiento con RTX y las TS, pero no con los niveles de IgG-SARS-CoV-2-específicos. El corte de 9 meses entre el tratamiento con RTX y la vacunación, cumplió

la condición, especificada con anterioridad, de rendimiento diagnóstico (diferencia en la TS entre expuestos al RTX y no expuestos de -2.6 [IC95% $-23.3, 18.1$], LR+: 2.6), lo que coincide con el momento de repoblación de linfocitos B naif en estos pacientes. Los autores concluyen que un intervalo de nueve meses podría ser, en pacientes que han recibido tratamiento con RTX, un tiempo adecuado para conseguir beneficios de la vacunación frente al Covid-19, evitando así un retraso mayor en pacientes con EDIM.

Comentarios

El RTX suprime la inmunogenicidad humoral de las vacunas frente al SARS-CoV-2, al eliminar los linfocitos B durante periodos prolongados (Lancet Rheumatol 2021;3:e789–e97) (Ann Hematol 2022;101:1825–34). Esto se ha visto con anterioridad con otras vacunas (Arthritis Res Ther 2010;12:R111). Se ha intentado resolver la cuestión utilizando vacunas más inmunogénicas, reduciendo la dosis de RTX o con dosis adicionales de vacunación, pero no se han obtenido buenos resultados. Por ahora, según plantean los autores de este estudio y otros (J Rheumatol 2022;49:644–9), el intervalo de tiempo entre el tratamiento con RTX y la vacunación

frente al SARS-CoV-2, es determinante y debería extenderse más allá de los 6 meses, pero no hasta los 12 meses, lo que se relaciona con el momento en que se produce la repoblación de linfocitos B en el paciente

UNA MIRADA EN PROFUNDIDAD EN LA TORMENTA: EXPERIENCIA MULTICÉNTRICA SOBRE LA COVID-19 EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS ANTES Y DESPUÉS DE LAS VACUNACIONES

Kharouf F, Eviatar T, Braun M, et al. *Front Immunol* 2023;14:1064839.

El objetivo de este estudio fue caracterizar el curso de la Covid-19 en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) en 13 centros médicos de Israel, teniendo en consideración varios aspectos destacables, que incluyeron los resultados de los diferentes brotes epidémicos, el efecto de las campañas de vacunación y la actividad de las EAS tras la recuperación. Para ello, establecieron un registro, de ámbito nacional, de pacientes con EAS (artritis reumatoide, espondiloartritis, lupus eritematoso sistémico, otras enfermedades del tejido conectivo, vasculitis, fiebre mediterránea familiar, sarcoidosis, otras) diagnosticados de la Covid-19, incluyendo datos demográficos, el diagnóstico de la enfermedad concreta, la duración de la afectación sistémica, comorbilidades, fecha del diagnóstico de la Covid-19 (verificada por PCR), curso clínico y fechas de las vacunaciones. En Israel se han producido 4 brotes epidémicos de Covid-19 hasta el 30 de noviembre de 2021. Los primeros tres brotes epidémicos (1 de marzo de 2020 – 30 de abril de 2021) incluyeron 298 pacientes con EAS, de los

que 64.9% tuvieron una enfermedad moderada y 24.2% siguieron un curso grave; 161 (53.3%) pacientes fueron hospitalizados y 27 (8.9%) fallecieron. Durante el 4º brote (variante delta), que empezó 6 meses después del comienzo de la campaña de vacunación incluyó 110 pacientes. A pesar de que las características sociodemográficas y clínicas fueron similares, en el 4º brote epidémico, hubo una menor proporción de pacientes con EAS que presentaron resultados negativos, comparados con los 3 primeros brotes, con respecto a la gravedad (16 pacientes, 14.5%), hospitalización (29 pacientes, 26.4%) y fallecimiento (7 pacientes, 6.4%). No parece que la Covid-19 tuviera ninguna influencia en la actividad de las EAS pasados 1-3 meses tras la recuperación. Los autores concluyen que la Covid-19 es más grave y tiene mayor mortalidad en los pacientes con EAS activas, con afectación sistémica, de más edad y con más comorbilidades. La vacunación con 3 dosis de las vacunas mRNA frente al SARS-Cov-2, protegió de las formas graves de la Covid-19, la hospitalización y la mortalidad, durante el 4º brote. Por otra parte, el patrón de diseminación de la Covid-19 en pacientes con EAS fue similar al de la población general.

Comentarios

Aunque las características demográficas de los pacientes con EAS en Israel fueron similares en el transcurso de los cuatro brotes epidémicos evaluados, las consecuencias de la Covid-19, tras la vacunación con tres dosis de la vacuna mRNA de Pfizer-BioNTech (BNT162b2) anti-SARS-CoV-2, fueron más leves en términos de hospitalización y mortalidad. En este estudio no se observó relación entre el tratamiento con micofenolato de mofetilo, RTX o anti-JAK y el curso evolutivo, hospitalización o mortalidad, en pacientes vacunados. Como sucede en este tipo de estudios, observacionales y con información aportada de forma

voluntaria, el sesgo puede dirigirse hacia una mayor atención a los efectos adversos. Por otra parte, no se aportan datos sobre los efectos de la variante Omicron, que se desarrolló en un momento posterior al del estudio.

SÍNDROME POST-COVID EN ADULTOS

Scharf RE, Anaya JM. *Viruses* 2023;15:675.

Esta revisión narrativa proporciona un amplio resumen de los diferentes aspectos relacionados con el denominado síndrome post-Covid. Se plantean, su prevalencia, síntomas y secuelas, los determinantes de riesgo, así como las implicaciones psicosociales y la patogénesis de esta condición. Con respecto a esta última, el artículo se centra en el aspecto trombo-inflamatorio de la infección producida por el SARS-CoV-2, el papel de los “traps” extracelulares producidos por los neutrófilos, y la prevalencia del tromboembolismo venoso. Además, se revisa la Covid-19 y el síndrome post-Covid en los diferentes procesos en los que existe un deterioro funcional previo del sistema inmune, junto con el impacto que tiene la vacunación en la prevención y tratamiento del síndrome post-Covid. También se dedica un apartado a la autoinmunidad, que se considera clave en el desarrollo del síndrome post-Covid, de forma que la respuesta inmune humoral y celular descontroladas, pueden aumentar el riesgo de activar una situación latente previa de autoinmunidad en sujetos con síndrome post-Covid. Los autores también consideran que, dada la alta frecuencia de casos de Covid-19 en el mundo, puede asumirse que los procesos autoinmunes van a experimentar un aumento global en los próximos años. Los recientes avances en la identificación de variantes, determinadas genéticamente,

pueden abrir una puerta a una mejor comprensión de la susceptibilidad y gravedad de la infección por el SARS-CoV-2 y el síndrome post-Covid.

Comentarios

El síndrome post-Covid, que se ha descrito en pacientes tras una infección demostrada por el SARS-CoV-2, puede presentar más de 100 síntomas que tienen, como aspecto común, un impacto desfavorable en la calidad de vida, la actividad física o mental, la vitalidad o la resiliencia de los sujetos afectados. No hay claro acuerdo en la terminología, pero se puede presentar pasadas 4-12 semanas del proceso infeccioso agudo (tabla 1) y su prevalencia se ha estimado entre el 20 y el 40% de los pacientes, pero actualmente puede ser solo del 2-10%, lo que puede relacionarse con la vacunación y las variantes actuales. Los

síntomas más frecuentes pueden ser, astenia, déficits de memoria, disnea, depresión, ansiedad, anosmia, trastornos del sueño, artralgias, taquicardia, disautonomía y procesos autoinmunes (J Transl Med 2022;20:129). La causa del cuadro no está aclarada, pero la aproximación conceptual asume que la infección por el SARS-CoV-2 y factores del huésped, combinados, serían responsables (figura 2). Pueden destacarse como factores implicados, la persistencia del virus y alteraciones de la inmunidad adaptativa, incluyendo autoinmunidad, el proceso de NETosis, con la participación del sistema inmune innato y la trombo-inflamación relacionada con la disfunción endotelial, complicaciones tromboembólicas y participación de anticuerpos antifosfolípidos, entre otros. Tras la infección por el SARS-CoV-2, los pacientes pueden tener mayor número de enfermedades

autoinmunes (EclinicalMedicine 2023;56:101783) (tabla 3) y producen múltiples autoanticuerpos (Nature 2021;595:283). Los factores de riesgo para el desarrollo del síndrome post-Covid serían, sexo femenino, pertenencia a minoría étnica, deprivación socioeconómica, tabaquismo, obesidad y un amplio rango de comorbilidades (Nat Med 2022;28:1706). Con respecto al efecto de la vacunación sobre la frecuencia del síndrome post-Covid nuevo o presente, una revisión sistemática ha mostrado, con evidencias de bajo nivel (grado III, casos-controles, estudios de cohortes), que la vacunación frente al SARS-CoV-2, previa a la infección, reduce el riesgo de long-Covid; el impacto de la vacunación en sujetos con síntomas previos de long-Covid es controvertido, con datos indicativos de mejoría y otros que no muestran cambios (EclinicalMedicine 2022;53:101624).

HIPERTENSIÓN PULMONAR



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

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

NUEVAS GUÍAS (ESC/ERS, 2022) PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, et al. 2022. Eur Respir J 2023;61:2200879.

Con un considerable retraso, debido a la pandemia por COVID-19, se ha publicado una nueva versión actualizada de manejo de hiper-

tensión pulmonar (HP). En cuanto a la definición actualizada de HP, se confirma la propuesta realizada en el 6º simposio (Niza, 2018): el límite superior de la normalidad de la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) se establece en 20 mmHg (por debajo de la definida en 25 mm desde el primer simposio en 1973). Se mantiene un valor de la presión capilar pulmonar < 15 mmHg para caracterizar la HP pre-

capilar, pero el límite de la resistencia vascular pulmonar se ha bajado a 2 Unidades Wood. Se admite ya de forma “oficial” la definición de HP de esfuerzo como una pendiente PAPm/ gasto cardiaco (GC) > 3 mmHg/l/min; aunque esta definición no permite diferenciar el origen pre o post capilar: la HP se considera precapilar cuando la pendiente PCP/GC es < 2 mmHg/l/min. Se ha simplificado el algoritmo diagnósti-

co de la HTP siguiendo un enfoque de tres pasos, desde la sospecha por parte de los médicos de primera línea, la detección mediante ecocardiografía y la confirmación con cateterismo derecho en los centros especializados en HTP. La clasificación clínica de la HP (se mantienen los 5 grupos ya conocidos) solo sufre cambios menores. La hipertensión arterial (HAP) asociada a enfermedades del tejido conectivo (ETC), permanece “en su sitio” (grupo 1.4.1). Es importante, en estos pacientes (con riesgo conocido de HAP) realizar un cribado diagnóstico de asintomáticos. Se recomienda que sea anual en pacientes con esclerodermia (ES) y EAS con datos esclerodermiformes y con un abordaje multimodal (el ecocardiograma solo no es suficiente). En pacientes con alto riesgo para desarrollar HAP (> 3 años de evolución, FVC \geq 40%, y DLCO < 60%), se recomienda aplicar el algoritmo DETECT. El algoritmo de tratamiento de la HTP se ha simplificado, con un enfoque claro en la evaluación del riesgo, las comorbilidades cardiopulmonares y los objetivos del tratamiento. La terapia combinada inicial y la intensificación del tratamiento en el seguimiento cuando sea apropiado son los estándares actuales. Muy especialmente se ha modificado el algoritmo de tratamiento de la HP tromboembólica crónica, incluyendo la terapia multimodal con cirugía, fármacos para la HP y angioplastia con balón. Se modifica el sistema de cálculo de riesgo añadiéndole nuevos parámetros predictores (resonancia magnética cardíaca o el cociente TAPSE/PAPm). Además, el grupo de pacientes con riesgo intermedio (que engloba al 60-70% de ellos) se subdivide en intermedio-bajo y riesgo intermedio-alto, durante el seguimiento, ya que el tratamiento planteado es diferente en pacientes de uno y otro subgrupo (añadir selexipag o cambiar a riociguat en los que persisten en el primer subgrupo, a pesar de doble terapia oral, y escalar a prostaciclina sistémica en los otros).

La nueva guía incluye numerosas tablas explicativas y comparativas entre “lo viejo” y “lo nuevo” así como esquemas de un alto valor didáctico. Su atenta lectura es indispensable para que los interesados en este tema puedan estar rigurosamente al día.

Estas guías son de libre acceso en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/38/3618/6673929?login=false>

PUES... NO TODOS ESTÁN DE ACUERDO EN LA NUEVA ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO PARA LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Akaslan D, Aslanger E, Ataş H et al. *Balkan Med J.* 2023 Mar 31. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2023.2023-2-22.

Los autores de este trabajo, pertenecientes al Hospital Universitario de Estambul (Turquía), se proponen valorar si los sistemas de clasificación de riesgo recomendados recientemente podrían usarse de manera confiable para la predicción de la mortalidad en una población no seleccionada de un centro terciario de hipertensión pulmonar (HP) mediante un estudio transversal retrospectivo sobre pacientes valorados entre 2015 y 2022. Comparan las tasas de mortalidad previstas de varios esquemas de clasificación de riesgo con las observadas en su propia casuística. La población final del estudio consistió en 549 pacientes; Las tasas de mortalidad a 1, 3 y 5 años fueron 7,3 % (40/549), 12,5 % (69/549) y 14 % (77/549), respectivamente, en toda la cohorte. Las puntuaciones de riesgo REVEAL, REVEAL-Lite y de ESC/ERS de 2022 (todos ellos en tres estratos), subestimaron significativamente el riesgo de mortalidad en el estrato de bajo riesgo (5,3 % frente a 1,9 %, P < 0,001; 5,3 % frente a 2,9 %, P = 0,015 y 6,3% vs 1%, P < 0,001,

respectivamente) y sobrestimaron el riesgo de mortalidad en el estrato de alto riesgo (11,8% vs 25,8%, P < 0,001; 10,4% vs 25,1%, P < 0,001 y 13,2% vs 30%, P < 0,001, respectivamente). Aunque el modelo COMPERA de 4 estratos subestimó significativamente el riesgo en los estratos de riesgo bajo e intermedio-bajo (4,9 % frente a 1,5 %, P < 0,001 y 6,8 % frente a 2,8 %, P = 0,001, respectivamente), fue preciso en grupos de riesgo intermedio-alto y alto (10,1% vs 8,7%, P = 0,592 y 15,6% vs 22%, P = 0,384, respectivamente). Los análisis limitados solo a los pacientes 147 con hipertensión pulmonar del grupo 1 (26,8% del total), entre los que figuraron 42 (28,5% de este subgrupo) con enfermedades del tejido conectivo, dieron resultados similares. Recomendamos la lectura directa del trabajo para su mejor comprensión.

Comentarios

la HP es un síndrome complejo que engloba un grupo diverso de fisiopatologías predispuestas por diferentes factores ambientales, socioeconómicos, asistenciales y genéticos. No está claro en qué medida se pueden aplicar los esquemas universales de clasificación de riesgo a cohortes en centros de HP con condiciones ambientales, constitución genética y sistemas de asistencia previos y de derivación diferentes. Los esquemas de clasificación de riesgo establecidos pueden no funcionar tan bien como se esperaba en poblaciones de HP no seleccionadas de forma semejante a la utilizada en ensayos clínicos (pacientes especiales en condiciones especiales), lo que puede tener implicaciones importantes en las decisiones de manejo. Recordemos que las guías clínicas, de indudable utilidad, nos informan de “lo que ha pasado” en los pacientes objeto de “su” estudio pero que no nos aseguran matemáticamente “lo que va a pasar” con los nuestros. Es decir: proporcionan recomendaciones no axiomas. Los centros terciarios no

deben aceptar acriticamente los modelos de prediccion de riesgo publicados y considerar modificar las puntuaciones de riesgo actuales de acuerdo con las caracteristicas de sus propios pacientes.

Acceso libre en: http://balkan-medicaljournal.org/uploads/pdf/pdf_BMJ_2489.pdf

NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS PARA GRUPO 3 (ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA) DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Gonzales J, Fraidenburg DR.

Pharmacology and emerging therapies for group 3 pulmonary hypertension due to chronic lung disease. *Pharmaceuticals* (Basel). 2023 Mar 9;16(3):418. doi: 10.3390/ph16030418.

La hipertension pulmonar (HP) complica frecuentemente la enfermedad pulmonar cronica (EPC) y se asocia con alta morbilidad y malos resultados en su tratamiento. Los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) u obstructiva cronica (EPOC), que son las variantes a las que viene enfocado este trabajo, desarrollan hipertension pulmonar (HP) debido a cambios estructurales asociados con la destruccion del parenquima pulmonar y de la vasculatura con vasoconstriccion simultanea y remodelacion vascular similar a lo que se observa en la hipertension arterial pulmonar (HAP) idiopatica. El tratamiento para HP debida a EPC es, en gran parte, solo de apoyo y las terapias especificas para HPC (que revisan exhaustivamente los autores de este trabajo) han tenido un resultado decepcionante con la excepcion del analogo de prostaciclina, treprostrinil, por via inhalada. La carga debida a EPC asociada a HP y su alta mortalidad asociada es muy considerable: en pacientes con FPI, la frecuencia de HP oscila entre el 8 y el 15 %, al inicio de su estudio, llega

a 30-50% en la enfermedad grave, y supera el 60% en etapa terminal de la enfermedad; en contraste, el 90% de pacientes con EPOC grave (estadio IV, criterios GOLD), tendra una PAP media > 20 mmHg, pero menos del 5% > 35 mmHg, lo que sugiere que la HP grave ocurre con menos frecuencia en EPOC que en EPI y que, en aquellos, la gravedad de la enfermedad no se correlaciona consistentemente con el grado de HP indicando ademàs que los factores patogénicos son distintos en ambos procesos. Por todo ello, existe una gran necesidad de una mejor comprension de los mecanismos moleculares que conduce a la remodelacion vascular en esta poblacion. Esta revision analiza los conocimientos actuales acerca de la fisiopatologia, la patogenia, las posibles dianas terapéuticas emergentes y los fármacos potenciales.

Comentarios

Trabajo que contiene un estudio profundo y extenso acerca de los conocimientos actuales, en HP asociada con ILD y EPOC, acerca de su fisiopatologia, la patogenia, las posibles dianas terapéuticas emergentes (que incluyen principalmente BMPR2, factores de angiogenesis, NF-κB, RAS, PPARγ, EndoMT, estímulos adrenérgicos y señalizacion HIF) y los fármacos potenciados basados en esos mecanismos moleculares aunque mientras que nuestros conocimientos acerca de posibles objetivos moleculares y vias de señalizacion en el Grupo 3 de HP ha crecido exponencialmente, gran parte del trabajo permanece aún en etapas preclínicas de investigacion. Pero ya es un paso.

Se puede acceder libremente a este trabajo en: <https://doi.org/10.3390/ph16030418>

GENÉTICA



Mª Inmaculada Rodríguez Martín
Gonzalo Villanueva Martín
Javier Martín Ibáñez

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

LONGITUD DE TELÓMEROS Y DESARROLLO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: UN ESTUDIO DE ALEATORIZACIÓN/RANDOMIZACIÓN MENDELIANA

Wang XF, et al. *Arthritis & Rheumatology*. 2022;74(12):1984–90. DOI: 10.1002/art.42304

La relacion entre la longitud de los telómeros y la inflamacion ha sido objeto de estudio durante años. El

componente inflamatorio del Lupus Eritematoso Sistémico (LES) hace que sea de interés el estudio del efecto que tiene el cambio de longitud de los telómeros (TL, de sus siglas en inglés, *telomere length*) en la enfermedad. Varios estudios observacionales han hallado telómeros significativamente más cortos en los pacientes con LES. Los autores realizaron un estudio de *randomización mendeliana* (MR, de sus siglas en inglés, *Mendelian Randomization*) ana-

lizando la posible relación causal entre la longitud de telómeros de leucocitos (LTL) y LES tanto en población europea como asiática. Los MR son estudios estadísticos que, utilizando polimorfismos de nucleótido simple (SNPs, de sus siglas en inglés, *single nucleotide polymorphisms*) como variables instrumentales, exploran el posible efecto causal de un factor de riesgo sobre una enfermedad. También analizaron la presencia de autoanticuerpos dirigidos a la proteína telomérica TERF1, los cuales se habían identificado previamente en otras enfermedades inflamatorias.

Para este estudio se utilizaron los resultados de 5 estudios de asociación de genoma completo (GWAS, de sus siglas en inglés, *genome wide association-studies*). Los datos de LTL de europeos se obtuvieron del GWAS publicado por Codd *et al.* en 2013 (del que se extrajeron 7 SNPs) y del publicado en 2021 también por Codd *et al.*, mientras que los datos de LES se corresponden a los del GWAS publicado por Bentham *et al.* en 2015. En lo que se refiere a los datos de población asiática, se extrajeron 10 SNPs de LTL del GWAS publicado por Dorajoo *et al.* en 2019 y los datos de LES proceden del último GWAS en esta población.

Los resultados del estudio mostraron que una mayor LTL podría ser considerada como factor de riesgo en el desarrollo de LES. Esto se contradice con los resultados previos de asociación entre menor TL y LES. Los autores proponen varios mecanismos mediante los cuales los telómeros más largos podrían estar asociados al riesgo a desarrollar LES. El primero es un mantenimiento de la capacidad proliferativa de las células T gracias a los telómeros más largos, o bien, la alteración de un mecanismo de inducción de la senescencia y la apoptosis dependiente de telómeros. También sugieren que los estudios observacionales previos podrían estar sesgados por factores de confusión no ajustados, como puede ser el trata-

miento. De hecho, los glucocorticoides se han asociado con un acortamiento telomérico. En relación a la causalidad reversa, proponen que el estrés oxidativo o la excesiva proliferación de linfocitos, que ocurren durante la patología de LES, podrían generar telómeros más cortos. Si bien los estudios observacionales son propensos a este sesgo, los autores también analizaron esta opción mediante análisis MR reverso, que consiste en utilizar la enfermedad como factor de riesgo y el factor de riesgo como resultado. Sin embargo, no encontraron una relación causal.

Por último, analizaron la presencia de autoanticuerpos frente a TERF1 en una cohorte de 40 pacientes con LES, 25 pacientes con artritis reumatoide y 30 controles sanos. Detectaron la presencia de este anticuerpo en 2 pacientes con LES y en ningún individuo de los otros grupos. Estos anticuerpos dirigidos a proteínas de los telómeros se habían identificado y asociado a una menor longitud de telómeros en pacientes con esclerosis sistémica en un estudio previo.

Comentarios

El análisis MR es un método extendido en el estudio de las enfermedades autoinmunes, gracias a su aplicabilidad a partir de datos de GWAS. Destaca por la posibilidad de evaluar si es el efecto es causal o si el fenotipo es el que ejerce dicho efecto sobre el factor en estudio, y por su mayor sensibilidad a ciertos factores de confusión. Los telómeros se acortan en cada división celular y cuando alcanzan una longitud crítica las células sufren procesos de senescencia y apoptosis. Este acortamiento se ha relacionado con el envejecimiento inmunológico y con varias enfermedades como las autoinmunes, pero se desconoce si es una causa o una consecuencia de estas. Mediante el método MR, los autores evalúan la causalidad de la longitud de los telómeros en el riesgo a desarrollar LES en población europea y asiática.

Cabe resaltar la evaluación e identificación de la relación causal tanto en europeos como en asiáticos. Sin embargo, los resultados de este trabajo entran en contradicción con los estudios anteriores de TL, que habían asociado el LES con telómeros más cortos. Los datos de TL de este estudio se limitan a leucocitos, por lo que los resultados podrían diferir en otros tejidos. Los estudios longitudinales podrían aportar información de gran valor al analizar los cambios que ocurren con la edad y con el avance de la enfermedad así como proponer posibles implicaciones moleculares. Esta información puede ser de utilidad para comprender el proceso de envejecimiento inmunológico y cómo afecta a los pacientes con enfermedades autoinmunes.

Por último, la presencia de autoanticuerpos en pacientes con LES junto a la detección de autoanticuerpos dirigidos a proteínas teloméricas en otras enfermedades inflamatorias relacionadas, hacen que sea de interés la identificación de un serotipo antitelomérico en pacientes con LES. Los autores de este trabajo realizan un estudio serológico de TERF1 en 40 pacientes de LES, obteniendo un serotipo anti-TERF1 para dos de ellos. Comparan sus resultados con los de un estudio previo de esclerodermia donde obtienen un porcentaje similar de positivos. Cabe destacar que esta cohorte es pequeña, pero a la luz de los resultados, será interesante ver este serotipo en una cohorte de mayor tamaño.

En conclusión, este artículo presenta unos resultados interesantes que, aun entrando en contradicción con investigaciones previas, plantean la posibilidad de una causalidad entre el desarrollo de LES y una mayor longitud de los telómeros en leucocitos. Además, estos resultados muestran la necesidad de estudiar la progresión de la longitud telomérica en pacientes con LES, así como los posibles serotipos antiteloméricos y sus implicaciones.

DERMATOLOGÍA



David Moyano Bueno
Francisco De la Torre Gomar
Ricardo Ruiz Villaverde

Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

MUCOSITIS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS PERIORIFICAL INDUCIDO POR COCAÍNA

Udondo González del Tánago, B. et al. (2022). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 37(2). Available at: <https://doi.org/10.1111/jdv.18619>

Varón de 60 años que consulta por lesión asintomática en vestíbulo nasal izquierdo con extensión al labio superior de aproximadamente 1 mes de evolución. Negó fiebre, pérdida de peso o cualquier otro síntoma constitucional.

Al examen físico se objetivó una lesión ulcerada exudativa de bordes eritematosos sobreelevados e infiltrados que se extendía desde la mucosa nasal izquierda hasta el labio superior. No presentaba adenopatías locorregionales ni generalizadas ni hepatoesplenomegalia.

El diagnóstico diferencial incluyó: infección, enfermedad relacionada con IgG4, granulomatosis eosinofílica con poliangitis, neoplasia, mucositis de células plasmáticas y consumo de cocaína.

Se realizó analítica compatible con la normalidad, salvo el análisis de cocaína en orina que resultó positivo. El examen histológico mostró un infiltrado inflamatorio denso de numerosas células plasmáticas sin atipia entremezcladas con menos eosinófilos en la dermis. No se detectó restricción de cadena ligera de inmunoglobulina.

Las células IgG4+/IgG+ fueron menos del 20%. No se observaron fibrosis, granulomas, áreas de necrosis o vasculitis. Con tinciones de PAS, Ziehl y Giemsa, no se detectaron microorganismos y la tinción inmunohistoquímica fue negativa para *Treponema pallidum*. Los cultivos y las PCR para diversos microorganismos (incluida la leishmania) fueron negativos.

El paciente reconocía un consumo esporádico previo de cocaína durante los últimos 10 años y había incrementado el consumo de droga a todos los fines de semana durante los últimos 6 meses.

Con todo esto se etiquetó el episodio de mucositis de células plasmáticas periorifical inducido por cocaína.

Se inició una reducción gradual de prednisona con una dosis inicial de 30mg/día durante 1 mes con resolución completa de la lesión.

Comentarios

El consumo de cocaína produce múltiples manifestaciones cutáneas, pero existe poca bibliografía sobre mucositis de células plasmáticas inducida por cocaína. Este caso es especialmente relevante porque estamos teniendo varios pacientes parecidos, algunos de ellos etiquetados de enfermedad relacionada con IgG4 inducidos por cocaína, dado que el estudio histológico es similar en ambos casos.

SEGURIDAD Y EFICACIA DE LENABASUM, UN AGONISTA DEL RECEPTOR DE CANNABINOIDES TIPO 2, EN PACIENTES CON DERMATOMIOSITIS CON ENFERMEDAD DE LA PIEL REFRACTARIA: UN ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO

Victoria P Werth 1, Emily Hejazi 2, Sandra M Pena et al. (2022). *Journal of Investigative Dermatology*, 142(10). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.03.029>.

Lenabasum es un cannabinoide agonista del receptor tipo 2 que desencadena la resolución de la inflamación. En este estudio se evalúa la seguridad y eficacia de lenabasum en pacientes con dermatomiositis cutánea refractaria.

Se trata de un estudio en fase 2 controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego y de un solo centro realizado de julio de 2015 a agosto de 2017, en pacientes con dermatomiositis moderadamente con gran afectación cutánea.

Los participantes recibieron 20 mg lenabasum diariamente durante 28 días y luego 20 mg dos veces al día durante 56 días o placebo. El resultado primario fue un cambio en el índice de gravedad y el área de afectación cutánea de la dermatomiositis con un buen perfil de seguridad, no apareciendo efectos adversos graves.

El número de pacientes aleatorizados fueron de 11 a lenabasum y 11 a placebo. Relacionado con lenabasum, y ningún participante interrumpió el estudio. La media El estudio concluye que el tratamiento con Lenabasum fue bien tolerado y se asoció con una mayor mejoría en la actividad del índice de gravedad y el área de la afectación cutánea de la dermatomiositis frente a placebo.

Comentarios

Este artículo parece interesante por ser una nueva arma terapéutica frente a la dermatomiositis. Es un tratamiento que no solo se ha estudiado para esta enfermedad, también está en estudio para la esclerosis múltiples, la fibrosis quística y la esclerosis sistémica entre otros.

ANÁLISIS DE MINIMIZACIÓN DE COSTES DE LOS PRINCIPALES TRATAMIENTOS EN LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO

Rizvi, S.K. and Chong, B.F. (2021) *Dermatologic Therapy*, 35(1). Available at: <https://doi.org/10.1111/dth.15190>.

El lupus eritematoso cutáneo (LEC) se puede tratar con múltiples inmunosupresores orales, pero faltan análisis de costos de estos tratamientos. Este estudio evalúa la diferencia relativa de costos entre varios medicamentos orales para LEC mediante un análisis de minimización de costos. Se calcularon los costos directos anuales de 10 medicamentos orales utilizados en LEC, incluido el costo de los medicamentos y el seguimiento del paciente, que incluyen visitas al consultorio, estudios radiológicos y de laboratorio, y procedimientos. El metotrexato tuvo el costo directo total más bajo (\$899,31), seguido de hidroxicloroquina (\$1007,38), micofenolato de mofetilo (\$1162,12), azatioprina (\$1193,71), cloroquina (\$2525,01), dapsona (\$2750,68),

ciclosporina (\$2976,32), talidomida (\$75 831,44) y lenalidomida (\$316,104.03). Para los medicamentos utilizados para pacientes con LEC, el costo del medicamento es el que más contribuye a las diferencias entre los costos directos. A medida que aumentaron los costos directos totales de los medicamentos, aumentó el porcentaje del costo de los medicamentos con respecto al costo directo total.

Para todos los medicamentos cuya obtención anual cuesta menos de \$500 (es decir, metotrexato, hidroxicloroquina, micofenolato mofetilo y azatioprina), el porcentaje del costo directo total que representó el medicamento osciló entre el 19 % para el metotrexato y el 41 % para el micofenolato mofetilo. Para aquellos medicamentos por encima de \$500 anuales (es decir, cloroquina, dapsona, ciclosporina, talidomida y lenalidomida), el porcentaje de los costos directos totales comprendidos por el precio del medicamento en sí osciló entre el 71 % para la cloroquina y el 99 % para la lenalidomida.

Las limitaciones incluyen datos insuficientes sobre los resultados de los pacientes para determinar la eficacia de los medicamentos, la exclusión del costo de los eventos adversos relacionados con los medicamentos y las hospitalizaciones, y los datos de costos de los medicamentos que no reflejan a todos los pagadores. Los dermatólogos podemos usar estos datos para ayudar a discernir qué medicamento recetar a los pacientes con LEC para reducir el gasto en atención médica.

Comentarios

Este estudio reciente muestra el coste de los medicamentos sistémicos para lupus cutáneo. Aunque es un estudio estadounidense, puede asemejarse en cuanto al porcentaje del costo directo e indirecto de los fármacos. La lenalidomida es un tratamiento que se ha utilizado poco, en parte por el precio del medicamento. Si bien, ahora que es muy barato, y dado que el precio del medicamento es prácticamente por el precio del fármaco, parece ser un tratamiento económico.

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.

INFLUENCIA DE LA PANDEMIA DE COVID-19 SOBRE PACIENTES CON MIOSITIS

Béldi T, Vincze A, Miltényi-Szabó B et al. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2023; 41: 254-60.

Exponen los autores del trabajo, pertenecientes a la División de Inmunología Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Debrecen (Hungría), que existe mucha información sobre el curso de la enfermedad, el tratamiento y

la protección contra el virus, pero menos acerca del pronóstico de la infección, concretamente, en los pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas (MII). También se dispone de pocos datos acerca del comportamiento, en ellos, de la respuesta humoral desencadenada y de los posibles efectos secundarios después de la vacunación.

El objetivo de los autores, fue evaluar, mediante un estudio transversal retrospectivo, los datos de una cohorte de 176 pacientes con MII, 40% dermatomiositis (DM) y 60% polimiositis (PM), con el fin de identificar a los positivos para COVID-19 y seguir el curso de su enfermedad. La incidencia y las complicaciones de la vacunación fueron valoradas mediante cuestionarios. En 101 pacientes, que se ofrecieron voluntariamente, se extrajeron muestras de sangre para análisis complejo. En junio de 2021 se identificó una incidencia significativamente mayor de infección por COVID 19 (34,7 %), en pacientes con MII, en comparación con la prevalencia nacional (8,2%) en Hungría. Un tercio de estas infecciones se produjeron de forma asintomática o leve. La adquisición de la infección no se asoció con el tipo de MII, factores demográficos, afectación pulmonar previa o duración de la enfermedad. La positividad de anticuerpos antifosfolípidos y anti-β2GPI fue más frecuente en los pacientes infectados. La presencia de afectación de órganos o de comorbilidades no afectó a la hospitalización. Los pacientes en que ésta fue necesaria tuvieron una duración significativamente más prolongada de la enfermedad y una mayor incidencia de anticuerpos anti-Jo-1. Todos los pacientes infectados por COVID-19 se volvieron seropositivos independientemente de la terapia inmunosupresora o de la gravedad de los síntomas. El 54,3% recibió vacuna anti-COVID-19 y 72,3% de ellos se volvieron seropositivos después de la vacunación. Se detectó un título de anticuerpos más alto contra las proteínas espiga después de

la vacunación de Pfizer-BioNTech en comparación con otras vacunas. Los pacientes que recibieron terapia con esteroides tuvieron una menor respuesta de anticuerpos después de la vacunación en comparación con aquellos que no se trataron con esteroides. No se observó ninguna infección COVID grave posterior a la vacunación.

Comentarios

Según los resultados de este trabajo, la MII puede estar asociada con un mayor riesgo de infección por COVID-19. Factores de riesgo independiente para la hospitalización fueron un mayor duración de la enfermedad y la positividad anti-Jo1. Resaltan los autores la importancia de las medidas preventivas (mascarillas, distancia social, aislamiento y desinfección) así como la vacunación que, en estos pacientes, parece segura, bien tolerada y, consecuentemente, muy recomendable.

Se puede acceder libremente a este artículo en: <https://europepmc.org/article/med/35894072>

¿AUMENTÓ LA INCIDENCIA DE MIOSITIS DURANTE LA PANDEMIA DE COVID?

(F. Kharouf F, Kenig A, Bohbot E et al. Increased rates of idiopathic inflammatory myopathies during the COVID-19 pandemic: a single-centre experience. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2023; 41: 316-21).

Los autores de este trabajo exponen, basándose en el hecho de que determinadas infecciones se relacionan con el desarrollo de enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), como es el caso del SIDA, infección por estreptococo-A o hepatitis B o C, y de que, en concreto, se ha observado la influencia de la infección por SAR-COV-2 en la inducción o exacerbación de estas enfermedades, aducen que se requiere evidencia de mayor ni-

vel para discernir si la incidencia de miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) aumentó durante la pandemia de COVID-19 y si el patrón y el curso de la enfermedad han cambiado. El objetivo que se proponen es analizar a los pacientes que fueron diagnosticados de MII en su centro de atención terciaria (Departamento de Medicina y Unidad de Reumatología del Centro Médico Hadassah, Jerusalén, Israel) durante la pandemia y compararlos con pacientes con MII diagnosticados antes de ella, evaluando las características clínicas, la presentación, datos de laboratorio, tratamiento y evolución.

Analizaron retrospectivamente las historias clínicas de pacientes adultos (>18 años) diagnosticados de MII en un periodo de 27 meses a lo largo de la pandemia (n=18) frente a un grupo control de pacientes diagnosticados, en un periodo de 56 meses, antes del brote (n=16). Adicionalmente realizan una revisión exhaustiva de la literatura sobre la MII inducida por infección por SARS-CoV-2 o por la vacuna.

La tasa de incidencia fue mayor en el grupo COVID-19 (0,66 y 0,28 pacientes/mes, respectivamente). Se observaron características únicas en pacientes con MII diagnosticados durante la pandemia: predominio masculino (relación M:F 12:6), mayor tasa de hospitalización (0,77 vs 0,43; ingresados/total de pacientes) y mayor número de pacientes con CPK >10.000 U/L (3 vs 1 paciente). A pesar de que la presentación y el curso fueron más graves en el pandémico, la supervivencia fue comparable entre ambos grupos.

Comentarios

El planteamiento de este trabajo es un tanto “diferente”. No se trata de valorar sólo la influencia de la infección sobre la enfermedad en pacientes previamente diagnosticados de MII sino, también, de estudiar la influencia de la pandemia sobre la aparición de nuevos casos

y si, dichos pacientes “de novo”, se diferencian de los diagnosticados antes de dicha situación. Aunque la serie es bastante limitada, los autores concluyen que, ciertamente, la incidencia de MII aumentó durante la pandemia de COVID-19 y que, estos pacientes, muestran características únicas y una presentación y un curso más graves, aunque el pronóstico permanece sin cambios. Un punto importante: No tienen del todo claro si el responsable de la inducción de MII es el virus o la vacuna. Recomendamos la lectura completa de este trabajo en el que, además de los aspectos que hemos comentado, se realiza una amplia revisión de la literatura acerca de casos aislados publicados de MII inducida bien por la infección por SAR-COV2 o por las vacunas y se especula sobre los posibles mecanismos que subyacen en esta relación.

Este artículo es de libre acceso en <https://europepmc.org/article/med/36826786>

UNA AMPLIA REVISIÓN ACERCA DE MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

E. DouradoE, Bottazzi F, Cardelli C et al. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2023; 41: 199213

Un extenso grupo de investigadores, pertenecientes a varios países, han realizado esta interesantísima, extensa, detallada, actualizada y muy documentada revisión de todo lo concerniente a miopatías inflamatorias idiopáticas (MII). Recomendamos, porque vale la pena, una lectura íntegra de su trabajo. Aquí nos limitaremos a reproducir los “mensajes para llevar a casa” que los autores clasifican en 6 apartados.

Patogénesis:

- Las MII confieren un riesgo significativo de agregación entre pa-

rientes de primer grado y una heredabilidad de alrededor del 20%.

- CD26 se expresa selectivamente en las células musculares de los pacientes con MII, especialmente en tejidos que presentan mayor necrosis e inflamación vascular.
- Los niveles de HSP-90, clusterina y galectina-3 se correlacionan con actividad de la enfermedad.
- SIGLEC-1 se correlaciona con la actividad en DM y DM juvenil.

Datos de laboratorio y autoanticuerpos:

- Los ANA pueden ser negativo en algunos subconjuntos de pacientes con MII.
- Anti-FHL1, puede ser positivo en MII seronegativa o esclerosis sistémica.
- Niveles elevados de anti-TIF1y se asocian con mayor actividad y gravedad, en miositis sin cáncer, y con una tasa de supervivencia más baja en miositis con cáncer asociado.
- La positividad de anti-CCAR1 en pacientes con DM y anti-TIF-1y se asocia a menor riesgo de cáncer.
- No todos los pacientes positivos para anti-HMGCR tienen una historia de exposición a estatinas y algunos presentan características clínicas compatibles con DM.
- Niveles elevados de ferritina sérica predicen mortalidad a corto plazo en pacientes con DM-anti-MDA5+ con EPI rápidamente progresiva (EPI-RP).

Afectación general y muscular.

- Infecciones, neoplasias y EPI-RP son causas comunes de muerte en MII.
- La densidad capilar del pliegue ungueal es un potencial marcador dinámico de actividad global en la DM del adulto.
- Estudio semicuantitativo y cualitativo muscular o mediante ultrasonido (US), pero no cuantitativo ni con resonancia magnética (RM), mostraron cambios tras 9 semanas de tratamiento con inmunoglobulina (Ig) iv.
- El estudio mediante US de los

flexores profundos de los dedos puede ayudar a discriminar a los pacientes con IBM de otros subconjuntos de miositis.

Subconjuntos de MII

- Las tasas de supervivencia en IBM se reducen en comparación con las de poblaciones sanas y de otros pacientes con MII: insuficiencia respiratoria y neumonía son causas comunes de muerte.
- La frecuencia de enfermedades neurodegenerativas y de trastornos de funciones de memoria y ejecutivos, de los pacientes con IBM, no difieren de los de controles emparejados
- La EPI no es rara en pacientes con necrosis muscular inmunomediada (NMIM) positivos para anticuerpos anti-SRP, aunque es típicamente de gravedad leve a moderada.
- El síndrome anti-sintetasa con episodios de inflamación sistémica recurrente es un subtipo de enfermedad más agresiva y refractaria. La positividad Anti-PL7 se asocia con este fenotipo.

Aspectos extramusculares:

- Una FVC<50% predice significativamente la mortalidad a los 6 meses en pacientes anti-MDA5+.
- Los pacientes con PM/DM tienen una mayor prevalencia de arritmias supraventriculares y de fallo cardíaco (FC) de nuevo inicio que los controles. El riesgo de FC es más alto durante el primer año siguiente al diagnóstico de MII pero persiste hasta 10 años
- El pseudoangioedema se asocia potencialmente a curso grave y mal pronóstico en DM
- Después de adecuada estratificación del riesgo de cáncer, la exploración PET/TC al inicio parece un enfoque eficaz, con alto valor predictivo negativo, para descartar cáncer asociado a miositis (CAM),
- La disfagia, síntoma importante en la miositis, puede asociarse con aspiración y neumonía en IBM. La anomalía de la deglución se puede evidenciar por

videofluoroscopia (VFS) para demostrar una barra cricofaríngea, que se sugiere relacionada con fibrosis del esfínter esofágico superior.

Tratamiento:

- Los corticoides y los csDMARD deben emplearse como tratamiento de primera línea, mientras que ciclofosfamida, Ig iv,

rituximab y abatacept deben reservarse para formas graves y/o refractarias.

- Micofenolato parece eficaz en el tratamiento de la MII, independientemente de la presencia de EPI. Los antipalúdicos han resultado poco eficaces en su manejo.
- La Ig iv (2g/kg /4 semanas) es segura y eficaz a largo plazo en el tratamiento de la DM y es vá-

lida como terapia de primera línea para disfagia refractaria o afectación muscular, cutánea y pulmonar.

- La administración temprana de rituximab debe ser considerada en MNIM-anti-SRP.

El trabajo es de libre acceso en <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=19544>

VASCULITIS



José Luis Callejas Rubio

Manuela Moreno Higuera

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

17 ACTUALIZACIONES DE LOS MANDAMIENTOS EULAR SOBRE EL MANEJO DE LAS VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA

Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al.

Ann Rheum Dis. 2023 Mar 16. <http://dx.doi.org/10.1136/ard-2022-223764>

Usando métodos Delphi con 20 expertos de 16 países se han establecido 17 nuevas recomendaciones, 10 para la granulomatosis con poliangiétis (GPA)/poliangiétis microscópica (PAM) y 7 para la granulomatosis eosinofílica con poliangiétis (GEPA), con los siguientes niveles de evidencia (NE) y grados de recomendación (GR):

1. Si se puede hacer una biopsia, hazla. NE: 3b, GR: C.
2. Mejor test PR-3 y MPO que IFI. NE: 1a, GR: A.

3. Para inducir la remisión de formas graves de GPA/PAM corticoides con rituximab o ciclofosfamida. NE: 1a, GR A; prefiriendo rituximab en formas recidivantes. NE: 2b, GR: B.
4. Para inducir la remisión en formas no graves de GPA/PAM corticoides con rituximab; como alternativas al rituximab, utilizar metotrexate o micofenolato. NE: 1b, GR: B.
5. Como parte del tratamiento de inducción de la remisión de GPA/PAM, corticoides orales a dosis equivalente de 50-75 mg/día de prednisolona con descenso rápido para alcanzar el equivalente a 5 mg/día en 4-5 meses. NE: 1b, GR:A.
6. Avacopan en combinación con rituximab o ciclofosfamida puede ser considerado para inducir la remisión, con la idea de reducir la exposición a corticoides. N: 1b, GR: A.
7. Plasmaféresis para inducir la remisión en GPA/PAM con creatinina > 300 µmol/L (3,4 mg/dl) de-bido a glomerulonefritis activa. NE: 1a, GR: B. En caso de hemorragia alveolar no se recomienda el uso rutinario de plasmaféresis. NE: 1b, GR: B.
8. En casos con GPA/PAM refractarios a tratamientos para inducir la remisión se recomienda una reevaluación exhaustiva del estado de la enfermedad y las comorbilidades; considerar derivar a un centro con experiencia en vasculitis. NE: 5, GR: D.
9. Para el mantenimiento de la remisión de GPA/PAM después de la inducción seguir con rituximab. Tanto la azatioprina como el metotrexate pueden ser consideradas alternativas. NE: 1b, GR: A.
10. Debe continuarse el tratamiento de mantenimiento durante

24-48 meses desde el inicio de la enfermedad NE: 1a, GR: B. Terapias más prolongadas deben reservarse para formas recidivantes y con alto riesgo de recaída. NE: 4, GR: D.

11. Para la inducción de la remisión de nuevos casos de GEPA o formas recidivantes con afectación grave orgánica o vital: corticoides a dosis altas con ciclofosfamida, o rituximab como alternativa. NE: 2b, GR: B.
12. En caso de formas no graves, corticoides. NE: 2b, GR: B.
13. Para inducir la remisión en pacientes con formas recidivantes o refractarias, no graves, mepolizumab. NE: 1b, GR: B.
14. Para mantener la remisión de GEPA después de la inducción, en formas graves considerar metotrexato (NE 2b, GR: B); azatioprina, mepolizumab o rituximab (NE: 4, GR C). Para mantener la remisión de formas recidivantes en GEPA no graves en el momento de la recidiva, recomiendan mepolizumab. NE 1b, GR: A.
15. Para manejo de las vasculitis ANCA se recomienda la valoración global del paciente más que el título de ANCA y/o el recuento de CD19 para tomar decisiones. NE 1b, GR: B.
16. En pacientes tratados con rituximab, medir las inmunoglobulinas previas a cada curso para detectar inmunodeficiencias secundarias. NE 1b, GR: B.
17. Profilaxis de P. Jirovecii y otras infecciones con trimetoprim-sulfametoxazol en pacientes que reciben rituximab, ciclofosfamida y/o altas dosis de corticoides. NE 3b, GR: B.

Comentarios

De las recomendaciones nos quedamos con el papel de avacopan como ahorrador de corticoides. No llegamos a entender muy bien el por qué relegar el mepolizumab para mantener la remisión

en formas recurrentes no graves, en lugar de usarlo desde el inicio, ya que tampoco dan lugar a usar ningún fármaco inmunosupresor y recomiendan sólo corticoides.

ENSAYO ALEVIATE: ALEMTUZUMAB COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA PARA LAS VASCULITIS SISTÉMICAS PRIMARIAS REFRACTARIAS A TRATAMIENTO CONVENCIONAL

Gopaluni S, Smith R, Goymer D, et al. *Arthritis Res Ther.*2022;23(1):81

A pesar del tratamiento actual para la inducción a la remisión de la mayoría de las vasculitis sistémicas primarias (VSP), existe una proporción de pacientes que no responden de forma adecuada y un alto porcentaje de pacientes presenta recaídas. Alemtuzumab (ALZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD52 que reduce transitoriamente los monocitos y los eosinófilos, alterando a largo plazo el número y la proporción de los subconjuntos de células T y B. La experiencia previa ha identificado las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) y la enfermedad de Behçet (EB) como las VSP que se beneficiarían de ALZ, pues presentan como núcleo de su patogénesis la disregulación de las células T.

Los autores plantean la hipótesis de que ALZ induce la remisión en pacientes con vasculitis que no han respondido a las terapias convencionales, con un perfil de seguridad aceptable en pacientes seleccionados con VAA y EB refractarias o recidivantes. Ensayo clínico aleatorizado, en un solo centro, de fase IIb, prospectivo, abierto y de dosis variables. Los criterios de inclusión clave fueron un diagnóstico de VAA o EB y

vasculitis activa con al menos un elemento grave o tres no graves según lo registrado en la puntuación de actividad de vasculitis de Birmingham para la granulomatosis de Wegener (BVAS/WG). En el caso de los pacientes con VAA se requería un tratamiento previo de inducción con ciclofosfamida, metotrexato o rituximab, en combinación con prednisolona, durante al menos 3 meses, y en el caso de la EB, al menos 6 meses de tratamiento anti-TNF. La inmunosupresión de base con azatioprina y micofenolato se interrumpió antes de su inclusión en el estudio.

La mediana de edad era de 40 años (rango 28-44), con una duración de la enfermedad de 61 meses (42-103). Los pacientes fueron asignados para recibir una dosis baja de 30 mg (15 mg/día durante dos días consecutivos) o una dosis alta de 60 mg (30 mg/día durante dos días consecutivos) de ALZ mediante infusión intravenosa; que se administraron al inicio del estudio y a los 6 meses, o antes si era clínicamente apropiado. Se permitió un máximo de tres ciclos durante los 12 meses del estudio: 23 pacientes recibieron al menos una dosis de ALZ (13 dosis baja y 10 dosis alta); 12 tenía VAA y 11 EB. Se prescribió prednisolona oral a una dosis máxima de 10 mg/día durante el primer mes tras el ingreso, con una reducción estandarizada de 2,5 mg al mes para retirar la prednisolona a los 4 meses. En caso de vasculitis persistente o brotes leves, se permitió un aumento de prednisolona 30 mg/día durante 1 semana y, a continuación, una reducción de 5 mg/semana hasta el protocolo. Dieciséis pacientes (69,5%) lograron una respuesta completa (6/23, 26,1%) o parcial (10/23, 43,5%) a los 6 meses. Ocho (34,7%) mantuvieron la remisión hasta el final del ensayo sin recaídas. El fracaso de tratamiento, definido como la imposibilidad de lograr una respuesta a

la vasculitis a los 6 meses o una recaída entre los 6 y 12 meses, se produjo en 13/23 pacientes (56,5%), no existiendo diferencias entre los grupos de dosificación. La dosis media diaria de corticoide oral (excluidos 2000 mg de metilprednisolona preinfusión) administrada en el transcurso de 1 año fue de 6 mg/día.

Todos los pacientes recibieron profilaxis de reacciones a la infusión (metilprednisolona, clorfeniramina y paracetamol), de neumonía para *P. jirovecii* (trimetopim/sulfametoxazol) y herpes (aciclovir). Seis pacientes (26%) se retiraron por progresión de la enfermedad. Se observaron 10 acontecimientos adversos graves en 7 (30%) pacientes; 4 estaban relacionados con el ALZ (reacción a la infusión, gas-troenteritis lírica, colitis por citomegalovirus e infección por *C. difficile*). No hubo diferencias en los criterios de valoración clínicos entre los grupos de tratamiento con 60 y 30 mg de ALZ. Los autores concluyen que en un grupo seleccionado de pacientes con VPS refractaria, ALZ condujo a la remisión en 2/3 de los pacientes a los 6 meses. La remisión se mantuvo hasta los 12 meses en 1/3 de los pacientes y el perfil de seguridad fue aceptable. Sin embargo, el efecto no se mantuvo y las recaídas fueron frecuentes, lo que obligó a repetir la administración e impidió la retirada de los corticoides en la mayoría de los pacientes.

Comentarios

Se trata de un ensayo con un bajo número de muestra, heterogéneo en cuanto a VPS, en el que si bien se observaron mejorías en la actividad de la enfermedad en la mayoría de los pacientes y con una baja frecuencia de eventos adversos graves, sólo un tercio alcanzó la remisión sostenida. Nos preguntamos si con un número de muestra mayor (mayor participación de centros), una adminis-

tración más prolongada, con una dosis más elevada y/o un periodo de seguimiento superior, tendríamos otros datos más favorables para este fármaco; u otros resultados sobre su perfil de seguridad a largo plazo. En cualquier caso, en pacientes muy seleccionados con VAA o EB, como éstos, ALZ es una opción.

TOCILIZUMAB EN POLIMIALGIA REUMÁTICA

Devauchelle-Pensec V, Carvajal-Alegria G, Dernis E, *et al.* JAMA. 2022; 328(11):1053-62.
Bonelli M, Radner H, Kerschbaumer A, *et al.* Ann Rheum Dis. 2022;81(6):838-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221126. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35210264.

En el último año se han publicado los resultados de dos ensayos clínicos sobre la eficacia de tocilizumab (TCZ) en pacientes con polimialgia reumática (PMR), uno en pacientes con PMR de reciente diagnóstico, denominado PMR-SPARE, y otro en pacientes con dependencia de corticoides, el SEMAPHORE (Safety and Efficacy of Tocilizumab vs Placebo in Polymyalgia Rheumatica With Glucocorticoid Dependence).

En el primero se incluyeron 36 pacientes, 19 con TCZ y 17 con placebo, todos tratados con corticoides con descenso rápido, empezando por 20 mg/día, con suspensión en la semana 11. El objetivo primario fue el porcentaje de pacientes en remisión sin corticoides en la semana 16, y como objetivos secundarios el tiempo hasta la primera recaída y la dosis acumulada de corticoides a la semana 16 y 24. El objetivo primario se consiguió en 12/19 (63%) del grupo del TCZ y 1/17 (11,8%) del grupo placebo, con una OR de 12,9 a favor de TCZ. El tiempo

hasta la recaída fue de 130 vs 87 días y la dosis media de prednisona de 727 mg vs 935 mg.

Los autores concluyen que en pacientes con nueva PMR tratados con una pauta rápida de descenso de corticoides, TCZ fue superior a placebo en conseguir la remisión libre de prednisona, el tiempo hasta la recaída y en la dosis acumulada de corticoides.

En el SEMAPHORE se aleatorizaron 101 pacientes con PMR activa corticodependiente (definida como persistencia clínica con PCR elevada >10 mg/dl y dosis de corticoides mayor o igual a 10 mg/día) a recibir TCZ intravenoso (51 pacientes) o placebo (50 pacientes). El 100% recibieron también hidroxicloroquina y el 41% de los asignados a TCZ y el 21,6% del placebo, estaban con metotrexate. Como objetivo primario se describió un compuesto de baja actividad definida por una PCR <10 mg/dl con dosis de prednisona inferior o igual a 5 mg, o bien un descenso de más de 10 mg de la dosis inicial, a las 24 semanas de seguimiento. El objetivo se alcanzó en el 67,3% de los pacientes con TCZ y en 31,4% de los tratados con placebo, con una OR de 2,3.

Los autores concluyen que en pacientes con PMR activa a pesar del tratamiento con prednisona, algunos de ellos también con metotrexate, el tratamiento con TCZ comparado con placebo resultó en un porcentaje significativamente mayor de pacientes con la PMR controlada

Comentarios

Como era de esperar TCZ es mejor que placebo asociado a corticoides en pacientes con PMR. Pensamos que los resultados son interesantes, pero desde un punto de vista de la práctica clínica diaria debería usarse en pacientes corticodependientes y que hayan pasado previamente por metotrexate.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS



Juan González Moreno

Inés Losada López

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

ENSAYO CLÍNICO FASE III SOBRE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE TOCILIZUMAB EN FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

Koga T, Sato S, Hagimori N, et al. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2022; 40: 1535-1542.

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es la enfermedad autoinflamatoria monogénica más frecuente. EL objetivo terapéutico de la misma es prevenir la amiloidosis secundaria (AA) minimizando la inflamación subclínica, además de la prevención de ataques. La primera línea de tratamiento es la colchicina, sin embargo, entre un 10-20% de pacientes no responde de forma completa a la misma. Se conoce que, además de la pirina, en pacientes con FMF otras citoquinas, como la IL-6, pueden tener un papel patogénico. Por ello, este grupo japonés plantea el primer ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, para comprobar la seguridad y eficacia de tocilizumab en paciente con FMF resistente o intolerante a la colchicina. Para ello aleatorizaron pacientes 1:1 a recibir tocilizumab 162 mg subcutáneos semanales o placebo, durante 24 semanas.

En total se incluyeron 23 pacientes, 11 a la rama de tratamiento y 12 a la rama placebo. El objetivo primario, que fue el número de ataques febriles durante las 24 semanas de estudio, no se cumplió

aunque los ataques fueron menos frecuentes en el grupo de tocilizumab (0.078 ataques semanales en el grupo tratamiento vs 0.113 en el grupo placebo, $p=0.58$). Hay que remarcar que la mayoría de ataques se dieron en las primeras 8 semanas del ensayo (11/13 en el grupo tratamiento vs 11/20 en el grupo placebo), evidenciando una tendencia a mejores resultados a favor de tocilizumab durante el seguimiento. Además, cabe destacar el bajo número de ataques en el grupo placebo.

Entre los objetivos secundarios, el grupo de tocilizumab tuvo menor recurrencia de ataques (hazard ratio 0.45). Además, el grupo placebo precisó de un mayor número de veces tratamiento de “rescate”. Finalmente, todos los pacientes en la rama de tratamiento normalizaron los niveles de PCR y descendieron los niveles de SAA, en comparación con los pacientes de grupo placebo, en los que los valores de estos marcadores no se modificaron.

Tras las 24 semanas de tratamiento todos los pacientes se incluyeron en estudio de extensión, abierto, recibiendo todos el tratamiento en estudio, presentando resultados similares tras el inicio de tocilizumab en los pacientes que iniciaron en la rama placebo.

En cuanto a la seguridad no se registraron efectos adversos graves, y no hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

Comentarios

A pesar de ser un ensayo pequeño, con una población de FMF de “bajo riesgo” (late onset, baja representación de mutaciones en exón 10...), el trabajo parece reflejar la seguridad y eficacia de tocilizumab en FMF, pudiéndose considerar como alternativa terapéutica en algunos pacientes.

UN NUEVO ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE STILL DEL ADULTO. PROPOSAL OF A NEW DIAGNOSTIC ALGORITHM FOR ADULT-ONSET STILL'S DISEASE

Daghor-Abbaci K, Ait Hamadouche N, Makhoulouf CD, et al. *Clin Rheumatol*. 2023 Apr;42(4): 1125-1135.

Para la enfermedad de Still de adulto (AOSD) se han propuesto varios criterios clasificatorios. Los más usados con los de Yamaguchi y de Fautrel. Los primeros tienen alta sensibilidad y los segundos alta especificidad y no se han actualizado desde 1992 y 2002 respectivamente. El diagnóstico del ADOS es difícil dada la ausencia de un biomarcador específico y más aún, en casos de presentación atípica.

Es por ello que en este estudio se propone un algoritmo diagnóstico nuevo para la AOSD que es más sensible y preciso y es útil en estadios iniciales.

Se trata de un estudio prospectivo, caso-control, multicéntrico llevado a cabo en Argelia. Se incluyeron pacientes que cumplieran al menos 2 criterios mayores de la clasificación de Yamaguchi y/o Fautrel.

En total se incluyeron 160 pacientes, 80 con AOS y 60 controles con diagnósticos alternativos (enfermedades autoinmunes, neoplásicas, infecciosas). Se excluyeron 20 pacientes por no disponer de los datos suficientes. En el estudio multivariante los siguientes ítems se asociaron de forma independiente con el diagnóstico de AOSD por lo que posteriormente se les asignó una puntuación acorde a la odds ratio: rash típico (3 puntos), fiebre

$\geq 39^\circ$ (3 puntos), faringitis (2 puntos), artritis (2 puntos), ratio neutrófilo/linfocito (NLR) ≥ 4 (2 puntos) y la ferritina glicosilada $\leq 20\%$ (1 punto). El diagnóstico de AOSD se consideró en pacientes que cumplieran al menos 7 puntos con una sensibilidad del 92,5% y una especificidad del 93,3% y un área bajo la curva de 0,97, recalcando la importancia de haber descartado que estos criterios se pudiesen explicar por otra entidad y teniendo en cuenta que la fiebre fuese de más de 2 semanas de duración. En el estudio se pudo afirmar que este score ponderado es más preciso y más sensible que la clasificación de Yamaguchi y la de Fautrel.

Comentarios

Dada la dificultad en el diagnóstico precoz del AOSD es muy importante la actualización del algoritmo diagnóstico de cara a minimizar el tiempo hasta el diagnóstico y las posibles complicaciones. Como datos a recalcar a tener en cuenta que es el primer estudio prospectivo que incluye pacientes en fases iniciales y que incluye como biomarcadores el NLR y la ferritina glicosilada. El algoritmo propuesto podría ser una herramienta diagnóstica de gran valor si se confirma en estudios multicéntricos de validación.

SARCOIDOSIS



Carlos Romero

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

ALTERACIÓN FUNCIONAL RESPIRATORIA EN SARCOIDOSIS, NO SIEMPRE ES RESTRICTIVA

Elahi M, Talreja J, Steinbauer B, Koth LL, Samavati L. *Ann Am Thorac Soc.* 2023 Jan;20(1):30-37.

Aunque la afectación pulmonar de la sarcoidosis se ha asociado con una alteración ventilatoria restrictiva, otras alteraciones funcionales se han observado. El objetivo de este estudio es evaluar la prevalencia de los diferentes tipos de alteración de función pulmonar y su asociación a diferentes fenotipos clínicos y moleculares.

Es un estudio observacional transversal llevado en una población americana (Hospital Johns Ho-

pkins, Mariland), en una cohorte retrospectiva de pacientes ambulatorios con sarcoidosis que cumplían criterios de la ATS de 2020, revisados entre 2005 y 2015. Todos los pacientes incluidos tenían pruebas de función respiratoria realizada en el primer año tras el diagnóstico que incluyen espirometría y prueba de difusión de monóxido de carbono. Se distribuyen a los pacientes en pruebas funcionales normales o alteradas en uno de los siguientes 4 grupos: alteración restrictiva, obstructiva, mixta obstructiva-restrictiva o alteración aislada de la difusión.

Después de excluir pacientes con datos incompletos, se analizan 602 pacientes. El 92% tenían afectación pulmonar, predomi-

nio en mujeres (64%), raza negra (57%) y edad media al diagnóstico de 51 años. La duración media de la enfermedad de los pacientes era 4 años de, presentando en la mayoría (64%), más de un órgano afectado. Entre los pacientes con afectación pulmonar, el 56% tenían afectación de la función pulmonar: afectación restrictiva fue lo más frecuente (47%), afectación obstructiva 22%, obstructiva-restrictiva en 16% y afectación de la difusión aislada en 15%. La afectación funcional fue más común en pacientes de raza negra, y respecto a sexos, la afectación obstructiva predominó en hombres respecto a mujeres, siendo más la afectación restrictiva en mujeres respecto a hombres. En los fuma-

dores el fenotipo más común la afectación combinada obstructiva-restrictiva o la afectación aislada que la difusión, sin embargo no fue más común el patrón obstructivo aislado.

Concluyen que la afectación pulmonar restrictiva, aún siendo la afectación funcional más común en la sarcoidosis, afecta a menos de la mitad de los pacientes, habiendo diferencias respecto a raza y sexo.

Comentarios

Este artículo evalúa por primera vez los diferentes fenotipos funcionales en pacientes con sarcoidosis. El número de pacientes es elevado y se habría esperado, aparte de las diferencias en sexo y raza, o consumo de tabaco, que el análisis de la afectación funcional hubiera arrojado un poco de más de luz respecto al fenotipo clínico de afectación pulmonar. Al ser un estudio transversal se desconoce si la afectación funcional basal influye en la tasa de progresión de la enfermedad o en la mortalidad. De importancia es anotar, como se hace notar en una editorial en la misma revista, que muchos ensayos clínicos y algoritmos terapéuticos se evalúan la eficacia de los fármacos en la respuesta de la capacidad vital forzada y podría ser inadecuada su evaluación aislada en un porcentaje alto de pacientes.

AFECTACIÓN RENAL DE LA SARCOIDOSIS EN UNA COHORTE ALEMANA: BIOPSIA REVELADORA A PESAR DE POCAS ANORMALIDADES URINARIAS

Raoul Bergner, Stefan M Weiner, Gabriele Kehl, et al. *Respir Med.* 2023 Apr; 209:107121.

La afectación renal de la sarcoidosis suele estar considerada como una manifestación infrecuente, alrededor del 5%, aunque con da-

tos de prevalencia muy variables. Bergner y col analizan en un estudio transversal retrospectivo, a 327 pacientes con sarcoidosis entre 2001 y 2021 con afectación renal. Encontraron que en 109 (33,3%) presentaban sarcoidosis renal probable y se sometieron a biopsia. De ellos (27,5%) tenían confirmación histopatológica de afectación renal asociado a sarcoidosis.

En 57 (64%) tenían una tasa de filtración glomerular estimada < 60 ml/min/1,73 m². En el análisis urinario, se encontraron en general alteraciones menores en el sedimento de leucocituria y/o hematuria, las cifras de proteinuria en más del 90% inferior a 1000 mg/g de creatinina con una media de 328.

Los pacientes con afectación renal fueron significativamente mayores, con menor frecuencia de afectación de ganglios linfáticos extrapulmonar. Entre los marcadores de laboratorio, no hubo diferencias en leucocitos, VSG o PCR, pero los niveles de calcio, enzima convertidora de angiotensina e interleuquina 2 fueron más altos en pacientes con afectación renal.

Como hallazgos histopatológicos, lo más frecuente fue la nefritis intersticial (73%), asociado a afectación granulomatosa en el 35% y después la nefrocalcinosis (24%); Menos frecuentes se encontró glomerulonefritis (11%). Un 10% presentaron nefroangiosclerosis y un 3% nefropatía diabética como hallazgos asociados.

Los pacientes con sarcoidosis renal recibieron con más frecuencia glucocorticoides que otros pacientes con sarcoidosis sin afectación renal (92% frente a 78%) y como era de esperar mayor frecuencia de azatioprina y micofenolato, así como menor frecuencia de uso de metotrexato.

Comentarios

Nuevo estudio observacional que amplía nuestro conocimiento de esta manifestación infravalorada

en la sarcoidosis. Tiene la limitación de ser un estudio transversal que evalúa la afectación renal inicial y sin seguimiento. El porcentaje relativamente alto de afectación renal puede estar relacionado que se trata de centros de referencia en nefrología. La poca afectación urinaria y función renal relativamente preservada se relaciona con una valoración en estadios iniciales. Como hechos destacables es uno de los estudios con mayor número de biopsias realizadas y es el primer estudio, según los autores, que han evaluado la IL-2 (factor de crecimiento de linfocitos T que se eleva en numerosas nefropatías inflamatorias e inmunológicas) en la afectación renal de la sarcoidosis.

EXPERIENCIA SOBRE TRATAMIENTO SISTÉMICO EN SARCOIDOSIS EN UN HOSPITAL ESPAÑOL: GLUCOCORTICOIDES SOLOS O ACOMPAÑADOS

Fernández-Ramón R, Gaitán-Valdizán JJ, González-Mazón I et al. *Eur J Intern Med.* 2023. 2023 Feb; 108:60-67. doi: 10.1016/j.ijim.2022.11.020.

Es un estudio observacional en la cohorte de este centro hospitalario para evaluar la prescripción de tratamiento sistémico en la sarcoidosis y las manifestaciones clínicas relacionadas con la necesidad de esta indicación.

En 21 años, entre 1999 y 2019 se obtuvieron datos de 342 pacientes, con una edad media al diagnóstico de 47,7 años, con ligero predominio en mujeres (51,8%). La afectación torácica aparece en el 88%, afectación extratorácica en el 68%, con una afectación intratorácica exclusiva en el 31,6%. Entre la afectación extratorácica, la afectación más frecuente fue piel (34%), seguido de articular (27,4%), ocular (17,8%) y afectación hepática (9,6%). La afectación renal, comentada en artículo

anterior, fue poco frecuente, en un 3,8%. Los varones tenían una afectación a una edad ligeramente más joven (45 vs 50), con afectación torácica más frecuente y más grave que las mujeres.

Respecto a los objetivos del estudio, precisaron tratamiento sistémico en 207 pacientes (60,5%). Como era de esperar el tratamiento más usado fueron los glucocorticoides, en todos los pacientes (60,5%). Se trataron con inmunosupresores convencionales 25,4% de los pacientes y con tratamiento biológico 12,9%. Entre los inmunosupresores convencionales el más usado fue metotrexato (21,9%) seguido de azatioprina (6,7%). Micofenolato sólo se usó en 2 pacientes (0,6%), y entre los biológicos adalimumab (9,1%), seguido de infliximab (8,2%). Se trataron 7,3% con antipalúdicos.

De los que recibieron tratamiento, la mayoría (62,1%) fue monoterapia con glucocorticoides, un 20,9% recibieron un segundo fármaco y un 17% recibieron 3 o más fármacos. Los sistemas que precisaron de mayor uso de tratamiento inmunosupresor (tres o más fármacos) fue con afectación renal (100%), sistema nervioso (86%), ocular (83%) y corazón (80%). Los factores relacionados con necesidad de tratamiento sistémico fue el ser varón, afectación pulmonar, ocular, renal o neurológica.

Comentarios

Los glucocorticoides, siguen siendo el tratamiento de base de la sarcoidosis como se pone de manifiesto en este estudio, que presenta unos resultados obtenidos similares a otros estudios sobre la necesidad de tratamiento sistémico y los fármacos usados. También es similar a lo que se usa en la práctica habitual de nuestras consultas. Llama la atención el escaso uso de tratamiento con micofenolato, cada vez más considerado para la afectación ocular o pulmonar como alternativa a metotrexato, posiblemente relacionada con tratarse de una cohorte histórica.

UNA REVISIÓN PARA COMPLETAR: SARCOIDOSIS CARDIACA

De Bortoli A, Birnie DH. *Circ J.* 2023 Mar 24; 87(4):471-480.

La sarcoidosis cardiaca se manifiesta hasta en un 5% de los pacientes. Su presentación clínica puede ser bloqueo aurículo-ventricular, taquicardia ventricular o insuficiencia cardiaca. No hay un acuerdo unánime sobre cómo y en qué pacientes debe hacerse el screening en pacientes con sarcoidosis cardiaca, considerándose el ECG en todos los pacientes, mientras que el uso de ecocardiograma y Holter-ECG habría que considerarla según los casos. Debido al riesgo y la escasa rentabilidad de la biopsia endomiocárdica, el diagnóstico se basa en las pruebas de imagen, especialmente en la cardiorrresonancia y la tomografía por emisión de positrones (PET). La demostración de

una captación de realce tardío de gadolinio por cardiorrresonancia tiene una excelente sensibilidad para la detección de afectación cardiaca en la sarcoidosis. El PET permite hacer monitorizar la respuesta a tratamiento. Precisan de tratamiento con glucocorticoides y habitualmente con otro inmunosupresor. Una mayoría de pacientes con sarcoidosis cardiaca van a requerir desfibrilador implantable por el riesgo significativo a pesar del tratamiento inmunosupresor. Una mejor comprensión de la enfermedad con mayor uso de los desfibriladores implantables ha permitido mejorar el pronóstico de esta complicación

Comentarios

Revisión narrativa clara y actualizada de la sarcoidosis cardiaca que incluye un algoritmo sencillo para guiar tratamiento inmunosupresor y el uso de desfibrilador implantable.

ENFERMEDAD DE BEHÇET



Gracia Cruz Caparrós

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

¿ES POSIBLE LA IMPLEMENTACIÓN DE UNA ESTRATEGIA “TREAT TO TARGET” EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET?

Fragoulis GE, Bertias G, Bodaghi B, et al. *Clin Immunol.* 2023 Jan; 246:109186.

A pesar de los avances logrados en el manejo de la enfermedad de Behçet (EB), su heterogeneidad clínica y curso impredecible, dificultan

la posibilidad de definir una estrategia confiable que garantice el uso eficiente de los tratamientos.

Presentamos un documento de posición de un grupo de expertos en EB, que plantean la necesidad de desarrollar instrumentos robustos que permitan seguir adecuadamente la actividad de la enfermedad. Recuerdan que, hoy por hoy, el manejo de la EB se basa en las manifestaciones individuales con el

objetivo de prevenir las recaídas y el daño orgánico. Proponen el reto de desarrollar una estrategia “Treat to Target” (T2T) basada en el principio de que tratar a los pacientes hacia un objetivo específico y ajustar el tratamiento si ese objetivo no se alcanza, consigue mejores resultados a largo plazo. Argumentan su aplicación en afecciones crónicas como la diabetes mellitus o la hipertensión arterial, y en ciertas enfermedades sistémicas como el lupus o la artritis reumatoide.

Toman como modelo su implementación en el lupus, donde ha conseguido definir el estado de remisión (SLEDAI-2K clínico= 0) y el de baja actividad de la enfermedad (LLDA), además de un índice compuesto de remisión (DORIS), ampliamente aceptado por la comunidad científica y utilizado en grandes cohortes prospectivas y retrospectivas, con el respaldo de las recomendaciones EULAR. Extrapolar estos logros a la EB no es fácil. Hablamos de una enfermedad que, a falta de biomarcadores, requiere un alto índice de sospecha diagnóstica. Cada manifestación necesita una terapia diferente. El formulario actual de actividad (BDCAF), además, no alcanza a establecer objetivos acordes a los conocimientos actuales de la enfermedad.

El primer obstáculo que encuentran es la medición de la actividad en la EB, cuando su espectro clínico varía desde un brote mucocutáneo leve hasta un brote ocular, vascular o neurológico grave. Podemos aspirar a medir de forma independiente la actividad de cada uno de estos compromisos, pero el desafío está en definir un índice compuesto de actividad que sea capaz de ponderar la afectación orgánica que lleva al daño irreversible sin olvidar la incapacitación de las aftas orales recurrentes. Es un punto a resolver, necesario para definir los estados de “remisión completa” o al menos el de “mínima actividad” de la enfermedad.

El segundo reto es buscar un instrumento que mida confiablemente el resultado de los tratamientos. Re-

cuerdan el avance que ha supuesto el desarrollo del conjunto básico de dominios por el grupo OMERACT BD. Incluye 5 dominios aplicables a todos los pacientes (actividad general, afectación de nuevos órganos, calidad de vida, eventos adversos y muerte) y 6 subdominios relativos a cada órgano. Hay un subdominio mucocutáneo (número y dolor de las lesiones), ocular (agudeza visual, frecuencia de ataques oculares, gravedad ocular y fuga vascular), vascular (lesión, tromboflebitis superficial y síndrome posttrombótico), neurológico (lesión, función cognitiva y neurológica), gastrointestinal (actividad clínica y endoscópica) y musculoesquelético (recuento de articulaciones dolorosas e inflamadas).

En tercer lugar, y no menos importante, la definición de objetivo, parte crucial del T2T, tampoco está libre de trabas. A falta de objetivos estándar que definan los estados de remisión o de baja actividad, se buscan logros más concretos, relativos a manifestaciones específicas, que asocien buenos resultados. La angiografía con fluoresceína puede ser, por ejemplo, una herramienta confiable para evaluar la remisión de la uveítis desde que la fuga capilar periférica predice las recaídas y el resultado visual a largo plazo. Una buena recanalización de la trombosis venosa en la ecografía Doppler puede ser un objetivo para la afectación venosa ya que fue un predictor importante de recaída. Los niveles de calprotectina fecal se asociaron a remisión endoscópica en lo que respecta al compromiso gastrointestinal. Sin olvidar otros objetivos, como el control de las aftas orales, importantes para el paciente aunque no lleven a daño irreversible.

Estas son las tres líneas principales de trabajo que identifican y que les lleva a proponer la necesidad de un consenso multidisciplinar de expertos. Su objetivo es dar unas recomendaciones que guíen el tratamiento por objetivos en esta enfermedad, a la luz de los avances terapéuticos de los últimos años

Comentarios

Es un proyecto ambicioso para la EB, no exento de desafíos, que pretende aplicar una estrategia, basada en tratar por objetivos, que tan buenos resultados ha dado en otras enfermedades como la diabetes mellitus o la hipertensión arterial. Implantarlo en enfermedades sistémicas, donde no hay objetivo único y donde concurren tantos factores difícilmente cuantificables, es otra historia. Tenemos la experiencia del lupus, paradigma de la enfermedad multisistémica y heterogénea, donde se ha avanzado mucho. Es cierto que en la EB tenemos la dificultad añadida de su menor prevalencia sin contar con el reto diagnóstico que supone una enfermedad que carece de biomarcadores confiables, una realidad que, además, dificulta la predicción de brote. Pero, ¿por qué no intentarlo?

ESTUDIO COMPARATIVO DE ANTI-TNF Y TOCILIZUMAB EN EL EDEMA MACULAR QUÍSTICO DE LA ENFERMEDAD DE BEHCET

Barroso-García N, Atienza-Mateo B, Ferraz-Amaro I, et al. *Semin Arthritis Rheum.* 2023 Feb; 58:152153.

Este trabajo multicéntrico español está dedicado a investigar la eficacia de dos grupos de fármacos biológicos en el tratamiento del edema macular (EMQ) de la enfermedad de Behcet (EB). Los autores recuerdan, en primer lugar, que el EMQ es la afección más grave de la uveítis asociada a esta enfermedad, constituyendo la causa principal de ceguera (25-72%). Su pronóstico, por fortuna, ha mejorado en los últimos años gracias al uso de inmunosupresores convencionales y, especialmente, de fármacos biológicos. Entre ellos, los anti-TNF, adalimumab (ADA) e infliximab (IFX), y también tocilizumab (TCZ), han demostrado ser eficaces en el tratamiento de las uveítis asociadas a

la EB. Asimismo, hay evidencias de la utilidad de los tres fármacos en la resolución del EMQ uveítico, independientemente de la enfermedad subyacente aunque, en estos trabajos, los pacientes con EB no están suficientemente representados.

Por todo ello, el fundamento de este estudio observacional y abierto es comparar la eficacia de ADA e IFX frente a TCZ en el EMQ de los pacientes con EB que no han respondido a fármacos convencionales, durante 4 años de seguimiento.

Todos los pacientes cumplían los criterios del International Study Group (ISG) para el diagnóstico de EB. De una cohorte inicial de 177 pacientes tratados con anti-TNF y 14 tratados con TCZ por uveítis refractaria en EB, seleccionaron solo aquellos (49 pacientes, 72 ojos) que tenían EMQ al inicio del estudio. De ellos, 25 pacientes (40 ojos) recibían ADA, 15 (21 ojos) IFX y 9 (11 ojos) TCZ. Todos los pacientes habían recibido corticoides y al menos un inmunosupresor sintético convencional, y todos los tratados con TCZ excepto uno, habían recibido previamente anti-TNF. Analizaron la evolución del grosor de la mácula (resultado principal), la agudeza visual mejor corregida (MAVC) y la inflamación intraocular (Tyndall en cámara anterior y vitritis). Las características demográficas y clínicas basales fueron similares en los 3 grupos de pacientes, salvo por una menor agudeza visual en el grupo de TCZ y un mayor grado basal mas alto de inflamación intraocular en el de ADA.

Encontraron que el grosor de la mácula disminuyó progresivamente en los 3 grupos, lográndose una remisión completa del EMQ al año de seguimiento en el 76%, 60% y 66% con ADA, IFX y TCZ, respectivamente. Asimismo, la agudeza visual mejoró en los tres grupos sin diferencias significativas entre ellos. La inflamación intraocular disminuyó significativamente respecto a valores basales (el Tyndall a 1, 2, 3 y 4 años y la vitritis a los 2 años) solo en el grupo tratado con ADA. Sin embargo, al comparar el efecto de

los 3 fármacos mediante análisis de regresión de modelos mixtos lineales, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros. Tampoco se observaron diferencias en los 3 grupos en lo relativo a la mediana de meses de seguimiento, remisión ocular o eventos adversos/toxicidad entre los 3 grupos.

Concluyen que ADA, IFX y TCZ, son eficaces en el tratamiento del EMQ uveítico de la EB, porque consiguen una remisión en, al menos, dos tercios de los pacientes tratados y un efecto favorable en los parámetros oculares de agudeza visual e inflamación intraocular. En casos refractarios a anti-TNF, TCZ es una alternativa eficaz y segura.

Comentarios

La eficacia de anti-TNF y TCZ en la resolución del EMQ uveítico refractario a terapia convencional ya se ha tratado en otros estudios retros-

pectivos, sin embargo, este trabajo aporta el hacerlo específicamente en un número alto de pacientes con EB. En este estudio, como en precedentes, TCZ se introduce preferentemente cuando falla un anti-TNF, lo que sugiere una enfermedad más grave, siendo aún mas valioso el resultado favorable que consigue, pero debiendo interpretar con cautela los resultados que comparan la eficacia entre uno y otro fármaco. No disponemos de información sobre su valor como primera opción terapéutica ni posibilidades, por tanto, de comparar frente a frente con anti-TNF. Poco más que añadir a este excelente trabajo, y a la reflexión final que hacen los autores sobre la necesidad de diseñar estudios prospectivos que comparen "head to head" distintos fármacos biológicos para definir cual es el mejor para tratar la uveítis no infecciosa grave en general y la asociada a EB en particular.

DIGESTIVO



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

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

TRATAMIENTO COMBINADO CON DOS CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. ¿UNA OPCIÓN PROMETEDORA? ESTUDIO MULTICÉNTRICO FINLANDÉS

Eronen. H, Kolehmainen. S, Koffert J. et al. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 57:8,936-941

La terapia dual, con dos fármacos biológicos con diferentes dianas terapéuticas, está emergiendo como una nueva opción de tratamiento para la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) refractaria y para las manifestaciones extra-intestinales sintomáticas con EII controlada.

Los datos publicados sobre eficacia y seguridad de esta nueva estrategia terapéutica son escasos y de baja calidad.

Este estudio, multicéntrico y retrospectivo, en el que participan 4 hospitales finlandeses, tiene como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de la terapia biológica combinada en pacientes con EII.

Se incluyeron pacientes con EII, mayores de 16 años, que hubieran recibido dos tratamientos biológicos simultáneamente, desde junio de 2015 hasta diciembre de 2020. El objetivo primario fue evaluar la efectividad del tratamiento, definida como remisión clínica, y el secundario, la seguridad del mismo.

Se incluyeron 16 pacientes (15 pacientes con enfermedad de Crohn y 1 con colitis ulcerosa) y 22 líneas de tratamiento. El tiempo medio de seguimiento fue de 9 meses (rango 2-31 meses). En todos los pacientes incluidos, previamente, habían fallado entre 3 y 5 líneas de tratamientos biológicos en monoterapia.

Un tercio de los pacientes (32%) alcanzaron la remisión clínica, 5 de ellos lo hicieron con una segunda

línea de tratamiento combinado. En cuatro líneas de tratamiento, se pudo reducir la dosis de corticoides. Solo un paciente alcanzó la curación mucosa endoscópica y en otro se logró una mejoría significativa de las lesiones mucosas, ambos con enfermedad de Crohn, y un tercio de los pacientes precisaron tratamiento quirúrgico durante el seguimiento. Se registraron 3 infecciones; una erisipela y dos infecciones por *Clostridium difficile*, pero en ningún caso hubo que suspender el tratamiento.

La combinación de Adalimumab (ADA) y Ustekinumab (USTE) fue la más frecuentemente utilizada y la más efectiva: más de la mitad de los pacientes que alcanzaron la remisión estaban con esta pauta.

Comentarios

La terapia dual, con dos fármacos biológicos, se está instaurando en la práctica clínica para aquellos casos de EII refractaria. Los datos de eficacia y seguridad son esca-

sos y heterogéneos y, la mayoría, publicados como serie de casos. Actualmente, desconocemos qué asociación es la más adecuada y cuántas líneas de tratamiento podemos utilizar.

Este estudio multicéntrico, aunque retrospectivo, nos muestra que la terapia dual es una opción que puede ser eficaz en algunos pacientes con EII refractaria y con un buen perfil de seguridad, mejor que el reportado en las series de reumatología, lo que puede ser debido a que la edad media de los pacientes con EII es menor.

La combinación de ADA y USTE fue la más eficaz, incluso como segunda línea de tratamiento tras fallo a una primera.

Aunque debido al reducido tamaño de muestra, no fue posible definir factores predictivos de respuesta, los datos de este estudio nos animan a utilizar la combinación de biológicos, incluso en varias líneas, en pacientes con EII refractaria que sean jóvenes y con poca morbilidad.

SÍNDROME DE SJÖGREN



Mónica Zamora Pasadas
Nuria Navarrete Navarrete
José Mario Sabio Sánchez

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

BIG DATA, SJOGREN Y LINFOMA

Gabriela Hernández-Molina, Belchin Kostov, Pilar Brito-Zerón et al.
Rheumatology 62; 2023: 243–255. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac205>

Entre las EAS, el SS primario (SSp) es el que presenta mayor riesgo de desarrollo de linfoma, siendo

ésta una temida complicación, que se presenta con una frecuencia 10 a 40 veces superior que en la población sana. Si bien existe aún mucha incertidumbre, su origen parece relacionarse con la persistente activación de los LB y la mediación de factores pronocogénicos, que favorecerían la transición de un proceso expan-

sivo policlonal de células B a un proceso proliferativo oligoclonal/ monoclonal y a la transformación maligna.

La mayoría de los linfomas en pacientes con SSp son LNH de células B, siendo el tipo más frecuente el linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), seguido del linfoma difuso de células B

grandes (DLBCLs) y del linfoma nodal de zona marginal de células B (NMZL). En general, los pacientes con SSp que desarrollan LNH de células B muestran un pronóstico bastante bueno, tienden a presentar un curso sin síntomas B (fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso) y solo el 10 % de ellos podría transformarse en una variedad menos diferenciada, es decir, más agresiva. Sin embargo, los resultados en términos de respuesta al tratamiento y tasas de supervivencia parecen diferir según el subtipo de linfoma. Los linfomas MALT se caracterizan por un curso bastante indolente y los DLBCLs presentan peor pronóstico.

Uno de los principales intereses de la comunidad científica se centra en encontrar los factores predisponentes para linfoma en SSp, e incluso para los subtipos de linfoma, tanto clínicos como analíticos e histológicos y más recientemente se trabaja en encontrar hallazgos genéticos y moleculares que permitan la identificación de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar linfoma. Es ingente la literatura científica en este sentido. Clásicamente se ha descrito y es ampliamente aceptado por los grupos de expertos una serie de factores predictores que pueden estar presentes incluso al diagnóstico del SS y asociarse con un mayor riesgo de evolucionar a linfoma: crioglobulinemia, focus score elevado, elevada actividad de la enfermedad, linfopenia, pico monoclonal sérico y/o urinario e hipocomplementemia (doi: 10.1093/rheumatology/keab939). Estos marcadores de riesgo actuarían de forma sinérgica, y el riesgo de desarrollo de linfomas es mayor cuando se presentan varios de ellos. Una de las principales limitaciones comunes a los estudios es el pequeño tamaño de las series. Es de destacar que la investigación que traemos en este comentario se ha llevado a cabo en un registro multicéntrico internacional, el Big Data Sjögren Project Consortium,

que fue diseñado en 2014 para recopilar y analizar pacientes con SSp de todo el mundo y extraer una imagen fiel de la enfermedad. En 2021 contaba con casi 12.000 pacientes. En el estudio que revisamos en este comentario los autores analizaron esta larga serie de pacientes, lo que representa sin duda una virtud de este trabajo multicéntrico. Tuvo como objetivo caracterizar a pacientes con SSp que desarrollaron neoplasias hematológicas y analizar las principales características relacionadas con el SS y el linfoma, identificar los factores de riesgo y estudiar cómo es la presentación clínica y la evolución del linfoma. Se analizó retrospectivamente un total de 414 pacientes (355 mujeres, edad media 57 años) con neoplasias hematológicas. En 43 de los pacientes la neoplasia precedió al menos un año al diagnóstico del SS. 376 pacientes (91 %) tenían linfoma de células B maduras, casi la mitad linfoma MALT (n = 197), seguido de DLBCL (n = 67), linfoma NMZL (n = 29), CLL/SLL (n = 19) y linfoma folicular (n = 17). Se encontraron diferencias en la edad al momento del diagnóstico (menor en MALT, mayor en CLL/SLL), presentación clínica predominante (agrandamiento glandular en linfoma MALT, linfadenopatía periférica en NMZL y FL ganglionar, síntomas constitucionales en DLBCL, diagnóstico incidental en CLL/SLL), respuesta terapéutica (mayor en linfoma MALT).

Comentarios

Éste es el estudio más grande informado de neoplasias malignas hematológicas que complican el SS primario, con predominio absoluto de los linfomas de células B, especialmente MALT, siendo las glándulas salivales el sitio principal de afectación. Este escenario histopatológico altamente específico está relacionado con el buen pronóstico general con una tasa de supervivencia a 5 años de casi el 90%.

Es obligado actualizar el conocimiento creciente sobre los factores del SSp que pueden predisponer al linfoma, y en concreto a su presentación clínica y pronóstico, así como recordar que se trata de un área dinámica que seguirá aportando datos relevantes en cuanto al manejo y pronóstico de nuestros pacientes.

ICTUS PREMATURO Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Clara L. Zippel, Sonja Beider, Emelie Kramer et al.

Cardiovasc Med. 2022 Dec 14;9:1048684.

doi: 10.3389/fcvm.2022.1048684.

PMID: 36588566; PMCID:

PMC9794609.

Se sabe que el SSp se asocia a una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) y enfermedades cardiovasculares (ECV). Hay mayor aterosclerosis en pacientes con SSp, habiéndose identificado disfunción endotelial, engrosamiento de la íntima y pérdida de la distensibilidad de la pared del vaso, así como aumento de los FRCV tradicionales, sobre todo HTA e hipercolesterolemia. Para analizar las diferencias entre los pacientes con SSp con y sin afectación CV, se recogieron pacientes procedentes de Reumatología y Neurología de la Facultad de Medicina de Hannover entre 2018 y 2021 que cumplían criterios de la ACR. La ECV se registró como infarto de miocardio (IAM), AITs o enfermedad de la arteria carótida por ecografía y enfermedad vascular periférica (EVP) por síntomas clínicos o hallazgos en la eco-doppler. Fueron un total de 312 pacientes, de los que el 80.4% eran mujeres, con una edad de inclusión de 58.3 años y una duración media del SSp de 5

años. 61 pacientes tuvieron alguna forma de ECV, fueron más mayores y en mayor proporción, varones. La HTA, hipercolesterolemia y DM fueron más prevalentes en los pacientes con ECV, además de tener más comorbilidades como FA o IC. No hubo diferencias en cuanto a tabaquismo, AF de ECV ni IMC. También tuvieron tasas más altas de vasculitis y Raynaud. No hubo diferencias en cuanto al tratamiento con corticoides ni IS. Los pacientes que tenían al menos una manifestación isquémica tenían una mayor actividad de la enfermedad. La positividad de anti-La fue más prevalente en pacientes con SSp con IAM, mientras que los eventos cerebrovasculares se asociaron con un mayor ESSDAI. En el análisis multivariante la HTA, hipercolesterolemia, sexo masculino, Raynaud y afectación del SNC fueron factores predicto-

res independientes de ECV en el SSp. Los pacientes con ACV eran más jóvenes, y al no encontrarse asociación con la FA u otros FR, podemos deducir una asociación con el SSp. Los sudores nocturnos tuvieron una asociación adicional con eventos isquémicos. Estos sudores pueden ser un indicador de actividad de la enfermedad o de inflamación sistémica, y ambos aumentan el riesgo de ECV. Los sudores también pueden estar causados por otros factores como la menopausia o neuropatía autonómica, que también pueden aumentar el RCV en pacientes con SSp. En cuanto al fenómeno de Raynaud como factor independiente asociado a las ECV, se ha relacionado con la disfunción endotelial periférica microvascular, una de las primeras etapas de la aterosclerosis, y con la fibrosis miocárdica subclínica.

Comentarios

Todo apunta a un posible efecto sinérgico entre los FRCV tradicionales y los factores específicos de la enfermedad, lo que supone una mayor carga aterogénica. Por tanto, es fundamental la monitorización CV y el control estricto de los FRCV, por lo que es importante conocer las guías EULAR para el manejo de comorbilidades CV. De hecho, la EULAR recomienda una adaptación de las calculadoras de riesgo de ECV por un factor de multiplicación de 1.5 en pacientes con AR. Es necesaria la implementación de modelos de riesgo modificados y un manejo CV específico, con evaluaciones de rutina de los FRCV tradicionales y de las características específicas de la enfermedad, apoyándonos en protocolos de diagnóstico CV y métodos no invasivos como la ecografía de la arteria carótida.

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!





picture by: @matthew_henry

EL RINCÓN DE LA COLABORACIÓN

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



Adoración Martín

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

Registro Andaluz de Nefritis Lúpica

La idoneidad de la creación de un registro en pacientes con LES se ha visto avalado por numerosas publicaciones, no sólo para proyectos de investigación y disponer de los pacientes susceptibles de entrar en estudios futuros sino para compartir conocimiento sobre el comportamiento clínico de cohortes vecinas y aunar y discutir clínica y tratamiento. La importancia de la comunicación científica entre los profesionales y diferentes centros de todo nuestro territorio de forma multidisciplinar es de suma importancia para el manejo y el pronóstico de nuestros pacientes. se propone la creación de un **Registro Autonómico de Nefritis Lúpica** que englobe los pacientes actuales en seguimiento por **Nefrología, Medicina Interna y Reumatología**, y respaldado por las sociedades autonómicas de Nefrología, Reumatología y Autoinmunes.

El objetivo es informar sobre las características sociodemográficas y clínicas de nuestras pacientes en el momento de la biopsia renal así como el tratamiento recibido, todas ellas variables independientes. Los objetivos específicos son las variables resultado de respuesta al tratamiento, supervivencia renal y mortalidad global. Se pretende conocer que variables de riesgo independientes pueden influir en las variables resultado.

De forma secundaria, esta base constituye un registro bien documentado de pacientes que podrá seguir siendo completado prospectivamente por los responsables de cada paciente tanto para facilitar la asistencia diaria como la investigación futura, contribuyendo con ello al desarrollo de estudios longitudinales que permitan responder a diferentes preguntas.

Se incluirían pacientes adultos (>18años) con Nefritis Lúpica diagnosticada mediante biopsia renal con un mínimo de 6 meses de seguimiento y en seguimiento actual en servicios de Nefrología, Medicina Interna y Reumatología de la Comunidad Autónoma de Andalucía.

Pueden incluirse pacientes con NL activa o inactiva en la actualidad, siempre que estén vivos y en seguimiento. No se incluirán los fallecidos o perdidos previamente o en la fecha de inclusión.

Para incluir pacientes en el registro, contactad con *Adoración Martín Gómez*
Nefrología Hospital de Poniente. Email: doritamg@gmail.com



Próximos eventos:

Drs-Ortega Castro/Aguirre Zamorano

XI Seminario de la AADEA

"Últimos avances y novedades terapéicas en enfermedades autoinmunes y otras enfermedades reumatológicas"



Córdoba, 16-17 de junio de 2023

Dr. De Ramón

Curso para Residentes 2023

"Actividad clínica e inteligencia artificial"



Málaga, 15 y 16 de diciembre de 2023

Drs. Borrachero/ Martín Suarez

XII Congreso de la AADEA



Huelva, 2024

Más información e inscripciones en aadea.es