

AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes

REVISIONES:

Inmunización de los pacientes con Enfermedades Autoinmunes: fundamentos indicaciones y pautas

Síndromes Autoinmunes post-COVID 19

Premio Nobel Fisiología y Medicina 2023

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 Inflamatorias, Nefrología, Síndrome Antifosfolípido, Hipertensión pulmonar, Infecciones y Autoinmunidad, Inflamación Ocular, Genética, Pediatría, Inmunología, Enfermedades Autoinflamatorias, Digestivo, Farmacia Hospitalaria y Sarcoidosis.



- 3 Presentación**
Norberto Ortego Centeno
- REVISIONES**
- 4 Inmunización de los pacientes con enfermedades autoinmunes: fundamentos indicaciones y pautas**
María Fernández Prada
Lucía Fernández-González
Inés Elena Fernández-Peón
Germán Fernández-Rodríguez
- 14 Síndromes Autoinmunes post-COVID 19**
Enrique de Ramón Garrido
Elisabeth Gómez Moyano
María del Mar Ayala Gutiérrez
- 24 Mención Premio Nobel Fisiología y Medicina 2023**
- LITERATURA COMENTADA**
- 25 Lupus Eritematoso Sistémico**
María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido
- 28 Artritis Reumatoide**
Manuel Tenorio Martín
- 30 Síndrome Antifosfolípido**
José Luis Rodríguez García
- 33 Esclerodermia**
Raquel Ríos Fernández
Marta García Morales
Norberto Ortego Centeno
- 35 Síndrome de Sjögren**
Mónica Zamora Pasadas
Nuria Navarrete Navarrete
José Mario Sabio Sánchez
- 37 Vasculitis**
José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera
- 40 Farmacia Hospitalaria**
Joaquín Borrás Blasco
Silvia Cornejo Uixeda
- 42 Enfermedad de Behçet**
Gracia Cruz Caparrós
- 45 COVID-19 y Enfermedades Autoinmunes**
María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido
- 47 Pediatría**
Marisol Camacho Lovillo
María José Lirola Cruz
- 49 Dermatología**
Ricardo Ruiz Villaverde
Francisco De la Torre Gomar
David Moyano Bueno
- 50 Hipertensión Pulmonar**
Francisco José García Herández
Julio Sánchez Román
Rocío González León
- 53 Enfermedad relacionada con IgG4**
Cristina Borrachero Garro
Ignacio Martín Suárez
- 55 Inmunología**
Laura Cabo Zabala
Esther Carrasco Pardo
Francisco Javier Muñoz Vico
- 56 Infecciones y Autoinmunidad**
Javier de la Hera Fernández
Leopoldo Muñoz Medina
- 59 Miopatías Inflamatorias**
Francisco José García Hernández
Julio Sánchez Román
Rocío González León
- 61 Inflamación Ocular**
Encarnación Jiménez Rodríguez
Paloma Rivera de Zea
Julia Macías Pérez
- 62 Digestivo**
María del Pilar Martínez Tirado
Beatriz Zúñiga de Mora Figueroa
Javier García Verdejo
- 63 Genética**
Lourdes Ortiz Fernández
Javier Martín Ibáñez
- 64 Nefrología**
Adoración Martín Gómez
Ana Ávila Bernabeu
Mª del Mar Castilla Castellano
- 70 Sarcoidosis**
Carlos Romero
- 72 Enfermedades Autoinflamatorias**
Inés Losada López
Juan González Moreno
- 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

Colaboradores: Ana Ávila Bernabeu, María del Mar Ayala Gutiérrez, Cristina Borrachero Garro, Joaquín Borrás Blanco, Laura Cabo Zabala, José Luis Callejas Rubio, Marisol Camacho Lovillo, Mª del Mar Castilla Castellano, Silvia Cornejo Uixeda, Esther Carrasco Pardo, Gracia Cruz Caparrós, Milagros Cruz Martínez, Javier de la Hera Fernández, Francisco De la Torre Gomar, Enrique de Ramón Garrido, Lucía Fernández González, María Fernández Prada, Germán Fernández Rodríguez, Francisco José García Hernández, Javier García Verdejo, Rocío González León, Juan González Moreno, 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, Leopoldo Muñoz Medina, Nuria Navarrete Navarrete, Norberto Ortego Centeno, Lourdes Ortiz Fernández, Raquel Ríos Fernández, Paloma Rivera de Zea, José Luis Rodríguez García, Carlos Romero, Ricardo Ruiz Villaverde, José Mario Sabio Sánchez, Julio Sánchez Román, Manuel Tenorio Martín, José Antonio Vargas Hitos y Mónica Zamora Pasadas.

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

Año 16, Volumen 1. Junio de 2023



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

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

TRIGESIMONOVENO NÚMERO

Queridos amigos,

Os hacemos llegar un nuevo número de Cuadernos de Autoinmunidad (el 39). Quiero agradecer la labor de los compañeros que contribuyen, número tras número, a que sea una realidad. Nuestra Sociedad, la AADEA, es una sociedad modesta, pero desde que comenzó su actividad allá por el año 2005, no ha parado de trabajar en diferentes campos de las enfermedades autoinmunes, entre ellos, muy especialmente, en el de la formación y difusión de conocimientos. Ir recibiendo, siempre en tiempo (bueno, casi siempre), las colaboraciones solicitadas, es una auténtica delicia. Y esto es así, número tras número, y es así, a pesar de que los colaboradores, como es lógico, cada vez están comprometidos en más y más proyectos. La participación de profesionales de diferentes especialidades hace que nuestra revista tenga un valor especial y sea apreciada cada vez por más personas. Es cierto que, en ocasiones, tenemos pequeños “tropiezos” para la difusión de Cuadernos. Pero lo tomamos como gajes del oficio, que en la vida pasan con demasiada frecuencia, cosas incomprensibles.

En el número actual contamos con dos artículos de fondo excepcionales: El primero, escrito por María Fernández Prada, Lucía Fernández-González, Inés Elena Fernández-Peón, Germán Fernández-Rodríguez, del servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Vital Álvarez Buylla de Asturias, se centra en un aspecto interesantísimo, el de la inmunización de los pacientes con enfermedades autoinmunes. Tiene un claro contenido práctico y estoy seguro que os va a gustar. El segundo, está dedicado al síndrome postcovid-19, escrito por nuestro compañero Enrique de Ramón Garrido y Elisabeth Gómez Moyano, del Servicio de Dermatología. Hospital Regional Universitario de Málaga, que seguro también va a ser de vuestro agrado.

Además, contamos con las colaboraciones habituales a las que incorporamos una más dedicada a Farmacia Hospitalaria. Un Servicio cada vez más relevante en la atención a los pacientes con enfermedades autoinmunes. Va a correr a cargo de Joaquín Borrás Blasco y Silvia Cornejo Uixeda, del Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital de Sagunto y creo que ha supuesto un gran acierto.

Quiero destacar que un mismo artículo (MORTALIDAD Y RIESGO CV EN VASCULITIS ANCA EN ANDALUCIA. Firmado por Martín-Gómez MA, Rodríguez Torres A, Espinosa Hernández M, y otros miembros de la AADEA y publicado en Hipertens Riesgo Vasc. 2023;S1889-1837(23)00036-3) ha sido comentado por dos especialistas diferentes: nefrólogos e internistas, lo que me ha parecido, sin duda alguna, de especial relevancia. Un artículo de colaboración de la AADEA que esperamos sea el primero de muchos más.

Espero que este número sea de vuestro agrado.



Norberto Ortego Centeno
Coordinador de “Cuadernos de Autoinmunidad”

REVISIÓN



María
Fernández
Prada ¹



Lucía
Fernández-
González ²



Inés Elena
Fernández-
Peón ³



Germán
Fernández-
Rodríguez ⁴

¹ Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Hospital Vital Álvarez Buylla. Asturias

² Centro de Salud de Siero. Asturias

³ Centro de Salud de Pravia. Asturias

⁴ Centro de Salud de Pendueles. Asturias

INMUNIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES: FUNDAMENTOS INDICACIONES Y PAUTAS

FISIOPATOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNITARIO

El sistema inmunitario constituye una defensa natural del organismo, con tres funciones principales: reconocer elementos ajenos (antígenos extraños), generar memoria inmunitaria y evitar la lesión de los tejidos propios (autotolerancia)¹. Esta última se consigue ya en las etapas iniciales del desarrollo de los órganos linfoides, mediante la inactivación o eliminación de los clones T y B potencialmente autorreactivos (delección y anergia clonal, supresión inmunológica)².

Así, la autoinmunidad consiste en un fallo en los diversos mecanismos de autotolerancia, generando daño orgánico y, por ende, enfermedades autoinmunes. En muchas ocasiones se desconoce la causa, pero sí se han establecido ciertos factores precipitantes, tales como la genética, el ambiente o agentes físicos, químicos y biológicos. Las lesiones son muy heterogéneas, pudiendo ser localizadas o generalizadas³. En la Tabla 1 se recogen una serie de mecanismos de autoinmunidad, siendo la presentación antigénica una de las alteraciones más importantes.

Mecanismos de autoinmunidad	Ejemplos
Rotura de la delección clonal	Síndrome poliendocrino autoinmune
Rotura de la anergia clonal • Aporte de la 2ª señal • Activación de "abortos clonales"	Administración de interleucina-2 Manifestaciones autoinmunes de la infección por VEB
Fallo de la supresión inmune	IPEX (<i>Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome</i>)
Alteración de la presentación antigénica: • Reacción cruzada • Autopresentación antigénica • Rotura de santuarios	Fiebre reumática Tiroiditis autoinmune Oftalmía simpática
Activación de linfocitos B1	Síndrome de Sjögren
Alteración de la red idiotipo-antiidiotipo	Lupus eritematoso, anemia hemolítica autoinmune

Tabla 1. Mecanismos de autoinmunidad. Desarrollado a partir de Regueiro González JR, López Larrea C, González Rodríguez S, Martínez Naves E. Errores de la inmunidad: la autoinmunidad. Inmunología, biología y patología del sistema inmunitario. 4ª Ed. Madrid: Médica Panamericana. 2012. p.185-94

A continuación, se propone una clasificación de las enfermedades autoinmunes, dependiendo de los órganos afectados.

Clasificación de enfermedades autoinmunes			
Órganos específicos			
Sistema endocrino	Sistema hematopoyético	Sistema digestivo	Riñón-pulmón
Atrofia tiroidea Enfermedad de Graves Enfermedad de Addison Menopausia prematura Hipoglucemia autoinmune Diabetes <i>mellitus</i> Insulinodependientes Orquitis autoinmune	Anemia hemolítica autoinmune Púrpura trombopénica autoinmune Neutropenia idiopática	Enfermedad de Crohn Colitis ulcerosa Cirrosis biliar primaria Hepatitis autoinmune	Piel
			Pénfigo vulgar Penfigoide
			Sistema neuromuscular
			Miastenia gravis Esclerosis múltiple
No órgano específico			
Síndrome de Sjögren Artritis reumatoide Dermatomiositis Esclerodermia o esclerosis sistémica		Enfermedad mixta del tejido conectivo Lupus discoide Lupus eritematoso sistémico	

Tabla 2. Clasificación de las enfermedades autoinmunes. Elaboración propia, desarrollado a partir de López García MJ, Osuna Molina A, Osuna Molina R. Manual de Laboratorio para Enfermedades Autoinmunes Digestivas. Madrid: Omnia Science; 2013. Regueiro González JR, López Larrea C, González Rodríguez S, Martínez Naves E. Errores de la inmunidad: la autoinmunidad. Inmunología, biología y patología del sistema inmunitario. 4ª Ed. Madrid: Médica Panamericana. 2012. p.185-94.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

En la actualidad, las enfermedades autoinmunes representan un problema importante tanto a nivel de salud poblacional como en relación al impacto económico para el Sistema Sanitario. Dada la gran heterogeneidad de estas patologías y a pesar de los esfuerzos por determinar el impacto de las mismas, los estudios epidemiológicos al respecto muestran cifras muy variables, siendo escasos los que abordan estas enfermedades de manera global y a largo plazo^{4,6}.

Datos a nivel mundial

En 2015 se realizó un estudio que recogió datos publicados en los 30 años anteriores sobre incidencia y prevalencia de estas enfermedades a nivel mundial. Obtuvieron como resultados un aumento significativo de ambas (19,1% y 12,5%, respectivamente), más notable en el caso de las enfermedades reumáticas (7,1%)⁷. Tomando como ejemplo el lupus eritematoso sistémico (LES), las tasas generales de incidencia varían aproximadamente entre 0,3 – 23,7 por 100.000 personas/año, mientras que la prevalencia oscila entre 6,5 – 178,0 por cada 100.000 habitantes⁸; las estimaciones más altas se encontraron en Norteamérica, siendo 23,2/100.000 habitantes/año, y 241/100.000 habitantes, respectivamente⁹.

Datos a nivel europeo

Se han realizado estudios sobre enfermedades autoinmunes en países europeos. Siguiendo con el ejemplo del LES, en Suecia se registró una inciden-

cia de 2,8/100.000 habitantes entre 1994 y 2006, y una prevalencia de 65/100.000 habitantes en el 2006¹⁰. Asimismo, en un estudio realizado en Alemania se aprecia que la incidencia es mayor en mujeres (3,6/100.000 habitantes/año) que en hombres (2,2/100.000 habitantes/año), relación que se mantiene a nivel mundial^{8,11}.

Datos en España

Un estudio epidemiológico realizado por la Sociedad Española de Reumatología (EPISER 2016) en el que se evaluaron 4.916 personas concluyó que las patologías reumáticas tienen una elevada prevalencia, destacando la artritis reumatoide (AR) y la artritis psoriásica (APs)⁴. También se ha demostrado un aumento de la prevalencia de las enfermedades reumáticas con respecto 2001 que parece estar asociado al aumento del sobrepeso, la obesidad, el tabaquismo y al progresivo envejecimiento de la población^{4,12}.

TERAPÉUTICA DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

A) Evolución histórica

Las terapias inmunomoduladoras e inmunosupresoras han supuesto un cambio de paradigma en el manejo y pronóstico de los pacientes con enfermedades autoinmunes, estando indicadas en el tratamiento de un gran número de patologías¹³.

El inicio de la terapia inmunosupresora se remonta a 1942 y el descubrimiento de los efectos quimioterápicos de los agentes alquilantes¹⁴. Paralelamente, en 1949 el premio Nobel Philip Hench describió la utilización de la cortisona en pacientes con AR por su efecto antiinflamatorio. Estos hallazgos desencadenaron un aumento de investigaciones sobre el sistema inmune y la aparición de una amplia variedad de nuevos fármacos^{15, 16}. De entre todos ellos, en los años 70 comenzó a ponerse el foco en aquellos que tuvieran efectos a largo plazo en las enfermedades autoinmunes; una década más tarde, algunos de ellos se agruparon bajo el término “fármacos modificadores de la enfermedad” (FAME): sales de oro, cloroquina e hidroxiclo- roquina, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina A, meto- trexato, sulfasalazina, y leflunomida^{15, 17-20}.

El descubrimiento y producción de los anticuerpos mo- noclonales por Milstein y Köhler en 1975 no solo les valió el premio Nobel en 1984^{21, 22} sino que supuso un cambio radical en el abordaje de las enfermedades inflamatorias autoinmunes; comenzaba entonces la historia de los tra- tamientos dirigidos a dianas moleculares específicas^{15, 22}. En 1986, el muronomab (anti-CD3), fue el primer anticuer- po monoclonal terapéutico aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para emplearse en humanos. Desde ese momento se fueron desarrollando nuevos tratamientos, destacando: infliximab y adalimumab (anti-TNF α), trastuzu- mab (anti-HER2), bevacizumab (anti-VEGF), rituxumab (anti- CD20) y baricitinib (anti-JAK)²³⁻²⁵.

B) Clasificación y características de los principales tratamientos inmunomoduladores/inmunosupresores

Las siguientes Tablas 3, 4 y 5 clasifican y describen las princi- pales características de los principales tratamientos inmuno- supresores / inmunomoduladores.

Tabla 3. Clasificación, indicaciones y contraindicaciones de los FAME.

Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME)²⁶⁻²⁸			
NOMBRE	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES
Metotrexato	Inhíbe la dihidrofolato reductasa. Interfiere en síntesis, reparación y replicación celular del DNA	Artritis reumatoide (AR) Artritis psoriásica (AP) Polimiositis Sarcoidosis Síndrome de Reiter	Embarazo y lactancia Insuficiencia hepática/ renal grave Inmunodeficiencias Infecciones graves Vacunación de virus vivos
Leflunomida	Inhíbe la dihidrooroato deshidrogenasa (DHODH). Inhíbe la proliferación de linfocitos autoinmunes y activados	Artritis reumatoide Artritis psoriásica	
Hidroxiclo- roquina	Antimalárico e inmunosupresor	Artritis reumatoide Artritis idiopática juvenil Lupus Eritematoso Sistémico (LES) Espondiloartritis Esclerodermia Sarcoidosis	Retinopatía Alergia a los derivados
Ciclofosfamida	SAIquilante. Inactivación del DNA y depleción de linfocitos.	Granulomatosis de Wegener Nefropatía lúpica Linfoma Hodgkin/no Hodgkin Mieloma Múltiple Leucemia linfocítica aguda/crónica Leucemia mieloide crónica Leucemia linfoblástica aguda Sarcoma de Ewin Neuroblastoma Cáncer de mama, ovario y microcítico de pulmón Trasplantes (inmunosupresión)	Embarazo y lactancia Infecciones Insuficiencia medular grave Cistitis y obstrucción urinaria
Azatioprina	Derivado de la 6-mercaptopurina (6- MP). Inhibición de la síntesis de novo de purinas.	Artritis reumatoide Lupus eritematoso sistémico Polimiositis-dermatomiositis Hepatitis autoinmune Pénfigo vulgar Poliarteritis nodosa Anemia hemolítica autoinmune Púrpura trombocitopénica idiopática Pioderma gangrenoso Enfermedad inflamatoria intestinal Esclerosis múltiple intermitente-recurrente	Embarazo y lactancia Infecciones graves Insuficiencia hepática/ medular grave Pancreatitis Vacuna de virus vivos
Micofenolato de mofetilo	Profármaco del ácido micofenólico (MPA). Inhibición de la síntesis de novo de purinas (guanosina), con efecto citostático sobre linfocitos.	Trasplante renal/cardíaco/hepático Nefropatía lúpica	Embarazo y lactancia

Tabla 4. Indicaciones y contraindicaciones de los corticoides.

Corticoterapia ²⁶⁻²⁸			
NOMBRE	MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES
Corticoides	<p>Acción antiinflamatoria (disminución de la quimiotaxis leucocitaria y reducción de producción de enzimas proteolíticas de los polimorfonucleares).</p> <p>Acción inmunosupresora (depleción leucocitaria y disminución de la actividad de los linfocitos, sobre todo T).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Conectivopatías autoinmunes: LES, AR, polimiositis-dermatomiositis, enfermedad de Sjögren, sarcoidosis, etc. • Vasculitis sistémicas: Behçet, panarteritis nodosa, granulomatosis alérgica de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, arteritis de células gigantes, vasculitis primaria del sistema nervioso central • Artritis idiopática juvenil • Espondiloartropatías: espondilitis anquilosante, AP, síndrome de Reiter • Artritis microcristalina • Enfermedades dermatológicas: psoriasis, liquen plano, pénfigo • Enfermedad inflamatoria intestinal • Enfermedades del sistema nervioso: esclerosis múltiple, miastenia gravis 	<p>No existen contraindicaciones absolutas.</p> <p>Se recomienda la retirada inmediata en casos de psicosis esteroidea y de úlcera corneal herpética.</p>

Tabla 5. Clasificación, indicaciones y contraindicaciones de los inmunomoduladores más frecuentes.

Inmunomoduladores ²⁷⁻³²			
NOMBRE	ESTRUCTURA Y MECANISMO DE ACCIÓN	INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES
Infliximab	Anticuerpo monoclonal humano-murino quimérico recombinante. Bloqueo del TNF α	Artritis reumatoide Artritis psoriásica Artritis idiopática juvenil Espondiloartritis	<p>Comunes:</p> <p>Infecciones graves o tuberculosis</p> <p>Sepsis o riesgo de sepsis</p> <p>Antecedente de neoplasia en los 5 años previos (excepto melanoma)</p> <p>Enfermedad desmielinizante</p> <p>Fibrosis pulmonar</p> <p>Insuficiencia cardiaca moderada-grave</p> <p>Infliximab, Adalimumab: Insuficiencia cardiaca congestiva</p>
Etanercept	Proteína de fusión humana recombinante. Bloqueo del receptor del TNF α	Artritis reumatoide Artritis psoriásica Artritis idiopática juvenil Lupus eritematoso sistémico Espondiloartritis	
Adalimumab	Anticuerpos monoclonales humano recombinante. Bloqueo del TNF α	Artritis reumatoide Artritis psoriásica Artritis idiopática juvenil Espondiloartritis Enfermedad de Crohn Colitis ulcerosa	
Golimumab		Artritis reumatoide Artritis psoriásica Espondiloartritis Colitis ulcerosa	
Rituximab	Anticuerpo monoclonal humano-murino quimérico recombinante. Depleción de linfocitos CD20 positivos	Artritis reumatoide	
Abatacept	Proteína de fusión (CTLA-1 – IgG1). Bloqueo de la señal coestimuladora de los linfocitos T	Artritis reumatoide Artritis idiopática juvenil	
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal humano recombinante. Bloqueo del receptor de IL-6	Artritis reumatoide Artritis idiopática juvenil	Infecciones graves o tuberculosis Sepsis o riesgo de sepsis Antecedente de neoplasia en los 5 años previos (excepto melanoma) Enfermedad desmielinizante Fibrosis pulmonar
Apremilast	Molécula pequeña. Inhibición de PDE4.	Artritis psoriásica Psoriasis	Embarazo y lactancia <18 años
Baricitinib	Molécula pequeña. Inhibidor selectivo y reversible de la Janus quinasa (JAK)1 Y 2.	Artritis reumatoide	Embarazo y lactancia
Ustekinumab	Anticuerpo monoclonal humano. Inhibición de IL-12 e IL-23	Psoriasis Artritis psoriásica	Infecciones graves y tuberculosis Vacunas vivas atenuadas

COMPLICACIONES INFECCIOSAS DE LOS INMUNOMODULADORES

En 2018, las infecciones han supuesto en España el 36,1% de las reacciones adversas asociadas a tratamiento biológico en pacientes con enfermedades reumáticas: vía respiratoria superior, tracto urinario y herpes zóster, en ese orden de frecuencia³³. En el caso de pacientes con enfermedades dermatológicas, dicho porcentaje alcanzó el 22,54%, manteniéndose esa misma distribución³⁴.

En general, los fármacos incluidos dentro de los FAME aumentan la susceptibilidad a padecer infecciones oportunistas. Este hecho es especialmente importante en el caso de la azatioprina, que aumenta el riesgo de padecer infecciones bacterianas, fúngicas y virales: reactivación del virus hepatitis B (VHB) y C (VHC), virus varicela zóster (VVZ) y citomegalovirus (CMV). También se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, asociados al virus John Cunningham (JC). En el caso del metotrexato, el riesgo de infecciones oportunistas es menor, aunque se asocia a infecciones del tracto respiratorio, al igual que la leflunomida, y a VVZ, del mismo modo que el micofenolato y la ciclofosfamida^{26, 27}.

Aunque los corticoides tienen un mayor efecto inmunomodulador que inmunosupresor (este último con dosis superiores a 20 mg/día de prednisona), existe evidencia sobre la relación entre la dosis y el aumento de riesgo de padecer infecciones³⁵.

Dentro de la terapia biológica, es importante destacar las complicaciones infecciosas de aquellos más empleados. Los fármacos anti-TNF α se asocian ya desde el inicio del tratamiento a un incremento en el riesgo de infecciones potencialmente graves. Dado que altera la inmunidad celular, destacan las infecciones intracelulares y oportunistas (*Listeria monocytogenes*, *Salmonella* spp., *Candida*, *Aspergillus*, *Histoplasma capsulatum*, CMV, *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans*) y un aumento del riesgo de reactivación de VHB^{27, 36}. Esto último también se asocia a tratamientos con rituximab, que se diferencia de los anti-TNF α en que predispone a infecciones por gérmenes capsulados en mayor medida que por oportunistas, así como casos descritos de leucoencefalopatía multifocal progresiva^{27, 37}. A diferencia de la terapia biológica mencionada hasta ahora, el abatacept parece tener en general un menor riesgo de complicaciones infecciosas, excepto a nivel del tracto respiratorio, y sobre todo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)³⁷. Finalmente es preciso destacar que el tocilizumab presenta una tasa de infecciones superior a los FAME y similar a la de los anti-TNF α ²⁷.

Por último, es preciso recalcar el aumento del riesgo de reactivación de tuberculosis latente en pacientes con tratamiento inmunomodulador. Este fenómeno

se ha descrito especialmente en relación con la azatioprina y la ciclofosfamida en el grupo de los FAME, y dentro de la categoría de los biológicos de manera específica con los anti-TNF α ^{26, 27}. En este último grupo, la forma de presentación suele ser atípica, siendo más frecuentes las formas extrapulmonares y diseminadas²⁷. Por esta razón, se considera imprescindible descartar la presencia de tuberculosis activa o haber tenido contacto reciente con enfermos de tuberculosis, además de determinar la posibilidad de infección latente antes de iniciar el tratamiento inmunomodulador, con el objetivo de prevenir la reactivación^{27, 38}.

INMUNIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES

A) Generalidades

Durante muchos años existió la creencia entre los profesionales sanitarios relacionada de que los pacientes con enfermedades autoinmunes no debían recibir ningún tipo de vacunas dado que la vacunación aumentaba el riesgo de la reactivación de la patología de base. Esto hacía que este grupo de pacientes que precisamente tenían un mayor riesgo de infecciones (muchas de ellas prevenibles mediante la vacunación) registraran peores coberturas de vacunación que la población general.

Afortunadamente, la evidencia científica y los esfuerzos de los vacunólogos en la formación de específica los facultativos prescriptores de estas terapias han hecho que actualmente exista una mayor conciencia hacia la vacunación de estos pacientes en el momento del diagnóstico de la enfermedad.

Existen numerosas publicaciones relacionadas con el riesgo de infecciones en pacientes con enfermedades autoinmunes propiamente dichas, tales como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico donde se sabe que las personas con artritis reumatoide tienen 1,67 veces más riesgo de herpes zóster que las personas que no padecen esta enfermedad, y que este riesgo aumenta hasta 2,10 veces en el caso del lupus eritematoso sistémico³⁹. Por otro lado, también se sabe que son las infecciones las que aumentan el riesgo de brotes de la patología de base y que, además, en muchos casos, hace necesaria la retirada del fármaco. En este sentido, se disponen de datos sobre la asociación significativa entre las infecciones sistémicas (infección del tracto urinario, infección respiratoria o gastroenteritis aguda) y el riesgo de recaída de esclerosis múltiple medido en términos de aumento de la actividad de la enfermedad en la resonancia magnética y la activación de las células T⁴⁰.

De este modo, y tras todo lo expuesto, la valoración individualizada de los pacientes con enfermedades autoinmunes candidatos a tratamiento inmunomodulador/inmunosupresor o en tratamiento ya activo resulta de especial interés con el fin de programar un calendario de inmunización específico para el paciente (tipo de vacunas y/o anticuerpos monoclonales, número de dosis, momento de administración de estos productos biológicos) y evitar de esta manera infecciones inmunoprevenibles secundarias a la terapia, así como infecciones que puedan suponer una reactivación de la enfermedad de base.

B) El papel de las Unidades de Vacunas de los Servicios de Medicina Preventiva y Salud Pública

Con el avance de las nuevas terapias biológicas se ha ido descubriendo la necesidad de controlar los riesgos cardiovasculares e infecciosos, principalmente, por lo que el abordaje multidisciplinar de estos pacientes resulta cada vez más esencial.

Así pues, la derivación de estos pacientes a las Unidades de Vacunas de los Servicios de Medicina Preventiva y Salud Pública se ha convertido en un eslabón más para llevar a cabo el manejo adecuado de estas patologías. El objetivo principal de estas Unidades especializadas es valorar de individualizadamente a los pacientes (antecedentes médicos y vacunales) así como conocer la situación inmunológica basal mediante serología específica y las necesidades de inmunización que puedan tener de acuerdo con lo anterior y la terapia biológica a la que el paciente vaya a ser sometido. Se trata, entonces, de cubrir de manera unipersonal los riesgos infecciosos específicos que puedan dar lugar tanto la enfermedad de base como la terapia que el paciente reciba en el presente o en el futuro. Como norma general se sabe que no todos los pacientes que pertenecen a este grupo necesitan las mismas vacunas y/o anticuerpos monoclonales ni tampoco todos las necesitan en el mismo momento.

Este tipo de pacientes podrán ser derivados a la Unidad de Vacunas en cualquier fase de la enfermedad. Sin embargo, se sabe que el momento más adecuado para la valoración y vacunación del paciente es el momento del diagnóstico, siempre y cuando el paciente se encuentre estable desde el punto de vista clínico. Los motivos que respaldan esta recomendación son los siguientes:

- Si el paciente no ha iniciado tratamiento inmunosupresor/inmunomodulador se conseguirá un mayor rendimiento vacunal (mayor eficacia).
- Si el paciente no ha iniciado tratamiento inmunosupresor/inmunomodulador podrán ser administradas vacunas vivas-atenuadas en caso de ser necesario (estas vacunas están contraindicadas una vez que el paciente inicie dichas terapias).
- Si no existe urgencia para el inicio del tratamiento inmunosupresor/inmunomodulador de manera

inmediata podrán completarse las pautas de vacunación y, de nuevo, se conseguirá un mayor rendimiento vacunal (mayor eficacia).

C) Respuesta a la vacunación en pacientes con enfermedades autoinmunes

En general, la vacunación en personas con enfermedades autoinmunes muestra menor efectividad que en la población general, especialmente si tienen asociado un tratamiento inmunomodulador/inmunosupresor.

Así, la respuesta en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) a la vacuna de la gripe (B/Hong Kong) es aproximadamente 30 puntos porcentuales inferior a la de la población general, llegando esta disminución de la respuesta a superar los 50 puntos en aquellos que reciben tratamiento biológico⁴¹. En cambio, en pacientes con AR a tratamiento con anti-TNF α no se registró un descenso de la respuesta a las vacunas antineumocócicas, tampoco en aquellos a tratamiento con tocilizumab. Sin embargo, en pacientes a tratamiento con metrotexato, rituximab o tofacitinib se observó en descenso de 12-29 puntos porcentuales en el número de pacientes que lograban una respuesta inmune adecuada⁴².

En relación a la vacunación frente a hepatitis B, se observa que la respuesta a la primovacunación (antiHBs ≥ 10 mIU/mL) en pacientes con enfermedades autoinmunes (LES, AR, artritis idiopática juvenil -AIJ-) sin terapia biológica oscila entre el 52% y 80%⁴³⁻⁴⁵. Por contra, en pacientes con terapia biológica la respuesta es marcadamente menor, observándose una caída de entre 10 y 20 puntos porcentuales en pacientes con EII y AR, respectivamente^{43, 46}. El uso de la vacuna adyuvada con AS04C ha demostrado ser una buena opción alcanzando una inmunogenicidad de hasta 89%⁴⁷.

D) Indicaciones de vacunación en pacientes con enfermedades autoinmunes

En el año 2018 la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social publicó el documento titulado “Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones” en el que se dedica de manera específica un capítulo sobre la “Deficiencias inmunitarias secundarias. Tratamientos inmunosupresores”²⁸.

Si bien en este documento no se hace referencia de manera específica a patologías concretas, sí que se definen de manera muy apropiada las indicaciones generales de vacunación en pacientes con enfermedades autoinmunes sometidos a tratamiento inmunomodulador/inmunosupresor.

En este sentido, las principales indicaciones de vacunación en pacientes candidatos a recibir tratamiento inmunosupresor/inmunomodulador o que se encuentren con este tipo de terapias de manera activa son las siguientes:

- **Gripe estacional:** recibirá 1 dosis de vacuna al inicio de la campaña anual de vacunación antigripal. La vacuna deberá ser inactivada y, preferentemente, incluirá los 4 tipos de virus de la gripe (vacuna cuadrivalente/tetravalente). Aunque existen comercializadas vacunas antigripales vivas-atenuadas estas vacunas están indicadas en la etapa infantil por lo que estos pacientes no optarán a este tipo de vacunas. En el caso de niños menores de 18 años de edad con enfermedades autoinmunes en tratamiento inmunosupresor/inmunomodulador activo la vacuna viva-atenuada estará contraindicada por lo que deberán recibir cualquier vacuna inactivada autorizada para su uso según la edad del paciente.
- **Neumococo:** recibirá 1 dosis de vacuna frente a neumococo conjugada 13-valente seguido de neumococo polisacárida 23-valente con un intervalo entre ambas de 8 semanas. Posteriormente, recibirá 1 dosis de recuerdo de neumococo polisacárida 23-valente a los 5 años de la anterior. Recientemente se ha aprobado por parte de la Agencia Europea del Medicamento la vacuna frente a neumococo conjugada 20-valente y, a pesar de que desde la Ponencia de Vacunas no se ha realizado ninguna modificación de la pauta de vacunación conocida hasta el momento, algunas Comunidades Autónomas ya la están implementando en sus calendarios de vacunación autonómicos.

Es el caso de Andalucía, por ejemplo, donde la indicación de vacunación en este caso se realiza, desde abril de 2023, de la siguiente manera⁴⁸:

 1. Si no han recibido previamente ninguna dosis de vacuna neumocócica conjugada: se recomienda una dosis única de vacuna neumococo conjugada 20-valente.
 2. Si tienen antecedente de vacunación neumocócica con vacuna neumococo conjugada 13-valente y/o vacuna neumococo polisacárida 23-valente:
 - 2.1. Si la última vacuna que han recibido ha sido vacuna neumococo conjugada 13-valente: se recomienda una dosis única de vacuna neumococo conjugada 20-valente a partir de los 6 meses desde la vacuna neumococo conjugada 13-valente.
 - 2.2. Si la última vacuna que han recibido ha sido vacuna neumococo polisacárida 23-valente: se recomienda una dosis única de vacuna neumococo conjugada 20-valente a partir de los 12 meses desde la vacuna neumococo polisacárida 23-valente.
 3. Si han recibido vacuna neumococo conjugada 20-valente previamente: no se administrarán más dosis de vacuna neumococo conjugada 20-valente. Tras recibir vacuna neumococo conjugada 20-valente no será necesario recibir vacuna neumococo polisacárida 23-valente.
- **Hepatitis B:** algunos de los fármacos utilizados para el abordaje de las enfermedades autoinmunes pueden ser hepatotóxicos según la dosis o el tiempo de administración. Por ello, y al margen del seguimiento analítico de las enzimas hepáticas y otros marcadores de interés, los pacientes que no hayan recibido estas vacunas durante la etapa infantil o que la evaluación serológica indique la ausencia de anticuerpos (antiHBs negativo) deberán recibir las vacunas frente a hepatitis B en pauta 0-1-6 meses. Posteriormente, se realizará una serología antiHBs a partir de los 30 días tras la última dosis. En caso de ausencia de antiHBs podrán valorarse de manera individualizada vacunaciones adicionales.
- **Hepatitis A:** algunos de los fármacos utilizados para el abordaje de las enfermedades autoinmunes pueden ser hepatotóxicos según la dosis o el tiempo de administración. Por ello, y al margen del seguimiento analítico de las enzimas hepáticas y otros marcadores de interés, ante la ausencia de anticuerpos medido a través de serología IgG VHA, estos pacientes deberán recibir las vacunas frente a hepatitis A en pauta 0-6 meses. Posteriormente, se realizará de nuevo una serología IgG VHA a partir de los 30 días tras la segunda dosis. En caso de ausencia de IgG VHA podrá valorarse de manera individualizada vacunación adicional.
- **Varicela y triple vírica (sarampión-rubeola-parotiditis):** el manejo de estas vacunas en pacientes en tratamiento inmunosupresor/inmunomodulador deberá realizarse con suma precaución. Se trata de vacunas vivas-atenuadas cuya administración inadecuada podría dar lugar a efectos adversos graves (varicela o sarampión vacunal, neumonía, encefalitis, etc). Estas vacunas deberán ser administradas de manera exclusiva en ausencia de terapia activa. En caso de no haber recibido previamente ningún tratamiento el paciente deberá completar la pauta de vacunación con 2 dosis separadas de, al menos, 30 días y deberán esperarse de manera general 4 semanas desde la segunda dosis hasta el inicio del tratamiento (6 semanas en el caso del alemtuzumab). Si el paciente ha recibido previamente tratamiento se valorará concretamente el período de lavado de dicho fármaco para la administración de estas vacunas (12 semanas para el adalimumab o el golimumab; 15 semanas para el ustekinumab; 12 meses para el rituximab, por ejemplo).
- **Virus del papiloma humano:** aunque el documento de la ponencia solamente recomienda la vacunación frente a virus del papiloma humano hasta los 26 años en mujeres con enfermedades autoinmunes la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia refiere que los pacientes en tratamiento inmunosupresor y/o biológico pueden beneficiarse de la vacunación frente al virus del papiloma

humano, independientemente de la edad y sexo. De manera especial refiere que las mujeres afectadas de lupus eritematoso sistémico y enfermedad inflamatoria intestinal pueden beneficiarse en mayor medida, aunque no parece haber una mayor incidencia de cáncer de cérvix sí que se ha observado una mayor frecuencia de lesiones escamosas intraepiteliales, incluidas lesiones de alto grado⁴⁹.

- **Herpes zóster:** a pesar de que grupos con enfermedades autoinmunes tales como el lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide registran un mayor riesgo de herpes zóster y podrían beneficiarse de esta vacuna (RR 2,10 y 1,67, respectivamente)⁵⁰, actualmente las indicaciones financiadas de vacunación en España no incluyen de manera específica los pacientes con enfermedades autoinmunes, salvo aquellos que se encuentren con fármacos anti-JAKs (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, ruxolitinib, entre otros). No obstante, la vacuna frente a herpes zóster de subunidades está indicada en personas de 18 años y más con mayor riesgo de herpes zóster, la pauta de vacunación es 0-2 meses y el paciente podría adquirirla en la farmacia comunitaria previa prescripción mediante receta por parte del facultativo para su dispensación⁵¹.
- **Tétanos-difteria:** esta vacuna deberá actualizarse siguiendo las pautas de vacunación del adulto sano. Deberá tenerse en cuenta la administración de inmunoglobulina específica ante una herida de riesgo en estos pacientes, independientemente del estado de vacunación.
- **COVID-19:** a lo largo de la pandemia COVID-19 ha existido una importante preocupación sobre la seguridad de las vacunas COVID-19 y el riesgo de exacerbación de la patología de base en los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas. En ese sentido, existen numerosas publicaciones que destacan la baja tasa de incidencia de reactivación de la enfermedad y la ocurrencia similar de reacciones adversas asociadas a la vacunación en comparación con los controles⁵², y que los fármacos como los inhibidores de TNF o el metotrexato no afectó a la inmunidad humoral ni celular de la inmunización con las vacunas ARNm frente a COVID-19 en este grupo⁵³. Así pues, los pacientes con tratamiento inmunomodulador/inmunosupresor deberán recibir 3 dosis de vacunas COVID-19 con un intervalo de 21-28 días entre la 1ª y la 2ª dosis según el tipo de vacuna (Comirnaty® o Spikevax®) y, al menos, 28 días o 4 semanas según el tipo de vacuna entre la 2ª y la 3ª dosis (Comirnaty® o Spikevax®). Recibirán 1 dosis de recuerdo a partir de los 5 meses de la última dosis, y siempre y cuando hayan pasado 3 meses después de la infección COVID-19 tras la vacunación inicial. El 6 de junio de 2023, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades

(ECDC) han publicado una declaración conjunta sobre la actualización de la composición de las vacunas frente a COVID-19 para las nuevas variantes del virus SARS-CoV-2. En ella recomiendan que las vacunas a administrar en la próxima temporada 2023-2024 sean monovalentes frente a la subvariante XBB de la cepa ómicron, preferiblemente XBB.1.5, que asegure protección frente a las cepas circulantes de SARS-CoV-2⁵⁴. Estas vacunas se podrán administrar como dosis de recuerdo o como primovacuna. Salvo situaciones particulares, no se recomienda la realización de serología previa ni posterior a la vacunación. Por último, la coadministración de la vacuna frente a gripe estacional y COVID-19 es segura⁵⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haynes BF, Soderberg KA, Fauci AS. Introducción al sistema inmunitario. En: Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 19ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2016.
2. Pérez Arellano JL. Mecanismos inmunológicos de la enfermedad (III): Tolerancia y autoinmunidad. Sisinio de Castro. *Manual de Patología General*, 7ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2013. p.111-116.
3. Regueiro González JR, López Larrea C, González Rodríguez S, Martínez Naves E. Errores de la inmunidad: la autoinmunidad. *Inmunología, biología y patología del sistema inmunitario*. 4ª Ed. Madrid: Médica Panamericana. 2012. p.185-94.
4. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Díaz-González F, Bustabad S. Prevalence of Rheumatic diseases in adult population in Spain. Episer 2016 study. *Ann Rheum Dis* 2018. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.6463.
5. Villa Blanco I, Calvo Alén J. Lupus eritematoso sistémico. En: Alperi López M, Balsa Criado A, Blanco Alonso R, Hernández Cruz B, Medina Luezas J, Muñoz Fernández S, et al, eds. *Manual SER de enfermedades reumáticas*. 6ª ed. Madrid: Elsevier España; 2014.p.3-6.
6. Van der woude D, Van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018; 32(2): 174-187. DOI: 101016/j.berh.2018.10.005.
7. Lerner A, Jeremias P, Matthias T. The World Incidence and Prevalence of Autoimmune Diseases is Increasing. *International Journal of Celiac Disease*. 2015;3(4):151-5. DOI: 10.12691/ijcd-3-4-8.
8. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017; 13(8):799-814. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1327352.

9. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56(11):1945-1961. DOI: 10.1093/rheumatology/kex260.
10. Ingvarsson RF, Bengtsson AA, Jönsen A. Variations in the epidemiology of systemic lupus erythematosus in southern Sweden. *Lupus*. 2016; 25(7):772-80. DOI: 10.1177/0961203316635288.
11. Stojan G, Petri M. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus: an update. *curr Opin Rheumatol*. 2018; 30(2):144-150. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000480.
12. Seoane-Mato D, et al. Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España (estudio EPISER 2016). Objetivos y metodología. *Reumatol Clin*. 2017. DOI: 10.1016/j.reuma.2017.06.009.
13. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell LJ, MacDonald JK et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;16(2):CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.
14. Papac RJ. Origins of Cancer Therapy. *Yale J Biol Med*. 2001;74:391-8. PMID: 11922186.
15. Wiseman AC. Immunosuppressive Medications. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(2):332-43. DOI: 10.2215/CJN.08570814.
16. DeVita VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res*. 2008;68(21):8643-53. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6611.
17. Buer JK. A history of the term "DMARD". *Inflammopharmacology*. 2015;23:163-71. DOI: 10.1007/s10787-015-0232-5.
18. Whitehouse MW. Drugs To Treat Inflammation: A Historical Introduction. *Curr Med Chem*. 2005;12:2931-42. DOI: 10.2174/092986705774462879.
19. Barlett RR, Dimitrijevic M, Mattar T, Zielinski T, Germann T, Rude E et al. Leflunomide (HWA 486), a novel immunomodulating compound for the treatment of autoimmune disorders and reactions leading to transplantation rejection. *Agents Actions*. 1991;32(1-2):10-21. PMID: 2058454.
20. Olmos-Sánchez IC, Illana-Esteban C. Tolypocladium inflatum y el descubrimiento de la ciclosporina. *Bol. Soc. Micol*. 2017;41:129-31.
21. What is biotechnology? [sede web]*. UK: Marks L; 2019 [acceso 13 de Marzo de 2019]. Monoclonal antibodies. Disponible en: <http://www.whatisbiotechnology.org/index.php/science/summary/mabs/monoclonal-antibodies-comprise-a-third-of-all-new-drugs>.
22. García Merina A. Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. *Neurología*. 2011;26(5): 301-6. DOI: 10.1016/j.nrl.2010.10.005.
23. Aggarwal S. Therapeutic antibodies: past, present and future. *Nature Biotech*. 2009;11:987-93. DOI: 10.1038/nri2763.
24. Hernández-Flórez D, Valor L. Los inhibidores de las proteínas-cinasas en enfermedades autoinmunes e inflamatorias: presente y futuro de nuevas dianas terapéuticas. *Reumatol Clin*. 2016;12(2):91-9.
25. García-Melendo C, Cubiró X, Puig L. Inhibidores de JAK: usos en dermatología. Parte 1: generalidades, aplicaciones en vitiligo y en alopecia areata. *Actas Dermo-sifiliográficas*. 2021;112:503-15.
26. Senabre JM, Rosas J, Santos-Ramirez C, Santos-Soler G, Salas E, Barber X et al. Fármacos inmunomoduladores. En: Belmonte MA, coordinador. *Enfermedades reumatológicas*. 1º ed. Valencia: Ibañez y Plaza; 2013.p.977-97.
27. Hernández García C, Martínez-Prada C. Uso de fármacos modificadores de la enfermedad en artritis reumatoide. *Inf Ter Nac Salud*. 2009;33:99-109.
28. Limia A, Pérez-Martín JJ, Alonso-Navarro JA, Urbiztondo LC, Borrás-Lopez E, Armona Aquerreta JM et al. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018.
29. Beck A, Wurch T, Bailly C, Corvaia N. Strategies and challenges for the next generation of therapeutic antibodies. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(5):345-52. DOI: 10.1038/nri2747.
30. U.S. Food & Drug Administration [página de internet]. Maryland: U.S. Food & Drug Administration; 2018 [acceso 12 de febrero 2019]. Drug Approval Package: Olumiant (baricitinib). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/207924Orig1s000TOC.cfm.
31. EMA: European Medicines Agency (2013). Beers. Ficha técnica o resumen de las características del producto ustekinumab [online]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_es.pdf
32. EMA: European Medicines Agency (2015) Utrecht. Ficha técnica o resumen de las características del producto apremilast [online]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_es.pdf
33. Comité científico de BIOBADASER, Sociedad Española de Reumatología. Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas (BIOBADASER). Madrid: SER; 2018 [actualizado Dic 2018; consultado 14 Mar 2019]. Disponible en: https://biobadaser.ser.es/docs/S1699258X17302255_S200_es.pdf.
34. Comité científico de BIOBADADERM, Academia Española de Dermatología y Venerología. Registro español de acontecimientos adversos de terapias sistémicas en Psoriasis (BIOBADADERM). Madrid: SER; 2018 [actualizado Nov 2018; consultado 14 Mar 2019]. Disponible en: <https://biobadaderm.fundacionpielsana.es/post.aspx?id=218&title=Informe-Biobadaderm-2018>.
35. Serra HA, Roganovich JM, Rizzo LF. Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional de lo molecular al uso clínico. *Medicina (Buenos Aires)*. 2012;72:158-70.

- ISSN: 0025-7680.
36. Gordon R, Mays R, Doan H, Lapolla W, Trying SK. Biologic Therapy and Risk of Infection. *Skin Therapy Lett.* 2012;17(4):1-4.
 37. Ballow M, Fleisher TA. Secondary immunodeficiency induced by biologic therapies [monografía en internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2019 [acceso 14 de Marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/secondary-immunodeficiency-induced-by-biologic-therapies#references>.
 38. Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin.* 2011;7(5):284-98. DOI: 10.1016/j.reuma.2011.05.002.
 39. Kawai K, Yawn BP. Risk Factors for Herpes Zoster: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(12):1806-21.
 40. Correale J, Fiol M, Gilmore W. The risk of relapses in multiple sclerosis during systemic infections. *Neurology.* 2006;67(4).
 41. Narula N, Yamamura DL, Marshall JK. Should my patient with inflammatory bowel disease on immunosuppressive therapy be vaccinated against influenza virus? *Can J Gastroenterol.* 2010; 24 (2): 121-5. PMID: 20151071.
 42. Friedman, M. A., & Winthrop, K. (2016). Vaccinations for rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, 28(3), 330–336. DOI:10.1097/bor.0000000000000281.
 43. Intongkam S, Samakarnthai P, Pakchotanon R, Narongroeknawin P, Assavatanabodee P, Chaiamnuay S. Efficacy and Safety of Hepatitis B Vaccination in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and/or Biologics Therapy. *J Clin Rheumatol.* 2018; DOI: 10.1097/RHU.0000000000000877.
 44. Nerome Y, Akaike H, Nonaka Y, Takezaki T, Kubota T, Yamato T et al. The safety and effectiveness of HBV vaccination in patients with juvenile idiopathic arthritis controlled by treatment. *Mod Rheumatol.* 2016; 26(3): 368-71.
 45. Aytac MB, Kasapcopur O, Aslan M, Erener-Ercan T, Cullu-Cokugras F, Arisoy N. Hepatitis B vaccination in juvenile systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2011; 29: 882-886.
 46. Cossio-Gil Y, Martínez-Gómez X, Campins-Martí M, Rodrigo-Pendás JA, Borrueal-Sainz N, Rodríguez-Frías F et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in patients with inflammatory bowel disease and the benefits of revaccination. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015; 30(1):92-8.
 47. Fernández Prada M, Brandy-García A, Rodríguez O, Alonso-Penanes P, Latorre-Royán JV, Fernández-Peón I et al. Immunogenicity of the hepatitis B vaccine adjuvanted with AS04C in patients with biological therapies. *Vaccine on line ahead of print* December 12, 2022.
 48. PROGRAMA DE VACUNACIÓN FRENTE A NEUMOCOCO EN ANDALUCÍA 2023. INSTRUCCIÓN DGSPyOF-6/2023 del 12 de abril de 2023. Disponible en: https://www.andavac.es/wp-content/uploads/instrucciones/Instruccion_Vacunacion_Neumococo_Andalucia_cambios_resaltados.pdf
 49. AEPCC-Guía: Vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado. Coordinador: Campins, M. Autores: Alemany L, Bayas JM, Borrueal N, Campins M, Castellsagué X, Curran A, Díaz de Heredia C, Martínez X, Moraga-Llop FA, Torné A. Revisores-Editores: Torné A, del Pino M. Publicaciones AEPCC. 2016; pp: 1-46. ISBN 978-84-617-6553-9.
 50. Kawai K, Yawn BP. Risk Factors for Herpes Zoster: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(12):1806-21.
 51. Grupo de trabajo de vacunación frente a herpes zóster de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, marzo 2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/HerpesZoster_RecomendacionesVacunacion.pdf
 52. Spinelli FR, Favalli EG, Garufi C, Cornalba M, Colafrancesco S, Conti F, Caporali R. Low frequency of disease flare in patients with rheumatic musculoskeletal diseases who received SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *Arthritis Research & Therapy.* 2022;24:21.
 53. Udaondo C, Cámara C, Miguel Berenguel L, Alcobendas Rueda R, Muñoz Gómez C, Millán Longo C. Humoral and cellular immune response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in adolescents with rheumatic diseases. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2022;20(1):64.
 54. ECDC-EMA statement on updating COVID-19 vaccines composition for new SARS-CoV-2 virus variants. European Center for Disease Prevention and Control - European Medicines Agency; 2023 jul. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ecdc-ema-statement-updating-covid-19-vaccinescomposition-new-sars-cov-2-virus-variants_en.pdf
 55. Recomendaciones de vacunación frente a gripe y COVID-19 en la temporada 2023-2024 en España. Ministerio de Sanidad. 2023. Disponible en: ECDC-EMA statement on updating COVID-19 vaccines composition for new SARS-CoV-2 virus variants. European Center for Disease Prevention and Control - European Medicines Agency; 2023 jul. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ecdc-ema-statement-updating-covid-19-vaccinescomposition-new-sars-cov-2-virus-variants_en.pdf

REVISIÓN



Enrique
de Ramón
Garrido ¹



Elisabeth
Gómez
Moyano ²



María del
Mar Ayala
Gutiérrez ³

¹ AADEA

² Servicio de Dermatología.
Hospital Regional Universitario de Málaga.

³ Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Regional Universitario de Málaga.

SÍNDROMES AUTOINMUNES POST-COVID 19

DEFINICIÓN

Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) of Department of Health and Human Services (HHS) de USA describen los pacientes con “long COVID-19” como individuos que continúan con síntomas de la Covid-19 y que se mantienen más de 4 semanas tras la infección inicial por el SARS-CoV-2^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10}. La World Health Organization (WHO) define la condición “Post COVID-19” o “long COVID”, como la continuación o desarrollo de nuevos síntomas 3 meses después de la infección inicial por el SARS-CoV-2, que se mantienen al menos 2 meses, sin otra posible explicación^{4,11}. En Medline el encabezamiento MeSH que engloba las distintas denominaciones de este proceso es “Post-Acute COVID-19 Syndrome”. En octubre del 2.021, la International Classification of Diseases (ICD) asignó el código U09.9 para ayudar a los clínicos a documentar las visitas de los pacientes con long Covid¹². Por su parte el NIH está desarrollando la iniciativa RECOVER (Researching COVID to Enhance Recovery), con el objetivo de definir el espectro clínico y la fisiopatología del long COVID para determinar su historia natural y prevalencia y caracterizar en qué medida el SARS-CoV-2 es responsable de secuelas postagudas¹².

La mayoría de los pacientes se recuperan por completo de los signos y síntomas relacionados con la Covid-19 en unos días o semanas, tras la infección por el SARS-CoV-2, responsable de la enfermedad. Pero otros presentan síntomas que se prolongan durante semanas, meses o incluso años, tras el diagnóstico inicial. Algunos pacientes parecen recu-

perarse de la Covid-19, pero los síntomas pueden reaparecer o se pueden desarrollar nuevos síntomas transcurridos unos pocos meses. Incluso algunos casos que han pasado la Covid-19 sin síntomas, los desarrollan más tarde y tanto las formas leves como graves de la Covid-19 pueden ser responsables de la presencia de síntomas a largo plazo⁸. Por otra parte, los síntomas pueden ser iguales o diferentes a los de la COVID-19 y algunos son similares al cuadro de encefalomiélitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (ME/CFS en inglés)¹³.

Los pacientes en edad pediátrica con post-acute sequelae of SARS-CoV-2 (PASC) tienen distintas características. La definición no es la misma que en los adultos, su incidencia es baja y la miocarditis es la manifestación más frecuente, siendo la gravedad del proceso agudo, una menor edad y la presencia de comorbilidades crónicas, los factores de riesgo más destacados⁵.

No hay acuerdo completo en la definición del cuadro^{4,7} y este proceso se ha denominado de diferentes formas: “Long COVID, long-haul COVID, post-COVID-19 conditions, chronic COVID, y PASC”^{5,8,14}. No obstante, se plantea como necesario la implementación de una terminología y definición del síndrome post-COVID consensuada, uniforme y aprobada, lo que es crítico para adecuar el diagnóstico y tratamiento en la práctica clínica, así como para la investigación y evaluación científica⁷. En la tabla 1 se detallan los aspectos de algunas de las definiciones indicadas.

Los síntomas, que incluyen astenia, disnea, alteraciones cognitivas y mentales, problemas del olfato y el gusto, así como manifestaciones gas-

trointestinales, se pueden mantener durante meses^{4,6,7,8}. Con el objetivo de mejorar el diagnóstico y tratamiento de esta entidad, la investigación desarrollada en el NIH ha identificado los síntomas más comunes¹⁵, potenciales subgrupos y un sistema de puntuación basado en los síntomas iniciales. En su estudio, encontraron que los síntomas de long COVID eran más comunes y graves en los participantes del estudio no vacunados o infectados antes de la aparición de la variante Omicron de 2.021, o en aquellos reinfectados. En este estudio, de casi 10.000 habitantes de USA, muchos de los cuales habían tenido la COVID-19, se ha descrito que los síntomas son variables y pueden afectar a

casi cualquier órgano o tejido, persistiendo meses o años después de la COVID-19^{16,17}. En este estudio, de ámbito nacional, derivado de la iniciativa RECOVER¹⁸, los investigadores examinaron los datos de 9.764 adultos, incluidos 8.646 que tuvieron COVID-19 y 1.118 que no la tuvieron. El trabajo, publicado en JAMA¹⁷, se comenta en este mismo número de Cuadernos de Autoinmunidad. Los autores elaboran un sistema de puntuación basado en las combinaciones de 12 síntomas que puede caracterizar a los pacientes con long COVID. Además, ciertos síntomas se presentaban juntos, lo que puede definir “grupos” de pacientes con un rango concreto de afectación de su salud^{16,17}.

Tabla 1. Terminología y definiciones clínicas comunes de “long COVID-19” y “condición post-COVID” o “síndrome post-COVID”, establecidas por agencias oficiales⁷.

Origen	Términos	Definición
World Health Organization (WHO) ⁴	Post COVID-19 condition	Síntomas que se presentan al menos 3 meses después de una infección por SARS-CoV-2, probable o confirmada. Los síntomas deben mantenerse al menos durante 2 meses y no tener una explicación alternativa. Los síntomas pueden ser nuevos, tras la recuperación de la infección aguda por el SARS-CoV-2 o persistir tras la enfermedad inicial. Los síntomas pueden fluctuar o reaparecer. Síntomas de COVID-19 experimentados durante 12 o más semanas tras la recuperación inicial.
National Institute for Clinical Excellence (NICE)	Long COVID (incluye COVID-19 sintomático persistente y síndrome post-COVID)	La persistencia de signos y síntomas de COVID-19 que continúan desarrollándose tras la COVID-19 aguda y que pueden incluir tanto COVID-19 sintomática persistente y el síndrome post-COVID. Ongoing symptomatic COVID-19 Signos y síntomas que persisten 4-12 semanas tras la COVID-19 aguda. Post COVID-19 syndrome Signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección compatible con COVID-19, que continúa más de 12 semanas y no tiene una explicación alternativa.
Centers for Disease Control And Prevention (CDC) ⁸	Post COVID-19 condition	The United States Centers for Disease Control and Prevention utiliza el término “post-COVID conditions” como un término paraguas para el amplio rango de consecuencias de salud que están presentes ≥ 4 semanas después de la infección por el SARS-CoV-2. Esto incluye tanto las complicaciones generales de una enfermedad aguda y los problemas de salud, nuevos, recurrentes o persistentes, tales como las secuelas post-agudas de la infección por el PASC (post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection). Long COVID*
Robert Koch Institute (RKI)	Long COVID-19 vs. Post-COVID-19 condition o post-COVID syndrome	Deterioro de salud a largo plazo, tras la infección por el SARS-CoV-2, que está presente más allá de las 4 semanas de fase aguda de la enfermedad. Los síntomas pueden empezar durante la fase aguda de la enfermedad y persistir periodos prolongados de tiempo, aparecer o recurrir en el curso de las semanas y meses después de la infección. Post-COVID condition o post-COVID syndrome Los síntomas persisten al menos 12 semanas o más tiempo, tras la infección aguda o aparecen como nuevas después de un periodo de tiempo y no tienen una explicación alternativa.
Government of Canada	Post COVID-19 condition	Síntomas de COVID-19 presentes durante 12 o más semanas tras la recuperación inicial.

* De acuerdo con el RKI, el término ‘long COVID’ debería usarse para referirse a las consecuencias de salud a largo plazo de la infección por el SARS-CoV-2, de forma que se cubra el periodo completo después de la fase aguda de la enfermedad. Para los problemas de salud que explícitamente persisten > 12 semanas, deben usarse los términos ‘post-COVID condition’ o ‘post-COVID syndrome’.

FRECUENCIA DEL SÍNDROME POST-COVID

En agosto de 2023, la revisión del Federal Government's Household Pulse estimó que sobre el 15% de adultos infectados por el SARS-CoV-2 han presentado diferentes síntomas, que denominan condiciones post-COVID (long COVID). Es algo más frecuente entre los 30-60 años, en mujeres, homosexuales, lesbianas o bisexuales, hispanos o latinos y sujetos con discapacidad^{19,20}. La prevalencia combinada de síntomas nuevos o persistentes pasadas 4 semanas del inicio de la infección aguda por el SARS-CoV-2, puede haber llegado al 43%, con mayor frecuencia en sujetos hospitalizados. Pasadas 12 semanas, hasta el 20% de los pacientes, tras la infección por SARS-CoV-2 confirmado, presentan síndrome post-COVID, aunque estos datos corresponden a una fase inicial de la pandemia²¹. Estos resultados son siempre cuestionables dada la escasa uniformidad de los estudios analizados. Hasta mayo de 2022, en adultos que habían recibido triple dosis de vacunación, 4.5%, 4.2% y 5.0% autorreportaron síntomas de long COVID, 12 a 16 semanas después de su primera confirmación de laboratorio de la infección COVID-19, compatible con las variantes Omicron BA.1, Omicron BA.2 o Delta, respectivamente²². Parece que los datos actuales indican que, utilizando el criterio de las 12 semanas, entre el 2% y el 10% de las personas vacunadas presentarían síntomas post-COVID^{7,23,24}. Algunos autores no han encontrado diferencias en la prevalencia de síntomas post-COVID entre pacientes hospitalizados vacunados y no vacunados²⁵, pero otros estudios sugieren que sí las hay^{17,26}, de forma que la vacunación puede suponer reducción del riesgo de long COVID. En conclusión, en esta época de vacunación generalizada y la presencia de variantes responsables de una enfermedad más moderada, el síndrome post-COVID puede ser menos frecuente y menos pronunciado tras la infección aguda⁷.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON EL SÍNDROME POST-COVID

En la fase inicial de la pandemia se planteaba que distintos marcadores biológicos, síntomas, aspectos clínicos o factores de riesgo basales, tales como las comorbilidades, podían predecir qué pacientes iban a padecer el síndrome post-COVID²⁷. No obstante, el paso del tiempo ha permitido aclarar la cuestión, de forma que actualmente se cuestiona el valor predictivo de los biomarcadores. Para resolver algunas de las controversias surgidas, el inmunofenotipaje, en conjunción con el análisis mediante inteligencia artificial

(machine learning), puede dar resultados de interés, como se ha podido observar en un pequeño estudio exploratorio de corte transversal reciente²⁸. Por ejemplo, se han encontrado importantes diferencias en las células mieloides, subpoblaciones linfocitarias y respuestas humorales en los pacientes, comparado con grupos control apareados⁷. Un amplio estudio retrospectivo apareado reciente que utilizó bases de datos del Reino Unido, analizó los síntomas asociados con la infección por SARS-CoV-2 confirmada, pasadas 12 semanas, en sujetos adultos no hospitalizados y los factores asociados con el desarrollo de síntomas persistentes²⁹. El análisis de resultados incluyó 115 síntomas y el síndrome post-COVID, definido como un resultado compuesto de 33 síntomas de la definición de casos de la WHO. En la cohorte de pacientes infectadas por el SARS-CoV-2, los factores de riesgo asociados con síndrome post-COVID fueron, sexo femenino, pertenecer a minorías étnicas, baja situación socioeconómica, tabaquismo, obesidad, un amplio rango de comorbilidades y edades menos avanzadas²⁹. Resultados similares se obtuvieron en un metaanálisis por parte de los investigadores de la "Ontario COVID-19 Science Advisory Table"⁶, que identificaron nueve factores que se pueden asociar con el síndrome post-COVID, añadiendo la ventilación invasiva y los días de hospitalización del paciente. En conclusión, la evidencia disponible actualmente sugiere que el sexo femenino, las condiciones socioeconómicas y otros determinantes de salud, junto con las comorbilidades, son los principales factores de riesgo independientes relevantes para el síndrome⁷.

FISIOPATOLOGÍA

Existen diferentes explicaciones teóricas, con alguna base empírica, que plantean la etiología y desarrollo de los procesos musculoesqueléticos o autoinmunes sistémicos que se han descrito tras la Covid-19, pero la situación de autoinmunidad se considera una característica fundamental del Síndrome post-COVID^{7,30,31,32}. Por otra parte, muchos de los mecanismos implicados en la patogénesis de la COVID-19 aguda, deben ser responsables del síndrome post-COVID, aunque la patogénesis exacta está lejos de aclararse por el momento¹⁴. Tanto factores relacionados con el SARS-CoV-2, como factores relativos al paciente, participan en el proceso y son responsables de la lesión celular directa, el daño tisular, la alteración estructural y la disfunción orgánica. Los mecanismos de lesión que se han propuesto para el síndrome post-COVID-19 incluyen, la persistencia de la infección por el SARS-CoV-2, el daño celular debido al proceso de hiperinflamación, las alteraciones inmunológicas (debidas a similitud molecular, diseminación de epítomos,

activación por el mecanismo de espectador inocente o de superantígeno) y los cambios en la hemostasia, especialmente alteraciones de la coagulación^{7,30,32}. La activación persistente del sistema inmune, caracterizado por la elevación de los niveles de células T helper 9, células T efectoras CD8+, y células T efectoras de memoria CD4+, con respuestas proinflamatorias persistentes, así como la elevación a largo plazo de diferentes citoquinas, contribuyen al desarrollo de la autoinmunidad, poliautoinmunidad latente o incluso autoinmunidad manifiesta, todo lo cual puede ser un aspecto característico del síndrome post-COVID^{31,32}. Además del aumento de la respuesta general proinflamatoria, incluidas las citoquinas, también se han planteado como posibles mecanismos patofisiológicos de las secuelas de la COVID-19, el estrés oxidativo y el deterioro de la función mitocondrial³³. Así mismo, se ha descrito disfunción endotelial tras la recuperación de la COVID-19³⁴ y aunque no existen modelos predictivos seguros para establecer quien va a desarrollar una COVID-19 grave o sus secuelas, los factores de riesgo vascular son predictores importantes³⁵. Las infecciones, entre ellas las producidas por el SARS-CoV-2, pueden ser responsables de NETosis y fenómenos de “trombo-inflamación” con microtrombosis y la hipoxia subsecuente^{7,36}.

Por otra parte, tanto la vacunación, como la repetición de los episodios de infección por el SARS-CoV-2, con sus diferentes variantes, podrían tener en el fu-

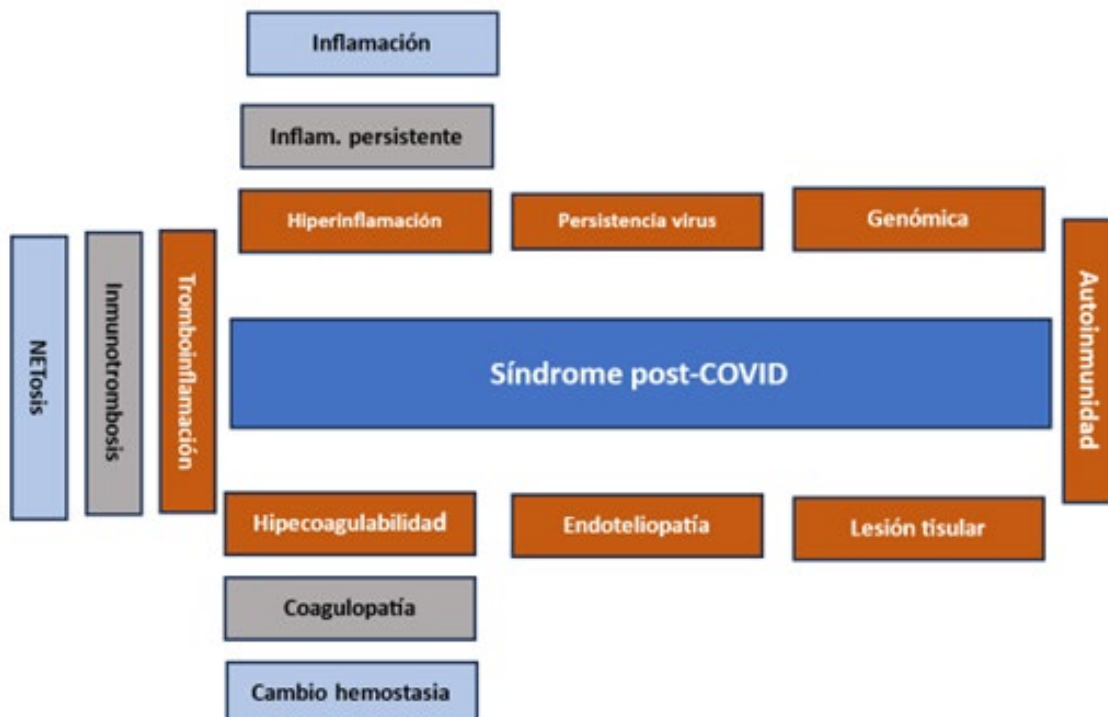
turo un impacto beneficioso sobre el Síndrome post-COVID, resultando en la atenuación o prevención de la situación de autoinmunidad⁷.

Como resumen, se propone que los mecanismos de desarrollo de las manifestaciones post-COVID estarían en relación con el SARS-CoV-2 y con patologías independientes del virus, agrupándose en ocho dominios diferentes: autoinmunidad, trombo-inflamación, hiperinflamación, persistencia del virus, determinantes genéticos, hipercoagulabilidad, endotelopatía y lesión tisular (Figura 1)⁷.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la literatura más reciente, se ha publicado información sobre las consecuencias a largo plazo de la COVID-19 donde se destaca la necesidad de entender la naturaleza multisistémica de sus características epidemiológicas, factores fisiopatológicos y predictores clínicos, para desarrollar un tratamiento multidisciplinar³⁸. Los datos preliminares ya evidenciaban que la COVID-19 continua tras la fase aguda, con secuelas pulmonares, cardiovasculares, neurológicas, hematológicas, inflamatorias multisistémicas, renales, endocrinas, gastrointestinales y cutáneas³⁸. Se han registrado más de 100 síntomas en la situa-

Figura 1. Mecanismos implicados en la patogénesis del síndrome post-COVID⁷

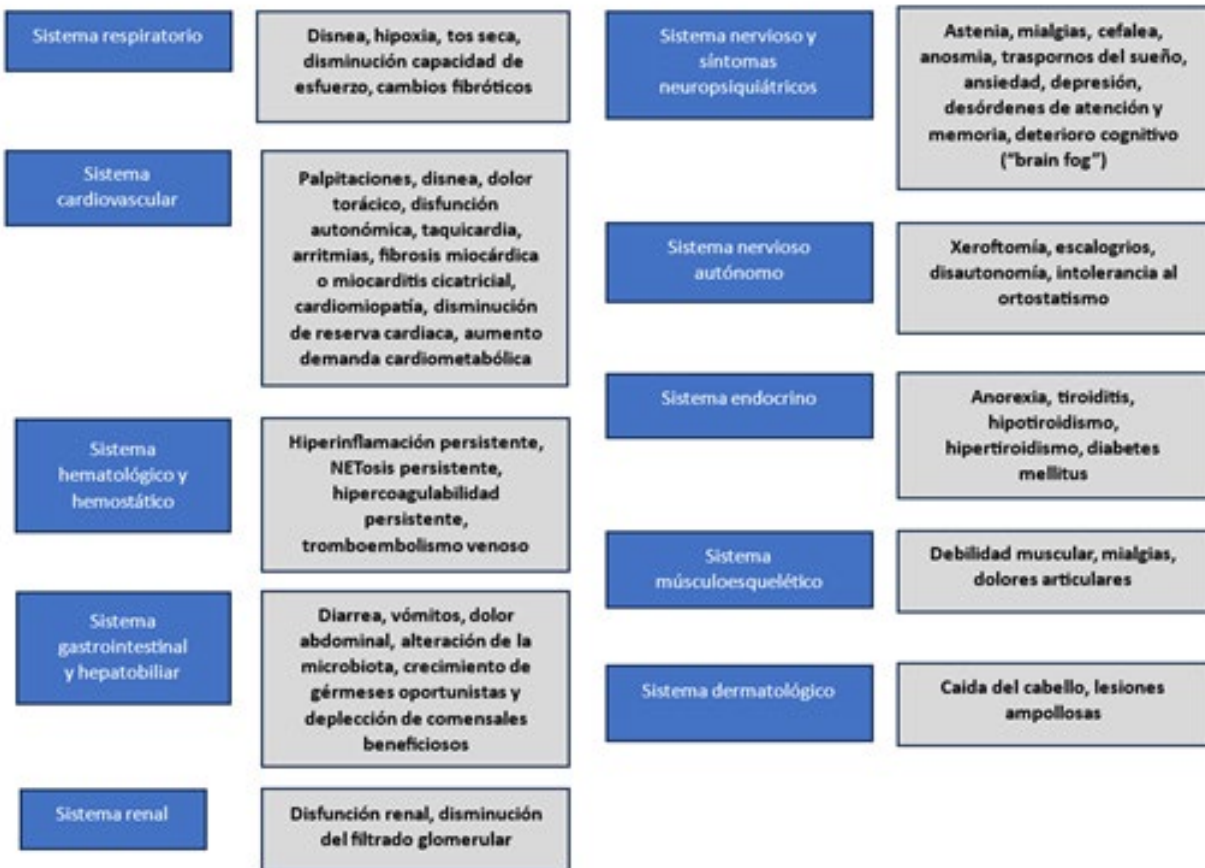


ción post-COVID y su caracterización clínica y pronóstico son muy variables^{12,39}, lo que puede estar relacionado con la falta de una definición clara del síndrome y el tipo de población marginal, excluida de la atención sanitaria formal, al que puede afectar¹². La sintomatología suele ser multiorgánica^{39,40}. Los síntomas más frecuentes son astenia, déficits de memoria, disnea, depresión, ansiedad, anosmia, problemas del sueño, dolores articulares y taquicardia^{21,38,40}. Estos síntomas se han obtenido, entre otros, del estudio ya comentado, que es una revisión sistemática con metaanálisis de 50 estudios, de ámbito mundial, realizado en las fases iniciales de la pandemia, que analizó los síntomas individuales de pacientes con síndrome post-COVID. Se incluyeron 4.165 sujetos no hospitalizados de cinco estudios y 67.161 hospitalizados de 22 estudios y 1.608.677 sujetos positivos para el SARS-CoV-2, de 23 estudios sin registro sobre su hospitalización (Figura 2)²¹.

En la infografía del portal del NIH se detallan también los órganos y aparatos afectados en los pacientes con síndrome post-COVID (figura 3)¹⁵. En la página del CDC, actualizada a 20 de julio de 2023, se comen-

ta que, “Las personas con afecciones persistentes de la COVID-19 suelen notificar lo siguiente: “Síntomas generales (no es una lista exhaustiva)”: cansancio o fatiga que interfiere con la vida diaria, síntomas que empeoran después de un esfuerzo mental o físico (también conocido como malestar general posterior al esfuerzo), fiebre”; “Síntomas respiratorios y cardiacos”: dificultad para respirar o falta de aire, tos, dolor de pecho, corazón que late rápido o muy fuerte (conocido como palpitaciones); “Síntomas neurológicos”: dificultad para pensar o concentrarse (a veces denominada neblina mental), dolor de cabeza, problemas para dormir, mareos (desvanecimiento) al ponerse de pie, sensación de hormigueo, alteraciones del gusto o el olfato, depresión o ansiedad; “Síntomas digestivos”: diarrea, dolor estomacal; “Otros síntomas”: dolor muscular o en las articulaciones, sarpullido, cambios en los ciclos menstruales⁴¹. También se indica que “Algunas personas, especialmente las que se enfermaron gravemente a causa del COVID-19, sufren efectos multiorgánicos o afecciones autoinmunitarias con síntomas que duran semanas, meses o incluso años después de tener COVID-19. Los efectos multiorg-

Figura 2. Síntomas comunes y secuelas del síndrome post-COVID por órganos y sistemas¹⁸

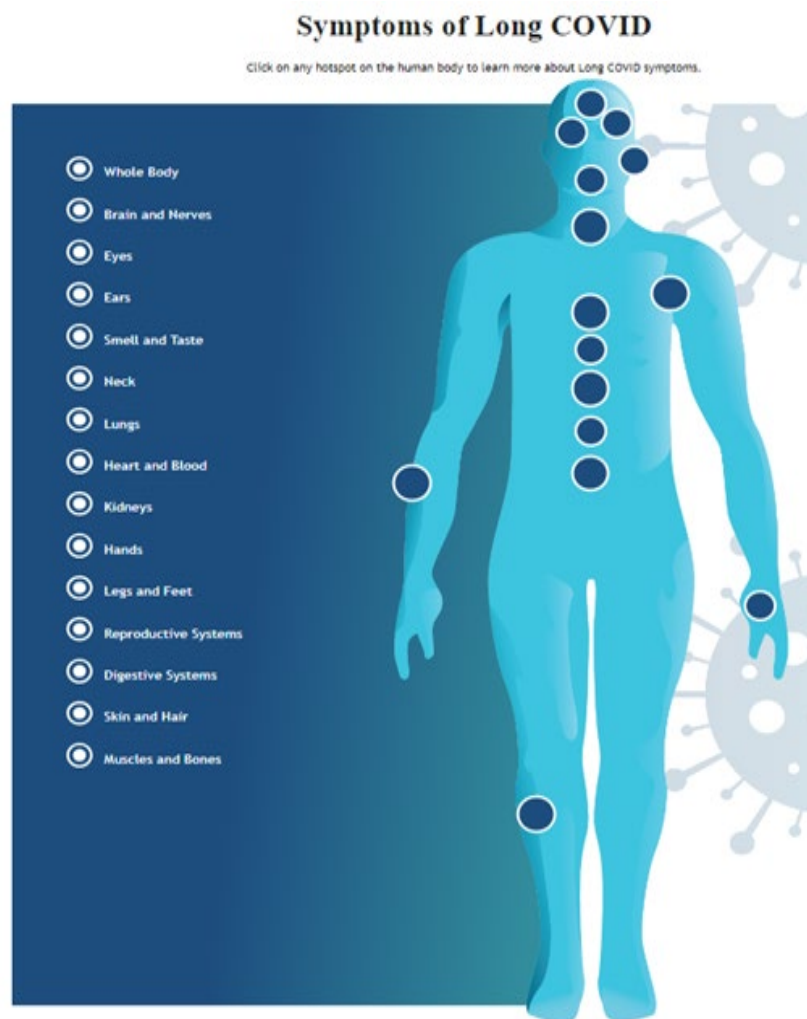


gánicos pueden afectar a varios órganos, incluido el corazón, los pulmones, los riñones, la piel y el cerebro. Como resultado de estos efectos, las personas que tuvieron COVID-19 pueden ser más propensas a tener nuevas afecciones tales como diabetes⁴², afecciones cardíacas, enfermedades autoinmunes³¹, problemas de coagulación o afecciones neurológicas, que las personas que no tuvieron COVID-19. Se indica también que, las personas gravemente enfermas, hospitalizadas o bajo tratamiento pueden tener problemas como el síndrome postcuidados intensivos (PICS, por sus siglas en inglés)⁴¹. La disfunción autonómica parece ser una situación frecuente en el síndrome post-COVID, con síndromes de intolerancia al ortostatismo, hipotensión ortostática neurogénica, labilidad de la presión arterial y síndrome de taquicardia postural ortostática^{43,44}.

SÍNDROME POST-COVID Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Los pacientes que han padecido la COVID-19 presentan desregulación del sistema inmune (ver apartado de fisiopatología) y tienen un mayor riesgo de desarrollar fenómenos y enfermedades autoinmunes tras la infección por el SARS-CoV-2. Ha habido numerosos estudios, de ámbito mundial, que constatan el hecho de que los pacientes con la enfermedad aguda producen numerosos autoanticuerpos, lo que podría dar lugar a diferentes enfermedades autoinmunes y se asocia con la gravedad del proceso y la mortalidad^{7,30,31,32,33,45,46,47,48,49,50}. Recientemente, se han publicado dos estudios, uno de amplia base poblacional y otro, una revisión sistemática, que documentan los diferentes

Figura 3. Órganos y sistemas que se han descrito afectados en el Síndrome post-COVID¹³.



What We Know About Long COVID

riesgos de padecer una enfermedad autoinmune o procesos reumatológicos musculoesqueléticos y la presencia de autoanticuerpos relacionados con las artritis inflamatorias, tras la infección por el SARS-CoV-2^{7,49,50} (estos dos últimos estudios se comentan en detalle en el apartado de resumen de la bibliografía de este número de Cuadernos de Autoinmunidad). Al igual que otras de las manifestaciones clínicas y analíticas descritas en el síndrome post-COVID, desde el punto de vista operativo, no resulta fácil abordar el problema. Se han utilizado diferentes criterios de clasificación, tiempos de seguimiento y tipos poblacionales, que además pueden haber presentado distintas comorbilidades y haber sido manejados de manera diferente unos y otros, todo lo cual introduce, como los autores indican, factores de confusión que no permiten concluir con claridad las relaciones de causalidad. Las artritis inflamatorias se refieren como distintos fenotipos clínicos, tales como poliartritis simétrica, con patrón parecido a la artritis reumatoide, similar a otras formas prototípicas de artritis víricas, síntomas parecidos a la polimialgia, o monoartritis y oligoartritis de grandes articulaciones, parecidas a las artritis reactivas. Además, se han publicado frecuencias importantes de pacientes post-Covid-19 que cumplían criterios de clasificación para la fibromialgia, entre 31% y 40%⁵⁰. El segundo estudio mencionado de Chang et al.⁴⁹, supone una aproximación poblacional a gran escala del problema; en este caso, se analizó la frecuencia de enfermedades autoinmunes de todo tipo, órganoespecíficas y no-órganoespecíficas, utilizando una red colaborativa de ámbito mundial que se extiende a cuatro continentes y 250 millones de participantes. La variable resultado principal fue la incidencia de presentación de nuevas enfermedades autoinmunes en los 6 meses siguientes a la infección por el SARS-CoV-2, considerando el riesgo de mortalidad. El periodo del estudio fue desde el primero de enero de 2.020 hasta el 31 de diciembre de 2.021. Tras el apareamiento, la cohorte COVID-19 presentó mayor riesgo de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico, dermatopolimiositis, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad de Behçet, polimialgia reumática, vasculitis, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca, diabetes mellitus tipo 1 y mortalidad. Los autores concluyen que la Covid-19 se asocia con un riesgo de presentación diferente para las distintas EEA. Además indican que, dado el gran tamaño muestral y los riesgos relativamente bajos, estos hallazgos deberían ser replicados en un base de datos independiente para su confirmación.

MANIFESTACIONES CARDIACAS

Algunas de las manifestaciones cardíacas persistentes, que se presentan en pacientes tras la COVID-19, se parecen a las que se han observado en supervivientes del SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), el MERS (Middle East Respiratory Syndrome), y tras la gripe H1N1A. Se presentan con frecuencia y pueden mantenerse durante meses e incluso años. Puede haber dolor torácico, arritmia, miocarditis⁵¹, que se observa en la fase aguda de la enfermedad, disfunción miocárdica subclínica, alteraciones electrocardiográficas y otras alteraciones. La duración y gravedad de estos complicaciones varían entre los distintos pacientes^{52,53}. Otras manifestaciones cardiovasculares incluyen pericarditis, ictus cerebral y enfermedad tromboembólica venosa⁵³. Los mecanismos fisiopatológicos de las complicaciones cardíacas tardías no están aclarados, lo que se debe, en parte, a la disociación que se observa entre los síntomas y las alteraciones objetivables en la exploración cardiopulmonar⁵². Una reciente revisión sistemática con metaanálisis (se detalla también en este número de cuadernos), seleccionó 101 estudios que describían 49 síntomas cardíacos individuales a largo plazo. En los resultados, los autores comentan que los síntomas más frecuentes fueron el dolor torácico y la arritmia, así como hipertensión, anomalías cardíacas, lesión miocárdica, tromboembolismo, accidente vascular cerebral, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria y miocarditis. En el análisis estratificado se observó que los estudios de baja calidad, con pequeño tamaño muestral, muestreo no sistemático y diseño transversal, tenían mayores posibilidades de indicar altas frecuencias de los síntomas evaluados⁵⁴.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Los síntomas neurológicos y psiquiátricos que se han descrito en el neuro-PASC (neurologic post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection), incluyen, cefaleas, anosmia y ageusia, trastornos del sueño, deterioro cognitivo con dificultades de concentración, lenguaje y función ejecutiva, así como depresión y ansiedad, aunque en la mayoría de los casos el proceso se resuelve con el paso del tiempo^{40,55}. También se han descrito alteraciones autonómicas neurocirculatorias, incluyendo síndromes de intolerancia al ortostatismo⁵⁶. En un reciente estudio que ha tratado de profundizar en las secuelas neu-

rológicas postagudas de la infección por el SARS-CoV-2, que se comenta en detalle en el apartado de resumen de la bibliografía de este número de Cuadernos de Autoinmunidad, los síntomas más frecuentes de neuro-PASC fueron, dificultades cognitivas y astenia, con datos de deterioro cognitivo en la mitad de los pacientes y puntuación de Montreal Cognitive Assessment (MoCA) <26, límite inferior de la normalidad. La mayoría, 83%, tuvieron una situación de enfermedad muy incapacitante, con puntuación Karnofsky ≤ 80 . La evaluación olfativa demostró diferentes grados de microsmia en 8 participantes, 66%. Las imágenes de RMN cerebral fueron normales, excepto en un paciente en el que se observó hipoplasia bilateral del bulbo olfatorio que probablemente era congénita. En el análisis del LCR se observaron bandas oligoclonales intratecales en tres casos, 25%. El inmunofenotipo del LCR de los pacientes con neuro-PASC, comparado con el de los voluntarios sanos, mostró menor frecuencia de fenotipos de memoria efectores, tanto de células T CD4+ como de células T CD8+, así como un aumento en la frecuencia de células B productoras de anticuerpos, junto con un aumento en la frecuencia de células que expresaban moléculas “check-point”, con posibles implicaciones en la autoinmunidad. En la exploración del sistema nervioso autónomo, se observó disminución de la ganancia barorrefleja-cardiovagal con aumento de las resistencias periféricas durante la exploración en la mesa basculante, comparado con los controles, sin una excesiva respuesta plasmática de catecolaminas. Los autores concluyen que la desregulación inmune en el LCR y las alteraciones neurocirculatorias tras la infección por el SARS-CoV-2, que han encontrado en su estudio de pacientes con neuro-PASC incapacitante, indican la necesidad de una posterior evaluación que confirme estos hallazgos y explore tratamientos inmunomoduladores en el contexto de ensayos clínicos¹⁰.

Los factores que se asocian con más frecuencia al desarrollo de neuro-PASC incluyen, la gravedad de la COVID-19, sexo femenino, presencia de comorbilidades, una historia previa de enfermedad mental y la elevación de los marcadores inflamatorios, aunque todavía se necesita más investigación sobre el tema⁵⁵. No obstante, hasta la fecha, se dispone de escasa información sobre la fisiopatología de la neuro-PASC, aunque se han destacado los efectos indirectos de la pandemia COVID-19, tales como el aislamiento e incertidumbre social, financiera y sanitaria de la recuperación post-COVID. Se ha planteado la existencia de un proceso postviral inmunomediado como la causa más probable⁵⁵.

TRATAMIENTO

No se dispone en la actualidad de un tratamiento específico para los pacientes con Long COVID^{12,15}. Para la mayoría de ellos, el objetivo de la atención médica es mejorar la situación funcional de los órganos afectados y optimizar la calidad de vida del paciente. Esto requiere la consulta con diferentes especialistas, lo que supone conseguir una atención multidisciplinaria, coordinada y completa, en función de la importancia de los problemas del paciente, que incluye aspectos médicos, orgánicos y psiquiátricos, de situaciones personales y sociales y planteamiento claro de los objetivos del tratamiento^{9,44,57}. No obstante, la complejidad del proceso complica la atención del paciente. Existen clínicas de long COVID que proporcionan una atención multidisciplinaria, pero la mayoría de los pacientes son seguidos por médicos de atención primaria o por distintos especialistas sin la coordinación necesaria, lo que entorpece y retrasa su asistencia. Por otra parte, la sospecha de simulación puede ser una dificultad importante¹².

La recomendación es que el paciente y el médico trabajen juntos para desarrollar un plan de cuidados personales que le permitan hacer frente a sus síntomas. Deben considerarse aspectos nutricionales, de terapia física, manejo psicológico, meditación y técnicas de concienciación (mindfulness), junto con los correspondientes a la medicación, que permitan la detección precoz de las secuelas post-agudas de la COVID-19 y prevenir el daño orgánico permanente a largo plazo. Por otra parte, el clínico tiene que hacerse cargo de modificar las recomendaciones para el paciente, tanto en función de sus características individuales, como de las novedades que la investigación sobre el tema vaya aportando¹². En este sentido, debe destacarse al paciente la necesidad de recibir todas las dosis de vacunación frente a la COVID-19 que se consideren indicadas para su caso³⁸.

Se debe tener cuidado con el ejercicio físico, porque puede ser peligroso para el paciente con long COVID, que presenta en ocasiones un cuadro de malestar post esfuerzo (síntomas que empeoran, incluso tras un esfuerzo físico o mental menor y que aparecen a las 24-72 horas tras la actividad, manteniéndose días o incluso semanas)¹⁵.

La segunda fase de la iniciativa RECOVER de adultos y niños implica un número limitado de ensayos clínicos en la long COVID¹².

Se dispone de información específica para pacientes en la web de los CDC, donde también se menciona la existencia de grupos de autoayuda interconectados^{58,59}.

BIBLIOGRAFÍA

- Datta SD, Talwar A, Lee JT. A proposed framework and timeline of the Spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *JAMA*. (2020) 324:2251–2.
- The Lancet. Facing up to long COVID. *Lancet* 2020;396:1861.
- Crook H, Raza S, Nowell J, et al. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 2021;374:n1648.
- Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis* 2022;22:e102–e107.
- Rao S, Lee GM, Razzaghi H, et al. Clinical features and burden of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents. *JAMA Pediatr* 2022;176:1000–1009.
- Quinn KL, Katz GM, Bobos P, et al. Understanding the post COVID-19 condition (long COVID) in adults and the expected burden for Ontario. In *Science Briefs, Ontario COVID-19 Advisory Table*; 2022; Volume 3, pp. 1–32. Available online: <https://covid19-sciencetable.ca/sciencebrief/understanding-the-post-covid-19-condition-long-covid-in-adults-and-the-expected-burden-for-ontario/> (accessed on 7 July 2023).
- Scharf RE, Anaya, J-M. Post-COVID Syndrome in Adults—An Overview. *Viruses* 2023;15:675.
- <https://covid19.nih.gov/covid-19-topics/long-covid> (revisado, 21 de Junio de 2023).
- <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
- Mina Y, Enose-Akahata Y, Hammoud DA, et al. Deep Phenotyping of Neurologic Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023;10:e200097.
- <https://is.gd/hTPF0o>
- Nikolich JŽ, Rosen CJ. Toward comprehensive care for long Covid. *N Engl J Med* 2023;388:2113–2115.
- Bateman L, Bested AC, Bonilla HF, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: essentials of diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2021;96:2861–2878.
- Sherif ZA, Gomez CR, Connors TJ, et al, RECOVER Mechanistic Pathway Task Force. Pathogenic mechanisms of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *Elife* 2023; 12: e86002.
- <https://covid19.nih.gov/covid-19-topics/long-covid>
- <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/large-study-provides-scientists-deeper-insight-into-long-covid-symptoms> (revisado, 21 de Junio de 2023) (accessed on 21 Jun 2023).
- Thaweethai T, Jolley SE, Karlson EW, et al. Development of a definition of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *JAMA* 2023;329:1934–1946.
- <https://recovercovid.org/>
- <https://www.cdc.gov/nchs/covid19/pulse/long-covid.htm>
- Wong MC, Huang J, Wong YY, et al. Epidemiology, symptomatology, and risk factors for Long COVID symptoms: Population-based, multicenter study. *JMIR Public Health Surveill* 2023;9:e42315.
- Chen C, Haupt SR, Zimmermann L, et al. Global prevalence of post-coronavirus disease 2019 (COVID-19) condition or long COVID: A meta-analysis and systematic review. *J Infect Dis* 2022;226:1593–1607.
- Office for National Statistics (in the UK). Self-Reported Long COVID after Infection with the Omicron Variant in the UK. Available online: <https://is.gd/WuYIjG> (accessed on 18 July 2022).
- Bull-Otterson L, Baca S, Saydah S, et al. Post-COVID conditions among adult COVID-19 survivors aged 18–64 and ≥65 years — United States, March 2020–November 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71: 713–7 (<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7121e1.htm>).
- Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2022; 28: 1461–7.
- Fernández-de-las-Peñas C, Ortega-Santiago R, Fuensalida-Novo S, et al. Differences in Long-COVID symptoms between vaccinated and Non-vaccinated (BNT162b2 Vaccine) hospitalized COVID-19 survivors infected with the delta variant. *Vaccines* 2022;10:1481.
- Notarte KI, Catahay JA, Velasco JV, et al. Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: A systematic review. *eClinicalMedicine* 2022;53:101624.
- Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V, et al. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2021;36:100899.
- Klein J, Wood J, Jaycox J, et al. Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling. *medRxiv* 2022.08.09.22278592;
- Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med* 2022;28:1706–1714.
- Shah S, Danda D, Kavadiachanda C et al. Autoim-

- mune and rheumatic musculoskeletal diseases as a consequence of SARS-CoV-2 infection and its treatment. *Rheumatol Int* 2020;40:1539–1554.
31. Rojas M, Rodríguez Y, Acosta-Ampudia Y, et al. Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome. *J Transl Med* 2022;20:129.
 32. Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Rojas M, et al. Persistent autoimmune activation and proinflammatory state in post-coronavirus disease 2019 syndrome. *J Infect Dis* 2022;225:2155–2162.
 33. Ergul E, Yilmaz AS, Ogutveren MM, et al. COVID 19 disease independently predicted endothelial dysfunction measured by flow-mediated dilatation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2022;38:25–32.
 34. Kresch E, Achua J, Saltzman R, et al. COVID-19 endothelial dysfunction can cause erectile dysfunction: histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of the human penis. *World J Mens Health* 2021;39:466–69.
 35. Gavriilaki, E.; Kokoris, S. COVID-19 sequelae: Can long-term effects be predicted? *Lancet Infect. Dis.* 2022;22:1651–1652.
 36. Wagner DD, Heger LA. Thromboinflammation: From atherosclerosis to COVID-19. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2022;42:1103–1112.
 37. del Rio C, Malani PN. COVID-19 in the fall of 2023—forgotten but not gone. *JAMA*. Published online September 12, 2023. doi:10.1001/jama.2023.19049.
 38. Joshee S, Vatti N, Chang C. Long-Term Effects of COVID-19. *Mayo Clin Proc* 2022;97:579–599.
 39. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *Eclinical-Medicine* 2021; 38:101019.
 40. Ceban F, Ling S, Lui LMW, et al. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Brain Behav Immun* 2022; 101: 93–135.
 41. <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html> Acceso 21/09/2023
 42. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: A cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10:311–321.
 43. Huseynov A, Akin I, Duerschmied D, et al. Cardiac arrhythmias in post-COVID syndrome: Prevalence, pathology, diagnosis, and treatment. *Viruses* 2023;15:389.
 44. Gómez-Moyano E, Rodríguez-Capitán J, Gaitán Román D, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome and other related dysautonomic disorders after SARS-CoV-2 infection and after COVID-19 messenger RNA vaccination. *Front Neurol* 2023;14:1221518.
 45. Anaya JM, Monsalve DM, Rojas M, et al. Latent rheumatic, thyroid and phospholipid autoimmunity in hospitalized patients with COVID-19. *J Transl Autoimmun* 2021;4:100091.
 46. Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. *Sci Immunol* 2021;6:eabl4340.
 47. Wang EY, Mao T, Klein J, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature* 2021, 595, 283–288.
 48. Gracia-Ramos AE, Martin-Nares E, Hernández-Molina G. New onset of autoimmune diseases following COVID-19 diagnosis. *Cells* 2021;10:3592.
 49. Chang R, Yen-Ting Chen T, Wang SI, et al. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *EclinicalMedicine* 2023;56:101783.
 50. Ciaffi J, Vanni E, Mancarella L, et al. Post-acute COVID-19 joint pain and new onset of rheumatic musculoskeletal diseases: a systematic review. *Diagnostics* 2023;13:1850.
 51. Molina-Ramos AI, Gómez-Moyano E, Rodríguez-Capitán J, et al. Myocarditis Related to COVID-19 and SARS-CoV-2 Vaccination. *J Clin Med* 2022;11:6999.
 52. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, et al. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J* 2022;43:1157–1172.
 53. Satterfield BA, Bhatt DL, Gersh BJ. Cardiac involvement in the long-term implications of COVID-19. *Nat Rev Cardiol* 2022;19:332–341.
 54. Guo B, Zhao C, He MZ, et al. Long-term cardiac symptoms following COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv [Preprint]*. 2023 Jan 17:2023.01.16.23284620.
 55. Efstathiou V, Stefanou MI, Demetriou Met al. Long COVID and neuropsychiatric manifestations (Review). *Exp Ther Med* 2022;23:363.
 56. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)* 2021;21(1):e63–e67.
 57. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html#management>
 58. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/care-post-covid.html>
 59. Gorna R, MacDermott N, Rayner C, et al. Long COVID guidelines need to reflect lived experience. *Lancet* 2021;397(10273):455–457.



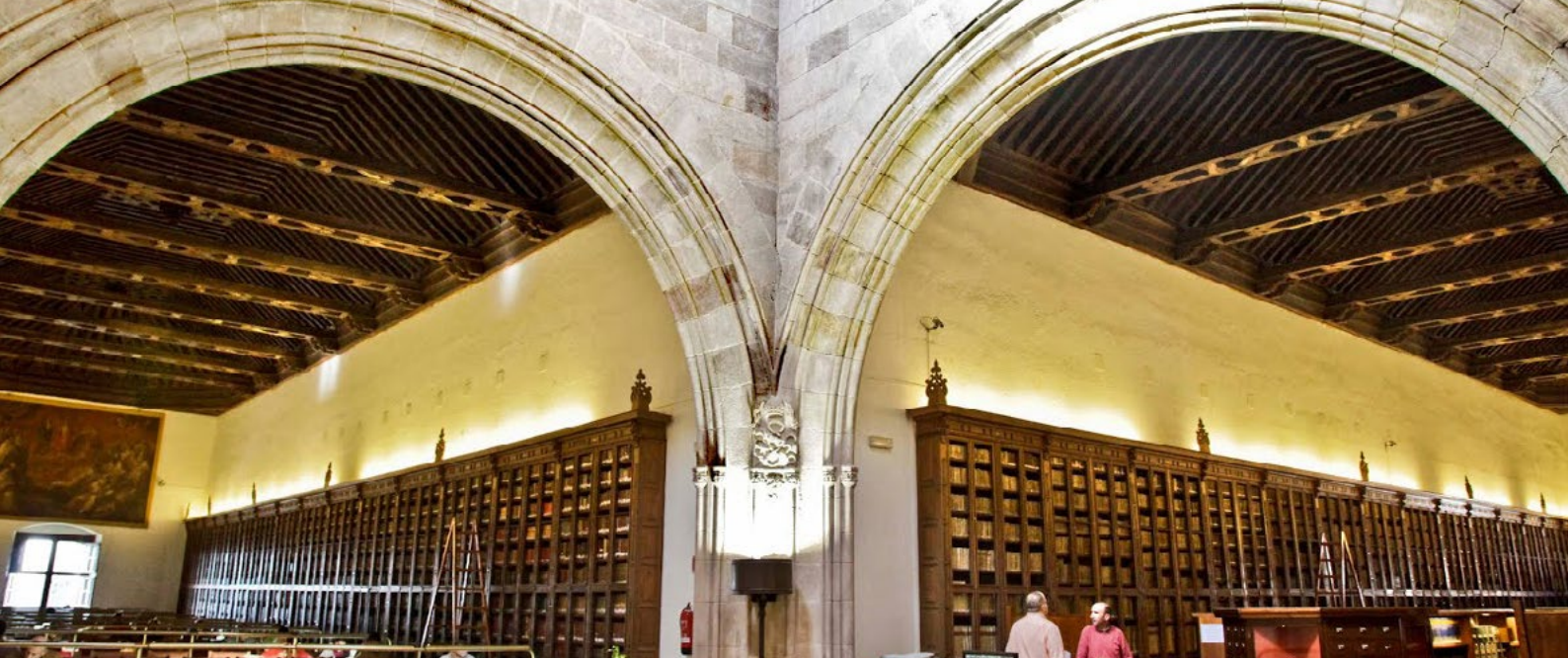
PREMIO NOBEL DE FISIOLÓGÍA Y MEDICINA 2023



Peggy Peterson Photography / Cortesía de Penn Medicine

EL PREMIO NOBEL DE FISIOLÓGÍA Y MEDICINA DE ESTE AÑO 2023 HA SIDO CONCEDIDO A LOS INVESTIGADORES KATALIN KARIKÓ, BIOQUÍMICA, Y DREW WEISSMAN, INMUNÓLOGO, POR SUS DESCUBRIMIENTOS RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE LAS VACUNAS DE RNA MENSAJERO FRENTE A LA COVID-19.

El premio Nobel de Fisiología y Medicina de este año 2023 ha sido concedido a los investigadores Katalin Karikó, bioquímica y Drew Weissman, inmunólogo, por sus descubrimientos relacionados con el desarrollo de las vacunas de RNA mensajero frente a la Covid-19. El comité del premio Nobel ha argumentado que, hasta el momento, se han administrado más de 13.000 millones de dosis, lo que ha salvado millones de vidas y prevenido millones de casos de Covid-19. Karikó, que trabaja en la Szegeed University en Hungary, y Weissman, que lo hace en la University of Pennsylvania en Philadelphia (UPenn), han allanado el camino para el desarrollo de este tipo de vacunas que permiten el acceso de material genético, denominado RNA mensajero, al interior de las células, sin activar una respuesta inmune no deseada. En el caso de Karikó, se trata de la décimo tercera mujer científica que gana el Premio Nobel en medicina y fisiología. Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. *Immunity* 2005;23:165–175.



LITERATURA COMENTADA

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido

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

META-ANÁLISIS EN RED SOBRE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS AGENTES BIOLÓGICOS EN EL TRATAMIENTO DE INICIO DE LA NEFRITIS LÚPICA

Lee YH, Song GG. *Pharmacology*
2023;108:17-26.

El objetivo de este estudio fue la comparación de la eficacia y seguridad de los agentes biológicos en el tratamiento de inicio de la nefritis lúpica (NL). Se recogieron los datos de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) con los

que se llevó a cabo un meta-análisis (MA) bayesiano en red para combinar las pruebas directas e indirectas de los diferentes estudios. Se identificaron 9 ECCA que evaluaron los siguientes agentes biológicos: rituximab, abatacept, belimumab, anifrolumab, obinutuzumab, ocrelizumab y bajas dosis de interleukina-2 (bd-IL-2) en 1.480 pacientes. Las bd-IL-2, obinutuzumab, rituximab y belimumab, consiguieron la remisión completa en una proporción significativa de respondedores, comparados con los grupos de control. La cuantificación del efecto, medida como el

área bajo la curva de clasificación acumulada (SUCRA), indicaba que bd-IL-2 tenía la mayor probabilidad de obtener una remisión completa, seguido de obinutuzumab, rituximab, belimumab, anifrolumab, abatacept, ocrelizumab y el grupo de control. El riesgo de presentar efectos adversos graves tendía a ser menor en bd-IL-2, rituximab, belimumab y obinutuzumab que en el grupo de control. La clasificación basada en la ABCCA indicaba que bd-IL-2 tenía la mayor probabilidad de ser segura, seguida por rituximab, belimumab, obinutuzumab, grupo control, anifrolumab,

abatacept y ocrelizumab. Los autores concluyen que bd-IL-2 fue el tratamiento de inicio (inducción) más efectivo en pacientes con NL y el que tenía menos potenciales efectos adversos, lo que sugiere que estos fármacos pueden ser superiores al tratamiento estándar que actualmente se utiliza para la nefritis lúpica (Ann Rheum Dis 2020;79:713)(Kidney Int 2021;100:S78).

Comentarios

Los glucocorticoides y los fármacos inmunosupresores clásicos que se utilizan en el tratamiento de inicio de la NL tienen alta toxicidad y solo una moderada eficacia. Los fármacos biológicos pueden ayudar a resolver estos problemas. Hasta la fecha, no se han desarrollado ensayos clínicos controlados (ECC) de comparación entre los diferentes fármacos biológicos para el manejo de la NL, y solo recientemente, se ha publicado un meta-análisis sobre el tema (J Clin Rheumatol 2023;29: 95). En este MA se pudo observar que los agentes biológicos son efectivos y seguros para el tratamiento de la NL y que, en la valoración de la heterogeneidad de los estudios, la duración del seguimiento y el tamaño muestral de estos, no tuvieron influencia en la tasa de respuesta completa, pero las publicaciones entre 2012 y 2014 sí influyeron en las tasas, comparadas con las de 2015 a 2020. El MA en red, integra evidencias directas e indirectas, y permite una estimación de la efectividad relativa de los tratamientos al combinar, los resultados de varios ECC, incluso aunque las comparaciones entre ellos no se hayan desarrollado, de forma simultánea, en el seno de un mismo estudio. Pese a sus potenciales limitaciones, su aplicación en epidemiología clínica podría ser potencialmente útil en situaciones en las que existen varios tratamientos que se han comparado frente a un comparador común (Aten Primaria 2014; 46:573).

OBESIDAD, DIABETES Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. REVISIÓN DE ALCANCE SOBRE EL CONOCIMIENTO DISPONIBLE Y SUS CARENCIAS

Hernández-Negrín H, Ricci M, Mancebo-Sevilla JJ, et al.
Int J Environ Res Public Health
2022;19:14768.

El objetivo de esta revisión de alcance, que siguió la metodología del Joanna Briggs Institute (JBI), fue describir el enfoque actual (2017-2022) en la evaluación de la obesidad, la diabetes mellitus y el riesgo cardiovascular en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), con la idea de identificar la naturaleza y extensión de la evidencia del problema, así como las áreas de conocimiento que están por aclarar en este campo. Se localizaron 274 artículos de los que se incluyeron 73 en el estudio. Muchos de los estudios se realizaron en instituciones de Europa y los pacientes, que eran mayoritariamente mujeres, fueron reclutados por especialistas de hospitales asistenciales. La carga de obesidad y diabetes mellitus de los pacientes con LES se evaluó en términos de prevalencia, impacto en la actividad de la enfermedad y riesgo cardiometabólico. La carga de riesgo cardiovascular se midió utilizando múltiples aproximaciones, sobre todo técnicas de imagen y pruebas de laboratorio, así como escalas de puntuaciones basadas en factores de riesgo, aunque había una gran heterogeneidad e incertidumbre entre los métodos utilizados. Los autores concluyen que esta revisión destaca la importancia de mejorar y estandarizar la aproximación a la obesidad, la diabetes y el riesgo cardiovascular en pacientes con

LES mediante una evaluación holística que incluya aspectos relacionados con el estilo de vida, clínicos, biológicos y sociales.

Comentarios

Este tipo de revisiones de alcance (scoping reviews), son valoraciones preliminares que plantean la extensión e importancia de los artículos publicados en la literatura sobre un problema sanitario; por el contrario, una revisión sistemática con meta-análisis, estudia un problema más concreto y en mayor profundidad, con una metodología analítica más elaborada. No obstante, estas revisiones de alcance pueden ser un primer paso en el conocimiento de la cuestión. La obesidad, la diabetes mellitus y el riesgo cardiovascular constituyen auténticos desafíos en la investigación y el manejo clínico de los pacientes con LES. Esta publicación describe los métodos utilizados para el análisis de las tres variables referidas, obesidad, diabetes mellitus y riesgo cardiovascular, pero aclaran las dificultades de interpretación que se presentan: existe gran variabilidad en los métodos utilizados en los estudios, que tienen limitaciones metodológicas de importancia en su diseño, no se dispone de información relativa a la situación socioeconómica de los pacientes, hay un marcado predominio de mujeres, por otra parte lógico en el LES, pero la consecuencia es que se carece de información en varones y, por último, la mayoría de los estudios se han realizado en Europa, por lo que falta información de otros continentes. También es escasa la información disponible sobre resultados de tratamiento, discapacidad, utilización de recursos sanitarios y costes, por lo que podemos concluir que el problema de la relación entre el LES y la obesidad, la diabetes y el riesgo vascular está lejos de ser conocido en la actualidad.

APROXIMACIÓN MEDIANTE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO A UN MODELO PREDICTIVO PARA EL DIAGNÓSTICO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

AlShareedah A, Zidoum H, Al-Sawafi S, et al. Sultan Qaboos Univ Med J 2023;23:328-335.

En un estudio de aprendizaje automático (Machine Learning [ML]), se valoró su capacidad predictiva para el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico (LES) en una cohorte de pacientes de Omán. Se analizaron, entre 2006 y 2019, los datos del registro electrónico, TrakCare by InterSystems, herramienta para profesionales sanitarios, consistente en un sistema unificado de información sanitaria y registros médicos electrónicos, de 219 pacientes del Sultan Qaboos University Hospital's. Los datos clínicos no estaban estructurados previamente, sino que se almacenaron en las historias clínicas, como notas clínicas sobre cada visita del paciente al hospital. Se analizaron las características clínicas y demográficas de pacientes, originarios de Omán, 138 con LES y 81 con otras enfermedades reumatológicas, todos ellos en las fases iniciales de su proceso. Se realizó un procedimiento de selección recursivo para elegir las variables más informativas. Los autores utilizaron el algoritmo de clasificación CatBoost (Categorical Boosting), herramienta de aprendizaje automático supervisado, para la predicción del diagnóstico de LES, aplicando para el razonamiento de predicción de las variables individuales, el algoritmo explicativo SHAP (valores de Shapley) al modelo final del CatBoost, que posteriormente fue validado por reumatólogos. La puntuación del área bajo la curva ROC del CatBoost fue de 0,956 y la sensibilidad del 92%. El algoritmo SHAP identificó cuatro características clínicas (alopecia, enfermedad renal, lupus cutáneo agudo y ane-

mia hemolítica) y la edad del paciente, como las de mayor contribución a la predicción diagnóstica. Los autores concluyen que aportan el diseño y validación de un marco explicativo para la predicción razonada de un diagnóstico de LES, lo que capacitaría a los clínicos en la toma de decisiones con vistas a intervenir precozmente en la atención del paciente, lo que eventualmente puede conseguir mejores resultados de salud.

Comentarios

Para la elaboración de los criterios de clasificación EULAR/ACR 2019 de LES se incluyeron pacientes de muy diferentes características sociodemográficas, 389 LES precoz y 227 enfermedades similares, de Norte América, Europa, Asia y América del Sur (Arthritis Rheumatol 2019;71:91-8) (Arthritis Rheumatol 2019;71:1400-12) y el listado de autores participantes supera ampliamente la cincuenta. Este estudio que comentamos ahora indica que la clasificación o el diagnóstico precoz de los pacientes con LES, en especial en las fases iniciales de su enfermedad, puede ser facilitada por las herramientas de inteligencia artificial disponibles en la actualidad, en la medida que con un pequeño número de pacientes, se establecieron con claridad los criterios de clasificación-diagnóstico en la población local del área geográfica donde se realizó el estudio, sultanato de Omán. Por otra parte, la información clínica se obtuvo de los registros médicos electrónicos del hospital, lo que exige de aplicar un protocolo de recogida de la información prediseñado para la realización del estudio, reduciendo la carga de trabajo de la investigación. En conclusión, no solo se establecen de forma cuantitativa la operatividad de los criterios, sino que se razona el método de análisis de datos seguido en su elaboración, mediante el componente de aprendizaje de las herramientas de ML, en este caso supervisada.

¿NEFRITIS LÚPICA O NO? UN INSTRUMENTO DE APRENDIZAJE AUTOMÁTICO "AMABLE" DE AYUDA AL DIAGNÓSTICO DE LA NEFRITIS LUPICA

Wang DC, Xu WD, Wang SN, et al. Inflamm Res 2023;72:1315-1324.

Los autores de esta publicación (Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, China continental) tuvieron como objetivo establecer una línea de trabajo basada en el aprendizaje automático (Machine Learning [ML]) para el diagnóstico de la nefritis lúpica (NL). Entre 2017 y 2022, en una cohorte de 681 pacientes diagnosticados de lupus eritematoso sistémico (LES) sin NL y 786 con LES y NL (definida mediante biopsia renal), se evaluaron, a su ingreso hospitalario, un total de 95 variables clínicas y de laboratorio (obtenidas de forma retrospectiva de las historias clínicas) y 17 indicadores meteorológicos (la temperatura, y la humedad puede correlacionar con actividad del LES). Tras 10 procesos de validación cruzada, los pacientes se dividieron en un grupo de entrenamiento y otro grupo de prueba. Las variables seleccionadas por el método de selección colectiva de variables "mutual information" (MI) y multisurf (algoritmo de selección de características basadas en su relevancia, especialmente sensible a los aspectos de interacción) se utilizaron para construir múltiples modelos de ML (regresión logística, árboles de decisión, bosque aleatorio, clasificador "naive Bayes", "support vector machine" (SVM), "light gradient boosting" (LGB), "extreme gradient boosting" (XGB), y "artificial neural network" (ANN)), que se compararon y verificaron en el post-análisis. El método de selección colectiva de las variables mostraba que la anti-estreptolisina (ASO), la proteína ligadora del retinol (RBP), el anticoagulante lúpico 1 (LA1), el LA2, la proteinuria y otras características, así como el hiperparámetro opti-

mizado XGB (Característica Operativa del Receptor [ROC]-Área Bajo la Curva [AUC]=0'995; Precisión-Sensibilidad [PRC]:AUC=1'000, Puntuación Promedio de Precisión [APS]=1'000; balance de exactitud: 0'990) obtenían el mejor resultado, seguidos por los resultados LGB (ROC-AUC=0'992; PRC:AUC=0'997, APS=0'977; balance de exactitud:0'957). El modelo con peor rendimiento fue el "naive Bayes" (ROC-AUC=0'799; PRC-AUC=0'822, APS=0'823; balance de exactitud:0'693). En los gráficos de barras que valoran la consistencia de la selección conjunta de las diferentes características, ASO, factor reumatoide, cociente proteínas/creatinina en orina, y otros aspectos, mostraron un papel importante en el desarro-

llo de la NL. Los autores concluyen que han "desarrollado y validado" una nueva y "sencilla" vía de "aprendizaje automático" para el diagnóstico de la NL, en especial el modelo de "extreme gradient boosting" (refuerzo de gradiente extremo), basado en ASO, LA1, LA2, proteinuria y algunos otros datos cribados mediante selección conjunta.

Comentarios

En este momento, para el clínico de a pie, puede ser difícil hacer una valoración crítica de este trabajo. No obstante, y a pesar de lo abrumadora que puede parecer ahora esta tecnología, tenemos que empezar a asimilar la información obtenida, en la medida en que disponemos de estos instrumentos en

no mucho tiempo. Al final se trata del análisis de la exactitud de una prueba diagnóstica, en este caso con una variable cualitativa dicotómica, presente-ausente, pero incluyendo múltiples variables. Los autores comentan los puntos débiles destacables del estudio, el primero, su carácter retrospectivo, que siempre se ha considerado como muy importante, así como haber obtenido los datos de las historias clínicas, presumiblemente incompletas. Por otra parte, asumen la necesidad de otros algoritmos, que son la base del funcionamiento de estos instrumentos de ML. Por último, para validar y generalizar los resultados obtenidos, sería necesario replicarlos en otras localizaciones, con características sociodemográficas diferentes.

ARTRITIS REUMATOIDE



Manuel Tenorio Martín

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

COMPOSICIÓN HISTOLÓGICA DE LA INFLAMACIÓN TENOSINOVIAL Y SINOVIAL EN LA ARTRITIS REUMATOIDE A TRAVÉS DE LAS FASES DE LA ENFERMEDAD

L A Coletto, C tur, P Rubertone et al. EULAR ANNUAL CONGRESS. MILAN JUNIO 2023. Póster 1045.

Objetivo: Evaluar las características histológicas de la vaina sinovial con tenosinovitis de los tendones

extensores de los dedos de la mano y compararla con muestras sinoviales de otros niveles en distintas fases evolutivas de la artritis.

Método: Se practicó biopsia ecoguiada de tendones extensores de los dedos: 16 en situación de preartritis y 19 en fase de AR establecida. De entre estas, a 23 se le realizó una segunda biopsia en otra localización sinovial. Para valorar la inflamación se realizó una medición del infiltrado inflamatorio mediante estudio inmunohistoquímico de las células CD68,

CD21, CD3 y CD20, que denominaron **Puntuación de Sinovitis de Kren (KSS)**

Resultados: La KSS en el grupo de preartritis fue similar en el subgrupo FR/ACPA positivo que en el negativo. La KSS estuvo relacionada con la actividad de la AR y fue mayor en AR sin tratamiento o refractaria que en la preartritis.

Conclusiones: La vaina sinovial de los tendones extensores es accesible mediante un procedimiento mínimamente invasivo y fiable, como

la biopsia ecoguiada, que puede practicarse en cualquier momento de la patocronia de la AR y su inflamación está directamente relacionada con la situación inflamatoria de la sinovial articular.

Hubo un grado inflamatorio comparable y una composición celular inflamatoria similar en sitios anatómicamente contiguos de la misma persona.

Comentarios

Siguiendo nuestra línea de revisión, este artículo, pone de manifiesto el similar comportamiento inflamatorio de las distintas serosas del aparato locomotor en la AR. Destaca también la existencia de correlación histopatológica en la inflamación sinovial, tanto en las vainas de los tendones, como en otros tejidos sinoviales. Destacar igualmente que en el grupo de preartritis, el grado de inflamación (KSS) fue similar en el subgrupo FR/ACPA positivo que en el negativo. Por otra parte desde el punto de vista metodológico, pone en valor el uso de la biopsia ecoguiada, como procedimiento mínimamente invasivos para la valoración más precisa de las lesiones inflamatorias en la AR.

DIFERENCIAS DE GÉNERO EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADOS CON INHIBIDOR DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL: UN ESTUDIO DE COHORTE DEL REGISTRO

K. B. Lauridsen, K. Duch, A. S. Mortensen et al: EULAR ANNUAL CONGRESS. MILAN JUNIO 2023
Poster 0173. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2023-eular.1521>

Antecedentes: Los inhibidores del TNF (TNFI) han mejorado el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) en las últimas dos décadas,

pero no está claro en qué medida el género incide sobre la respuesta al tratamiento y a la adherencia al fármaco.

Objetivos: El objetivo de este estudio poblacional es investigar el efecto del género en general y en diferentes grupos de edad sobre la respuesta al tratamiento y la adherencia al fármaco en pacientes con AR tratados con su primer TNFI.

Métodos: Es un estudio de cohorte observacional a nivel nacional que utiliza el registro DANBIO vinculado por el número de registro civil único de los pacientes al Sistema de Registro Civil Danés y al Registro Nacional de Prescripción de Dinamarca. Se incluyeron pacientes con AR que iniciaron su primer TNFI entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2020. Se utilizó la regresión de Poisson modificada con un estimador de varianza robusto para calcular el riesgo relativo (RR) con un intervalo de confianza del 95% (IC del 95%) de tener una buena respuesta EULAR a los 4 y 12 meses, respectivamente, comparando hombres con mujeres. Se utilizó regresión lineal para estimar la diferencia de medias en DAS28-PCR. Los datos también se analizaron en grupos de edad para mostrar un posible efecto de género dependiente de la edad.

Para cuantificar la adherencia al tratamiento en hombres en comparación con mujeres, se realizó una regresión de Cox cruda y ajustada por causa específica para la interrupción del tratamiento. Los índices de riesgo (HR) se presentan con IC del 95 % durante 0-1, >1-3 y >3-5 años después del inicio del tratamiento con TNFI. Se presentó el estimador de Aalen-Johansen para ilustrar la interrupción del tratamiento por causa específica.

Resultados: De DANBIO, se identificaron 7386 pacientes con AR que iniciaron su primer TNFI; y de ellos 5.523 (75%) eran mujeres. Las mujeres tenían una DAS28-PCR más alta al inicio, a los 4 y 12 meses, que los hombres.

A los 4 meses no se observó ninguna diferencia significativa en las respuestas al tratamiento, pero se observó una tendencia a una mejor respuesta en hombres en comparación con mujeres entre pacientes ≤ 50 años (Tabla 1). A los 12 meses, la tasa de respuesta EULAR sobre todas las buenas fue significativamente mayor entre los hombres, el RR ajustado fue de 1,13 (1,05; 1,21). La misma tendencia se observó en todos los grupos de edad a los 12 meses, aunque no fue estadísticamente significativa.

El riesgo de interrupción del primer tratamiento con TNFI debido a la falta de efecto, eventos adversos, infecciones, cáncer o motivos no indicados fue menor en los hombres que en las mujeres. El HR dentro del primer año fue 0,90 (0,83;0,96), de 1 a 3 años 0,91 (0,83;0,99) y de 3 a 5 años 0,93 (0,81;1,06), y no cambió al ajustar por edad, valor inicial DAS28-PCR, duración de la enfermedad, cotratamiento con scDMARD y seropositividad

Conclusión: Después de 4 y 12 meses de tratamiento con el primer TNFI, las mujeres tienen una DAS28-PCR ligeramente más alta y, en general, menos posibilidades de lograr una buena respuesta EULAR. Además, las mujeres tienen un mayor riesgo de interrupción del tratamiento, lo que merece mayor atención.

(Expresan agradecimientos los autores a los pacientes que participaron en este estudio y a todos los departamentos de reumatología de Dinamarca por su contribución de datos en DANBIO.)

Comentarios

Como en algún número anterior, este trabajo incrementa el conocimiento de que hay diferencia de género en la artritis reumatoide, por lo tanto no estamos ante una simple moda o tendencia, sino ante unos hechos contrastados.: en cuanto a la medida de la frecuencia, hay tres mujeres por cada hombre. También tenían las mujeres un DAS28-28 más alto a los 4 y a los doce meses. Asimismo, contaban con menos

posibilidades de lograr buena respuesta al tratamiento anti-tnf y sufrirían mayor riesgo de interrupción del tratamiento. Destacar desde el punto de vista metodológico, que el número de la muestra es excelente.

SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE ABATACEPT EN LA NEUMONÍA INTERSTICIAL USUAL ASOCIADA A ARTRITIS REUMATOIDE. ESTUDIO NACIONAL MULTICÉNTRICO DE 172 PACIENTES

Atienza-Mateo, A. Serrano-Combarro, N. Del-Val et al: EULAR ANNUAL CONGRESS. MILAN JUNIO 2023. P0126 <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2023-eular>.

Antecedentes: La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es una manifestación extraarticular grave de la artritis reumatoide (AR). La neumonía intersticial habitual (NIU) es el patrón de EPI más frecuente y grave en la AR. Abatacept (ABA) ha demostrado eficacia en AR-EPI durante un período de tratamiento de 12 meses [1-2].

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de ABA en pacientes con AR-EPI con patrón radiológico de NIU durante un seguimiento a largo plazo.

Métodos: De un gran estudio multicéntrico observacional de 392 pacientes con AR-EPI tratados con ABA, seleccionamos aquellos con NIU. Analizamos desde el inicio los siguientes resultados: a) capacidad vital forzada (FVC), b) capacidad de difusión de los pulmones para el monóxido de carbono (DLCO), c) tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) de tórax, d) Escala de disnea (modificado por el Medical Research Council). y e) actividad de la artritis (DAS28-VSG).

Resultados: Se incluyeron un total de 172 pacientes con NIU (91

mujeres/81 hombres; edad media $66,9 \pm 10,1$ años). La duración media de la EPI hasta el inicio de ABA fue relativamente corta, con una mediana de 11 [3-39] meses. Los valores iniciales medios de FVC y DLCO fueron $>80\%$ y $>60\%$, respectivamente. Durante el seguimiento, mediana de 24 [10-44] meses, el 70,2% y el 66,9% de los pacientes mostraron una mejoría/estabilización de la FVC y la DLCO, respectivamente. Las imágenes de TCAR de tórax disponibles mejoraron/estabilizaron en el 64,5% de los pacientes. Se encontró estabilización o mejoría de la disnea en el 78,6% de los pacientes. La mayoría de los pacientes mostraron remisión articular o baja actividad (DAS28-VSG media de $4,3 \pm 1,5$ al inicio y $2,5 \pm 1,5$ a los 48 meses). Se retiró ABA en 39 (22,6%) pacientes debido a empeoramiento de la EPI (17), ineficacia articular (9), infecciones graves (7) y otras

causas (n=6, desarrollo de malignidad en 3, diagnóstico de arteritis de células gigantes y cambio a tocilizumab en 1 y 2 fallecimientos).

Conclusión: Abatacept muestra una eficacia y seguridad duraderas en pacientes afectados de Artritis Reumatoide asociada a Enfermedad Pulmonar Intersticial (AR-EPI) con Neumonía Intersticial Usual (NIU), que es su patrón más agresivo.

Comentarios

Entresacamos este artículo por su aportación a la evidencia del abatacept en la Artritis Reumatoide asociada a Enfermedad Pulmonar Intersticial, tipo Neumonía Intersticial Usual. Por otra parte, sólo ha sido posible reunir una muestra de este tamaño a través de un estudio multicéntrico realizado por 43 investigadores españoles, pertenecientes a 33 centros hospitalarios, lo que supone un hito en el cooperativismo científico.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

LA CIRUGÍA VALVULAR EN PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (SAF) SE ASOCIA A COMPLICACIONES GRAVES Y A MORTALIDAD

Eviatar T et al. Life 2023, 13, 891. <https://doi.org/10.3390/life13040891>

Estudio retrospectivo dirigido a evaluar los resultados, complicaciones y tasa de mortalidad de la cirugía

valvular en 26 pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) en dos hospitales terciarios. La edad media en el momento de la cirugía fue de 47,5 años y 11 (42,3%) tenían un SAF secundario. La válvula mitral fue la más frecuentemente afectada (n = 15, 57,7%). Doce de estos pacientes tenían insuficiencia mitral (IM, 80%) y tres estenosis. La válvula aórtica se afectó en 9 (34,6%). Hallazgos ecocardiográficos de en-

docarditis de Libman-Sacks (LS) se observaron en 15 casos (57,7%). Se realizó sustitución valvular en 24 intervenciones quirúrgicas (92,3%). La mayoría de las cirugías involucraron sustitución valvular ($n = 24$, 92,3%), realizada mediante válvula mecánica en 16/24 (66,7%) casos y válvula biológica en 8/24 (33,3%) casos.

Catorce (53,8%) pacientes sufrieron complicaciones graves y cuatro de ellos fallecieron, con una tasa de mortalidad total del 15,4%. Se registraron complicaciones graves tempranas (hasta 30 días después de la cirugía) en ocho (30,8%) pacientes, incluidos dos casos de síndrome pospericardiotomía, una infección valvular, una trombosis valvular, un ictus y una hemorragia mayor, así como dos muertes prematuras (7,7%). Se dispuso de datos de seguimiento tardíos (más de 30 días después de la cirugía) de 23 pacientes. Diez de ellos (43,5%) tuvieron una complicación grave: dos exitus (8,7%), dos complicaciones infecciosas (sepsis por *E. coli* y endocarditis por *H. influenzae*), una pericarditis crónica y el resto fueron complicaciones trombóticas o hemorrágicas (frecuentemente a nivel cerebral). Doce de los 23 pacientes con más de 30 días de seguimiento (52,2%) no presentaron complicaciones durante el seguimiento a largo plazo.

El análisis de los casos de mortalidad temprana reveló que una paciente con LES desarrolló nefritis lúpica, hemorragia alveolar difusa y sepsis; el segundo caso presentó un SAF catastrófico. Las dos muertes tardías ocurrieron más de 30 días después de la cirugía e incluyeron un paciente en diálisis crónica y que falleció cuatro años después por una sepsis por *Klebsiella* y la otra muerte tardía ocurrió 1,5 años después del reemplazo mitral debido a endocarditis con infección grave de una pierna en una paciente en su sexta década que tenía LES.

La presencia de insuficiencia mitral (IM) se asoció con complicaciones graves (OR 12,5, IC95% 1,85–84,442, $p = 0,008$) y mortalidad. Todos los pacientes fallecidos presentaron IM ($p = 0,033$). La presen-

cia de endocarditis de LS (OR 7,333, IC95% 1,272–42,294, $p = 0,045$), niveles de C3 bajos (6,667, 1,047–42,431, $p = 0,05$) y la necesidad de mayores dosis de prednisona en el perioperatorio ($15 \pm 21,89$ vs. $1,36 \pm 3,23$ mg/día, $p = 0,046$) también se asociaron con complicaciones. Una tasa de filtración glomerular (FG) más baja se asoció con una mayor mortalidad ($30,75 \pm 19,47$ vs. $70,68 \pm 34,44$ ml/min, $p = 0,038$).

Comentarios

Se considera que la fisiopatología del daño valvular en el SAF afecta al endotelio tras daño por depósito de anticuerpos antifosfolípidos (AAF), específicamente anticardiolipina (aCL), y la consiguiente formación de trombina y el inicio de un proceso inflamatorio, que se manifiesta patológicamente por presencia de fibrina, proliferación vascular, fibrosis y calcificación, presencia de infiltrados inflamatorios y depósito de aCL-IgG y de complemento.

Los datos observados en esta serie se corresponden con los que los autores obtienen de la bibliografía sobre cirugía valvular en pacientes con SAF, en quienes la proporción de complicaciones es elevada y debida a manifestaciones trombóticas y/o complicaciones hemorrágicas inherentes a la naturaleza del SAF y su tratamiento antitrombótico, así como a un mayor riesgo de infección debido a la medicación inmunosupresora.

En concreto, en este estudio, la sustitución valvular en pacientes con insuficiencia mitral moderada a grave se asoció con complicaciones graves y mortalidad y todos los pacientes fallecidos tenían lesiones valvulares de endocarditis de LS. Se debe reseñar que los pacientes con bajos niveles de complemento y/o con necesidad de dosis más elevadas de esteroides presentaron mayor número de complicaciones, lo que induce a pensar que la cirugía programada debería realizarse en condiciones de estabilidad clínica con la dosis mínima eficaz de fármacos. No menos importante es que todos los pacientes fallecidos habían

sido intervenidos mediante sustitución valvular con prótesis mecánica, lo que condicionaría un mayor riesgo de complicaciones trombóticas y hemorrágicas asociadas al SAF y a la necesidad de una anticoagulación más intensiva.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO E INDIVIDUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO OBSTÉTRICO

Víctor M. Martínez-Taboada VM et al. *Biomedicines* 2022, 10, 2938. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112938>

Este estudio tiene como objetivo comparar las características demográficas, clínicas, serológicas y los resultados materno-fetales entre mujeres con síndrome antifosfolípido obstétrico clásico (SAF) y aquellas con SAF obstétrico sin criterios (SAF-NC) o con SAF seronegativo (SAF-SN). Se incluyeron doscientos sesenta y tres mujeres con SAF y antecedentes de morbilidad obstétrica, de las que 66 cumplían criterios de APS clásico, 140 eran SAF-NC y 57 SAF-SN. Se excluyeron a pacientes con otras enfermedades autoinmunes.

Los resultados adversos del embarazo (morbilidad obstétrica) incluyeron pérdida temprana del embarazo, muerte, preeclampsia, desprendimiento de placenta y parto prematuro. La edad media del grupo de estudio fue $33,6 \pm 5,3$ años y el seguimiento de las pacientes fue de $129,5 \pm 81,9$ meses. En el grupo SAF-NC, 31 (22,1%) no cumplieron criterios clínicos y serológicos (subgrupo A); 49 (35%) sí cumplieron criterios clínicos, pero no criterios serológicos (subgrupo B) y 60 (42,9%) cumplieron los criterios serológicos pero no los clínicos (subgrupo C). Las pacientes con SAF-SN tenían manifestaciones clínicas de Sydney pero negatividad persistente de AAF. La carga de riesgo cardiovascular

fue mayor en el grupo de SAF clásico, probablemente debido a una mayor proporción de fumadoras. Las pacientes con criterios de SAF recibieron un tratamiento más intensivo que las del resto de grupos de estudio. Añadir el tratamiento de cuidados estándar mejoró significativamente la tasa de nacidos vivos y disminuyó las complicaciones obstétricas en todos los grupos.

Comentarios

Como se alude en el título de esta revisión, los autores concluyen que la estratificación del riesgo en pacientes con morbilidad obstétrica asociada al SAF puede ayudar a individualizar su tratamiento.

Los autores se preguntan si tiene sentido dividir el SAF-NC en diversos subgrupos. Sostienen que la determinación de AAF es un proceso complejo y que trataron de comparar grupos con manifestaciones clínicas similares, aunque variables en cuanto al cumplimiento de los criterios serológicos de Sydney. De este modo, encontraron que el subgrupo B (manifestaciones clínicas de Sydney y serología no concluyente) fue similar al de las pacientes con SAF clásico (con criterios clínicos y serológicos), con la única diferencia del antecedente de una menor proporción de abortos en el subgrupo B pero con un pronóstico similar, a pesar de que recibieron un tratamiento menos complejo. Las pacientes de los grupos A y C tuvieron una morbilidad obstétrica similar, con independencia de los criterios serológicos.

Otra pregunta que se hacen los autores es si el SAF-SN es una enfermedad diferenciada. Sobre la base de su evidencia, las manifestaciones clínicas fueron similares a la de los pacientes con SAF clásico, salvo por una mayor carga de enfermedad cardiovascular en este segundo grupo (con una mayor proporción de fumadoras) y una mayor tasa previa a la inclusión de abortos en el grupo seronegativo. Las pacientes seronegativas presentaron una mayor proporción de pérdidas fetales, que mejoró significativamente al nivel de las pacientes con SAF clásico cuando

recibieron el estándar de tratamiento con heparina y AAS.

Los autores concluyen que, con independencia de las diferencias clínicas y serológicas en los grupos de estudio, cuando se manejan durante la gestación con el estándar de tratamiento de las pacientes con SAF clásico, los resultados maternos y fetales pasan a ser similares, con una mejoría significativa en la tasa de recién nacidos vivos y una disminución de la morbilidad obstétrica global, lo que justificaría la estratificación del riesgo y la individualización del tratamiento en estas pacientes. En todo caso, conviene recordar que el término SAF seronegativo se establece a partir de una breve pero capital carta publicada por Hughes y Khamashta en 2003 (Hughes GRV, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *History repeats itself Ann Rheum Dis.* 2003;62:1127), y que después de 20 años resulta difícil interpretar los resultados de los grupos “híbridos, intermedios o indefinidos”, esto es, aquellos que “sugieren” la presencia de un SAF seronegativo (o variantes del SAF clásico), pues los términos o criterios utilizados por los autores a lo largo de todos estos años han sido ambiguos, indeterminados, inconsistentes y/o carentes de consistencia, lo que complica la interpretación de cualquiera de los resultados de la mayoría de estos estudios.

PERFIL SEROLÓGICO DEL SAF TROMBÓTICO Y OBSTÉTRICO CON LOS NUEVOS MARCADORES SEROLÓGICOS

Ariadna Anunciación-Llunell A et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 12819. <https://doi.org/10.3390/ijms232112819>

En una cohorte de 74 pacientes diagnosticadas con SAF que cumplieron con los requisitos del laboratorio de los criterios de clasificación de Sydney (positividad confirmada de anticoagulante lúpico, anticar-

diolipina, aCL y/o anti-2glicoproteína I, a 2GPI), 33/74 tenían un SAF obstétrico (SAF-O) y 41 un SAF trombótico (SAF-T). Aunque la detección de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) fue persistente, se observó una oscilación de la positividad los anticuerpos en el 56,7 % y una seroconversión transitoria en el 32,4 % de los pacientes con SAF en el momento de la inclusión. Se analizaron los sueros en un inmunoensayo que detectó simultáneamente AAF IgG o IgM según los criterios de Sydney (aCL y beta-2 GPI) y AAF no incluidos en estos criterios (antifosfatidilserina, aPS; ácido antifosfatídico, aPA; antifosfatidilinositol, aPI; anti-anexina 5, aA5; antiprotrombina, aPT; antifosfatidiletanolamina, aPE; antifosfatidilglicerol, aFG; y antifosfatidilcolina, aFC).

Comentarios

Los autores encontraron que mientras que los pacientes con SAF-O mostraron positividad preferente de aPA, aPS, aA5, a beta-2 GPI y aPT respecto a los pacientes con SAF-T, este segundo grupo mostró mayor reactividad de aCL, aPI y aA5 IgG.

Al analizar la predicción del riesgo de complicaciones asociadas al SAF, la trombosis arterial y la morbilidad obstétrica se asociaron a la positividad de los antibeta 2 GPI IgM, mientras que los eventos trombóticos venosos estaban relacionados con la positividad de AAF no incluidos en los criterios de Sydney: aPT IgM, aPS IgG y aPS IgM.

En resumen, este estudio revela el diferente comportamiento serológico de los pacientes con SAF trombótico vs obstétrico y la importancia de la determinación de anticuerpos no incluidos en los criterios de clasificación de Sydney en pacientes con trombosis venosa de causa no aclarada, en donde la determinación de estos anticuerpos puede señalar la existencia de un SAF. Los autores consideran a los aPT como el AAF más prometedor para ser incluido como cuarto criterio serológico clasificatorio en la revisión de los criterios de Sydney que se está llevando a cabo actualmente.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (SAF) ACR/EULAR 2023

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

Estos nuevos criterios de clasificación del SAF del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) nacen con el objetivo de obtener una elevada especificidad del síndrome para su uso en estudios clínicos.

Comentarios

Los criterios de clasificación del SAF de ACR/EULAR 2023 incluyen un criterio de entrada que consiste en al menos un test positivo de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) dentro de los 3 años posteriores a la identificación de un criterio clínico ponderado (rango de puntuación 1-7 puntos cada uno) agrupados en seis dominios clínicos: D1. Tromboembolismo venoso macrovascular. D2. Trombosis arterial macrovascular. D3. Trombosis microvascular. D4. Afectación obstétrica. D5. Afectación de válvulas cardíacas. D6. Dominio hematológico. Existen dos dominios

de laboratorio: D7. anticoagulante lúpico. D8. Anticardiolipina IgG/IgM y/o IgG/IgM anti β 2-anticuerpos glicoproteína I.

Los pacientes que suman al menos tres puntos cada uno de los dominios clínico y de laboratorio se clasifican como SAF. En la cohorte de validación, los nuevos criterios APS frente a los criterios de clasificación revisados de Sapporo de 2006 tuvieron una especificidad del 99% frente al 86% y una sensibilidad del 84% frente al 99%. Finalmente, destacar que estos nuevos criterios no incorporan nuevos marcadores serológicos.

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.

USO DEL ILOPROST EN LA ESCLERODERMIA (DATOS DEL SCLERO-RER Y REVISIÓN EN LA LITERATURA)

Luca Magnani, Alarico Ariani, Andrea Lo Monaco, et al. *Acta Biomed* 2023 Aug 3;94(4):e2023148. doi: 10.23750/abm.v94i4.14317.

El objetivo principal de este estudio es informar sobre cómo se utiliza el iloprost (IP) para la ES. Aunque el enfoque se centra en los regímenes de IP, la investigación incluye también algunos aspectos que pueden influir en la administración del medicamento (por ejemplo, el personal, el número de casos y cuándo se debe de administrar). También se presenta una revisión actualizada de la literatura sobre este tema.

En la mayoría de los centros, el IP se usa para las úlceras digitales relacionadas con la ES y el fenómeno de Raynaud (FR) secundario, y sólo la mitad de los sitios lo usan para el FR primario. El setenta y cinco por ciento de los sitios dispensa IP al menos una vez al mes, pero otros lo hacen semanalmente, cada dos meses o cada 7 semanas. La administración del medicamento puede durar de 2 a 5 días consecutivos (mediana 1, IQR 1-2) con una dosis de medicamento que varía de 0,5 a 2 ng/Kg/min, que se aumenta hasta la dosis máxima tolerada y con una variabilidad mínima en el régimen de un sitio a otro. Solo un sitio estratifica la dosis del medicamento según el peso corporal del paciente: 0,5-1-2 ng/Kg/min, respectivamente, para pacientes

menores de 50, 65 o 75 Kg. En nueve sitios (85%) administran al mismo tiempo bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, nifedipino), en 2 sitios (25%) ácido acetilsalicílico y en un sitio heparina de bajo peso molecular.

En la revisión que se hace en la literatura se incluye 7 ensayos clínicos controlados aleatorizados y 12 ensayos no controlados junto con estudios retrospectivos. Estos estudios generalmente presentan series pequeñas de pacientes (de 12 a 131 pacientes), con la excepción de un estudio que informa sobre los efectos del IP en una gran serie de 346 pacientes. Las indicaciones para el tratamiento con IP fueron generalmente el fenómeno de Raynaud y/o úlceras digitales, mientras que la dosis y las modali-

dades de administración del medicamento, así como la duración de las infusiones, varía ampliamente entre los estudios.

Se observó mejoría del FR en muchos estudios. Dos estudios muestran los efectos del tratamiento con IP en la afectación cutánea de la ES, relacionado con una mejoría en la capacidad funcional microvascular. Sin embargo, estos estudios demuestran que, aunque se han probado muchos regímenes, no se dan datos definitivos sobre la superioridad de un régimen en términos de eficacia, tolerabilidad o costos. Se observa que los pacientes potencialmente a ser tratados son mucho más numerosos que aquellos a quienes podemos tratar y no se hace por falta de personal capacitado y de instalaciones. Podría asumirse que la administración intravenosa siempre ha limitado el beneficio potencial del tratamiento con IP. En este contexto, una bomba de infusión portátil y los crecientes proyectos locales de autoadministración en el hogar con la asistencia de personal capacitado puede abrir camino. Además, la administración en el hogar puede reducir los costos de personal, alojamiento y transporte.

Comentarios

Este estudio tiene varias limitaciones, entre ellas que no se elabora un análisis farmacoeconómico y que sólo involucra a 12 centros. Nosotros, para el tratamiento del Raynaud en pacientes con esclerodermia, utilizamos Sugiran® (alprostadil). Aparte de su precio, es más cómodo de administrar (tan solo 2 horas). Se tolera muy bien y eso nos permite administrarlo, en forma profiláctica, a todos aquellos pacientes con Raynaud grave que sabemos empeoran en invierno. Hubo un desabastecimiento del fármaco que nos obligó a utilizar iloprost observando una peor tolerancia que llevaba incluso a que el paciente renunciara a recibir el fármaco, cosa que no nos sucedió nunca con alprostadil.

ACTUANDO SOBRE LOS LINFOCITOS B EN EL TRATAMIENTO DE LA ESCLERODERMIA

Hitoshi Terui, Yuichiro Segawa and Yoshihide Asano. *Curr Opin Rheumatol* 2023, 35:000–000 DOI:10.1097/BOR.0000000000000961.

En este artículo los autores revisan la literatura y proyectos existentes en torno al tratamiento de la esclerodermia (ES) que tiene como diana a los linfocitos B. Se justifica por el papel tan importante que juegan los linfocitos B en la patogenia de la enfermedad.

CD20. Marcador de superficie presente en estadios pre-B a células memoria. En 2010 se comunicaron dos estudios abiertos con un número pequeño de pacientes (8 y 9, respectivamente). En ambos estudios se encontró mejoría del índice de Rodnan (IR). Más reciente es un ensayo clínico (EC) controlado realizado en Japón, con 56 pacientes, confirma esa reducción del IR a las 24 semanas. Además, se observó una ganancia en la CVF, estadísticamente significativa. En un análisis posthoc, los autores encontraron como factores predictores de buena respuesta, el IR basal y el número de CD-19 basal. Los autores citan otros estudios que han encontrado eficacia en el tratamiento de la fibrosis pulmonar. En el caso de la hipertensión pulmonar, un ensayo clínico disponible no demuestra eficacia. Los autores comentan que hay un EC en marcha con divozilimab (un monoclonal humanizado) que posiblemente tenga un mejor comportamiento que rituximab.

CD19. Hay evidencias experimentales de que actuar contra los linfocitos con este marcador se acompañaría de una mayor respuesta clínica. Un estudio fase I con inebilizumab se acompañó de importantes efectos adversos. Una nueva estrategia basada en la terapia CAR-T, dirigida contra

CD19 (utilizado en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda o linfoma refractario de linfocitos B). Los mismos autores que demostraron la utilidad de esta terapia en pacientes con LES, publicaron un caso de un paciente con ES, con algunos resultados positivos y negativización de los anti-RNA polimerasa III. Esto ha llevado al inicio de un EC de un único brazo en fase I.

Factor activador de los linfocitos B (BAFF). Una molécula crucial en el desarrollo, supervivencia y función de los linfocitos B, cuyos niveles se han correlacionado con el IR en pacientes con ES. Los autores hacen mención a un EC en marcha que estudia la eficacia de rituximab asociado a belimumab y micofenolato. Habrá que estar al tanto de los resultados. Los autores adelantan una mayor cantidad de efectos adversos.

Proteasoma. Se trata de un complejo celular responsable de la degradación proteica en las células eucariotas. El proteasoma tiene una estructura con múltiples subunidades en forma de barril, que forman un core central denominado proteasoma 20S. El proteasoma 20S contiene cuatro anillos apilados, cada uno de los cuales consta de siete subunidades individuales. El bortezomib es un fármaco que se dirige específicamente al proteasoma e inhibe su actividad y está aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple recidivante, una neoplasia de células plasmáticas. Dado que el inhibidor del proteasoma puede reducir la gravedad de la fibrosis tisular en modelos animales mediante la regulación de la expresión y señalización del factor de crecimiento transformante b, podría ser útil para mejorar la fibrosis de órganos en pacientes con ES. Hay dos ensayos clínicos en curso de inhibidores del proteasoma para el tratamiento de pacientes con ES. Uno es un EC fase II en el que se compara la eficacia de bortezomib, MMF y la combina-

ción de ambos en pacientes con EPI asociada a ES y el otro para evaluar la seguridad y tolerabilidad de ixazomib oral en el mismo tipo de pacientes

Comentarios

La ES, aunque cada vez cuenta con más opciones terapéuticas, todos sabemos que, en sus formas agresivas, es muy desagradecida o los

diferentes tratamientos. Todas las vías de investigación, basadas en datos de posibles patogenias, nos parecen pocas. Ojalá que alguna de ellas llegue a buen puerto

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.

AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO EN SD. SJÖGREN, ¿QUÉ EVIDENCIAS TENEMOS?

Lampas A, Parperis K, Erotocritou MF et al. DOI: 10.1111/ene15555

La afectación neurológica en los enfermos con síndrome Sjögren primario (SSp) y, en concreto la afectación del sistema nervioso periférico, no es en absoluto infrecuente, puede preceder en varios años al diagnóstico de la enfermedad, incluso en ausencia de síntomas secos, y suponer un reto diagnóstico y terapéutico. Por ello, la neuropatía periférica es buen ejemplo de cómo el trabajo entre internistas o reumatólogos y neurólogos debe estar bien coordinado.

Existe abundante bibliografía que aborda tales cuestiones pero este trabajo que aquí presentamos destaca por ser el primer metanálisis de la afectación del sistema nervioso periférico en el SSp. Los autores revisan un total de 481 artículos recogidos en PubMed, de los que 49 cumplen los criterios establecidos para ser analizados.

La neuropatía periférica se clasifica en 2 grandes grupos en función de los estudios electrofisiológicos u otros que se requieran (por ejemplo biopsia muscular o de piel) y en la mayoría de los casos se presenta con síntomas sensitivos, como hormigueos, entumecimiento, pinchazos o dolor.

En este artículo se recogen la epidemiología, fenotipos clínicos, factores de riesgo y brevemente los tratamientos disponibles para la neuropatía en el SSp.

El tipo más frecuente es la polineuropatía de fibra gruesa, que supone el 80% de los casos y afecta predominantemente a mujeres, con edad media de 59 años. Los síntomas clínicos varían según el tipo de fibra que se afecta. El dolor urente se debe a la afectación de las fibras A delta y C. Puede asociarse a picor y alodinia y empeora por la noche y con el reposo, aunque puede haber brotes durante el día. Puede ser un dolor muy debilitante y limitante de la vida cotidiana y con frecuencia se asocia a disminución de la propiocepción. En situaciones de daño grave pue-

den aparecer síntomas motores, como debilidad muscular, atrofia y calambres.

En el caso de las ganglionopatías, la neuropatía de fibra gruesa afecta a los cuerpos celulares de las neuronas sensoriales localizadas en los ganglios dorsales. Representa el 20% de los casos y se caracteriza por la afectación sensitiva pura y de distribución asimétrica. El síntoma más relevante es la alteración del equilibrio debido a la pérdida de propiocepción (ataxia sensorial). Además, la afectación del cerebelo simultáneamente no es infrecuente.

En cuanto a los factores de riesgo asociados, es controvertido el papel de los anticuerpos. AntiRo y ANAs se relacionan con la polineuropatía sensitiva pura según algunos autores; antiB2GPI y pANCA posiblemente estén relacionados con el riesgo de polineuropatía. Probablemente las crioglobulinas son una de las determinaciones más valiosas: es factor predictor para el desarrollo de manifestaciones neurológicas, en concreto de neuropatía sensitiva motora y mononeuritis múltiple.

Tampoco está clara la patogenia. Parece haber bastante consenso en la relación de la neuropatía con la edad avanzada y con la presencia de vasculitis en el caso de la mono-neuritis múltiple. Algunos autores han encontrado una fuerte relación con las crioglobulinas y la presencia de crioglobulinemia mixta, lo que de nuevo apunta a la vasculitis como mecanismo patogénico.

La neuropatía de fibra fina sigue siendo una gran desconocida aún, como reconocen los autores del artículo. La seña de identidad es la presencia de dolor neuropático. De modo similar a lo que ocurre con la afectación de fibra gruesa, la clínica puede ser distal y simétrica o difusa y asimétrica. Los síntomas preceden o llevan al diagnóstico en una ratio 4:1. Puede ser muy complicado diagnosticarla, requiere una elevada sospecha y con frecuencia es necesaria biopsia (piel, nervio) entre otros estudios. Parte de la relevancia de su diagnóstico se debe a que puede conllevar una disfunción autonómica sintomática que condiciona la cotidianidad de los pacientes, pero con frecuencia infradiagnosticada.

Si el diagnóstico de la neuropatía en el SSp es un reto, el tratamiento de la neuropatía en el SS también puede ser muy complejo. Los corticosteroides son el tratamiento más probado, varios autores encuentran en estudios retrospectivos una mayor respuesta en pacientes con vasculitis. Los inmunosupresores han sido poco ensayados. Hay alguna evidencia a favor del uso de ciclofosfamida combinada con corticosteroides y con micofenolato, todas ellas en grupos con muy poco tamaño muestral. El tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas ha arrojado resultados dispares en los distintos estudios, no pudiendo extraerse conclusiones firmes.

Comentarios

Como se puede concluir, la neuropatía en el SSp no es infrecuente, puede limitar la calidad de vida de los enfermos y con frecuencia

requiere un estudio diagnóstico largo. Parece que el curso crónico e insidioso de los síntomas neuropáticos está relacionado con una mala respuesta a los tratamientos disponibles; sin embargo, la neuropatía en general progresa lentamente. La evidencia sobre el tratamiento y el pronóstico a largo plazo de la NP en el SSp es limitada y se necesita más investigación.

HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN

Yuko oKawa andKenji Ihara. *Int J Mol Sci* 2022; 23(19): 11181
doi: 10.3390/ijms231911181. PMID: 36232483

La deficiencia auditiva no se conoce bien en los pacientes con Síndrome de Sjögren (SS), en parte debido a que se presenta de manera generalizada y gradual como consecuencia natural del envejecimiento. Se ha demostrado que el tratamiento precoz con corticoides minimiza con éxito la progresión de la pérdida auditiva, por lo que la detección temprana de la pérdida auditiva neurosensorial es importante.

Normalmente la pérdida de audición se produce por daño en las células ciliadas que recubren el interior de la cóclea por la respuesta inmune. La enfermedad autoinmune del oído interno (AIED) es una disfunción que se caracteriza por tinnitus progresivo y fluctuante, vértigo y pérdida auditiva neurosensorial. No hay criterios claros establecidos para el diagnóstico de AIED. En estudios previos, casi el 30% de los pacientes con AIED tenían una enfermedad autoinmune sistémica coexistente. En el SS se ha estimado que una cuarta parte de los pacientes sufren pérdida auditiva de alta frecuencia debido a una disfunción coclear. Como las frecuencias intermedias se utilizan generalmente para la conversación diaria, la dificultad auditiva no

suele reconocerse en los pacientes con SS de 40 o 50 años. Por este motivo, se estima que la proporción de pérdida auditiva bilateral con frecuencias altas puede ser mayor de la informada, lo que indica la necesidad de una audiometría de amplio espectro. En cuanto a las causas que provocan la AIED, se han descrito varios mecanismos: 1) Contribución de los Anticuerpos circulantes sistémicos contra los antígenos del oído interno, que conducen a la citotoxicidad; 2) Activación mediada por receptor Fc de la reacción inflamatoria por depósito de complejos inmunes. Este depósito de IC conduce a la vasculitis de los vasos del oído interno, provocando atrofia de la estría vascular y reducción del flujo sanguíneo en el calibre de las arterias auditivas, induciendo al daño de las arterias ciliadas o del ganglio espiral; 3)

Microvaculitis autoinflamatoria en arterias laberínticas y 4) Reacción anormal de las células T citotóxicas integradas en el oído interno. Estudios recientes han demostrado que las células responsables de la respuesta inmunitaria local son en su mayoría macrófagos implicados en el mantenimiento de la homeostasis y de la inmunidad del oído interno. Estas células inmunitarias juegan un papel clave en la pérdida auditiva autoinmune relacionada con la edad, por lo que los macrófagos del oído interno pueden considerarse objetivos terapéuticos importantes.

Comentarios

Son fundamentales un diagnóstico y tratamiento precoces. El principal tratamiento son los corticoides. La AIED es uno de las pocas causas de pérdida auditiva que son reversibles. Si hay respuesta y mejora de la audición a las 4 semanas del tratamiento, se recomienda continuar con el mismo hasta la estabilidad clínica y reducir la dosis después de unos 6 meses. Si el paciente no responde, se puede reducir gradualmente durante 10-14 días. El 70% pueden responder

al tratamiento. Otros tratamientos incluyen el uso de anticoagulantes, infliximab, plasmaféresis u otros fármacos inmunosupresores como MTX o CFM. En concreto, en los pa-

cientes con SS, el tratamiento con corticoides solo es efectivo durante la fase temprana de la pérdida auditiva. Es fundamental, por tanto, una investigación básica sobre

el oído interno para determinar la causa de la pérdida auditiva en el SS, así como futuros estudios para investigar las principales dianas terapéuticas.

VASCULITIS



José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera

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

ANCA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL. SÍ ES SÍ.

Turgeon D, Balter MS, Pagnoux C. Curr Opin Pulm Med.2023;29 (5):436-42.

Nos ha gustado mucho esta revisión sobre un tema de rabiosa actualidad como es el tema del abordaje diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), más teniendo en cuenta que en el estudio de las IPAF (neumopatía intersticial con datos de autoinmunidad) en el dominio serológico no se incluyen los ANCA.

Nos quedamos con las siguientes ideas de la revisión:

- Los pacientes con EPI y ANCA pueden clasificarse en dos grupos: aquéllos con el diagnóstico ya hecho de vasculitis o aquéllos sin datos de vasculitis. Éstos últimos podrían ser una forma preclínica de la enfermedad, por lo que es muy importante el seguimiento.
- La frecuencia es mayor con ANCA MPO que con PR-3, y más con poliangeítis microscópica (PAM) que con granulomatosis con poliangeítis/granulomato-

sis eosinofílica con poliangeítis (GPA/GEPA).

- En la mayoría de las series, la EPI precede entre 1-5 años al inicio de la vasculitis.
- De los patrones radiológicos la neumonía intersticial usual (NIU) es la más frecuente (74%) seguida de la no específica (NINE) en 19,1% y del resto.
- Diversos biomarcadores como IL-6 pueden ser herramientas útiles tanto para el diagnóstico y pronóstico de la EPI asociada a ANCA.
- En las series japonesas de 540 IPAF y en la americana de 745 fibrosis pulmonar intersticial (FPI) entre el 3,2-5,7% fueron ANCA positivos. Durante el seguimiento entre 25,7-33% desarrollaron clínica de vasculitis.
- Los autores recomiendan el cribado de ANCA en todos los pacientes diagnosticados de EPI. Aunque la detección puede no afectar al manejo inicial en ausencia de vasculitis, la positividad, especialmente MPO requiere una estrecha vigilancia por el riesgo de progresión a una vasculitis sistémica.

- Se recomienda la realización de TCAR a todos los pacientes con vasculitis asociada a ANCA, especialmente a los pacientes con MPO o diagnosticados de PAM.
- Recomiendan el siguiente algoritmo de la Figura 1 (*siguiente página*).

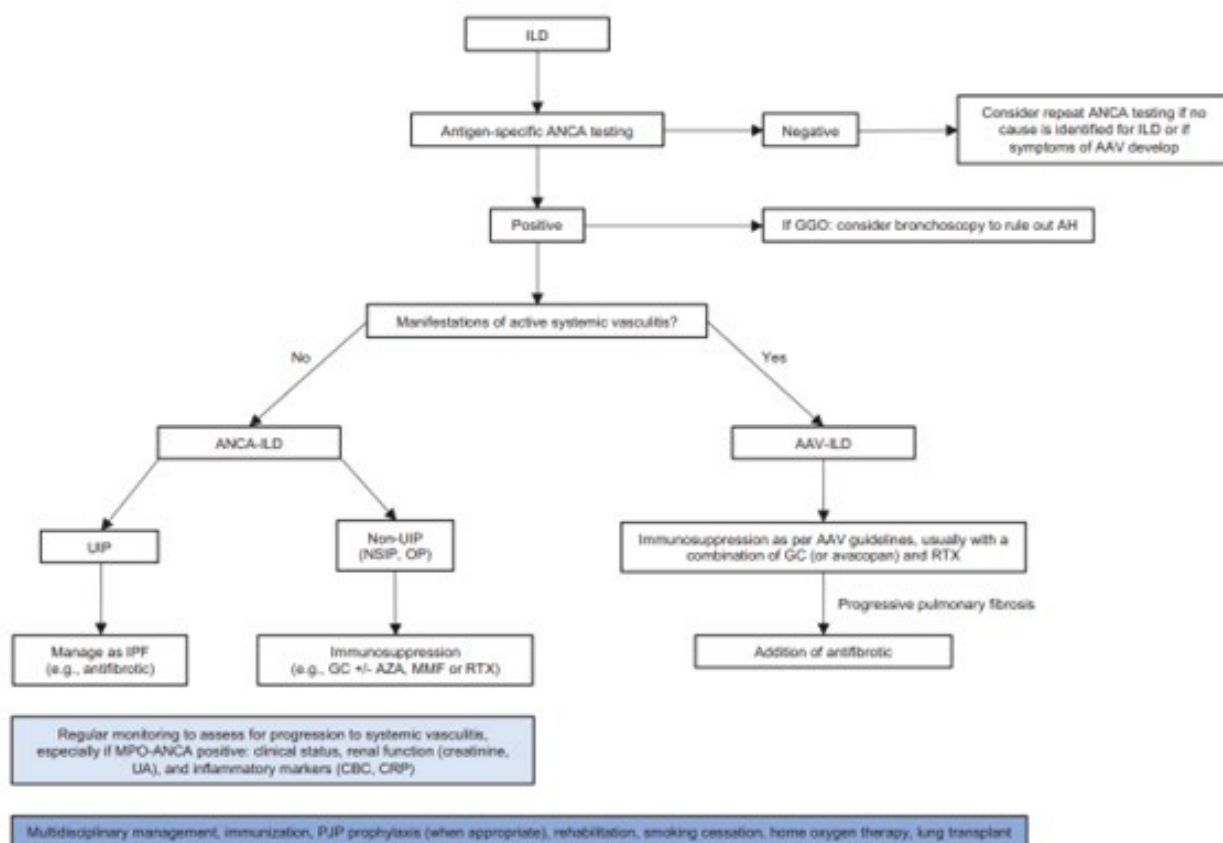
MORTALIDAD Y RIESGO CV EN VASCULITIS ANCA EN ANDALUCÍA

Martín-Gómez MA, Rodríguez Torres A, Espinosa Hernández M, et al. (AADEA)

Hipertens Riesgo Vasc. 2023;S1889-1837(23)00036-3.

Estudio multicéntrico de 220 pacientes con vasculitis asociadas a ANCA -123 granulomatosis con poliangeítis (GPA), 67 poliangeítis microscópica (PAM) y 30 granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA)- seguidos desde año 1979 hasta 2020 en Andalucía, con los objetivos de evaluar la mortalidad, sus causas y los factores de riesgo cardiovascular.

Figura 1



El tiempo medio de seguimiento fue de 96,79 meses. Se produjeron 51 fallecimientos (23%) en una media de 6 años, presentando 30 al menos una enfermedad cardiovascular (ECV) definida como cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular o enfermedad vascular periférica. Las principales causas de muerte fueron infección, cáncer y enfermedad cardiovascular. En el momento del diagnóstico el 33% y el 12% respectivamente presentaron hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus (DM). A los 6 meses del diagnóstico el 68% y 28% tenían HTA y DM, y al final del seguimiento, 82 y 34% respectivamente.

Los factores pronósticos independientes de mortalidad fueron la edad (HR 1,083; $p=0,001$) y la creatinina basal (HR 4,41; $p=0,01$). Los factores pronósticos independientes de ECV fueron la edad (HR 1,042; $p=0,005$) y la presencia de

HTA seis meses después del diagnóstico (HR 4,641, $p=0,01$). La prevalencia de HTA, DM e insuficiencia renal fue elevada en comparación con la población general emparentada, todos factores de riesgo cardiovascular determinantes para el pronóstico de estos pacientes.

Los autores concluyen que la edad y la función renal basal son predictores de mortalidad, y la edad y la HTA de aparición precoz son predictores independientes de tener ECV. Se recomienda el cribado de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con vasculitis ANCA.

Comentarios

Nos gustaría dar la enhorabuena a todos los autores, en especial a la doctora Martín Gómez (para los que la conocemos, Dorita) por su iniciativa y tesón en llevar a cabo este trabajo, pionero de AAEDA. Nos llama la atención la prevalen-

cia tan elevada de HTA y DM a los 6 meses y al final del seguimiento, y su relación con la mortalidad. El diagnóstico y tratamiento de estas complicaciones es clave en el seguimiento de estos pacientes.

NUEVOS MANDAMIENTOS DE LA LEY DE EULAR SOBRE LAS PRUEBAS DE IMAGEN EN VASCULITIS DE GRANDES VASOS

Dejaco C, Ramiro S, Bond M, et al. *Ann Rheum Dis*. 2023;ard-2023-224543.

Con respecto a las recomendaciones previas se han establecido: Principios generales:

1. En pacientes con sospecha de arteritis de células gigantes (ACG), se recomienda una prueba de imagen precoz para

soporte al diagnóstico clínico, asumiendo una alta experiencia y una rápida disponibilidad de la técnica de imagen. Las imágenes no deben retrasar el inicio del tratamiento.

2. Las pruebas de imagen deben ser realizadas por un especialista capacitado, utilizando equipos apropiados y procedimientos operativos estandarizados.
3. En los pacientes en los que existe una alta sospecha clínica de ACG y un resultado de imagen positivo, el diagnóstico de ACG puede realizarse sin una prueba adicional (biopsia o imágenes adicionales). En pacientes con baja probabilidad clínica y una prueba de imagen negativa el diagnóstico de ACG puede considerarse improbable. En todas las demás situaciones, incluido el caso de una prueba de imagen no concluyente, son necesarias pruebas adicionales para llegar al diagnóstico.

Recomendaciones:

1. La ecografía de las arterias temporales y axilares debe considerarse como la primera prueba de imagen para identificar los cambios inflamatorios murales en pacientes con sospecha de ACG.
2. La resonancia magnética (RM) de alta resolución o el FDG-PET son alternativas a la ecografía para la evaluación de las arterias craneales en pacientes con sospecha de ACG.
3. El FDG-PET, o alternativamente, la RM o la tomografía computarizada (TC) pueden usarse para la detección de inflamación mural o cambios lumbinales de arterias extracraneales en pacientes con sospecha de ACG.
4. En pacientes con sospecha de arteritis de Takayasu (AT), la RM para investigar inflamación mural o cambios lumbinales debe utilizarse como primera prueba de imagen para realizar su diagnóstico.

5. La TC o la ecografía se pueden utilizar como modalidades de imagen alternativas en pacientes con sospecha de AT. La ecografía tiene un valor limitado para la evaluación de la aorta torácica.
6. No se recomienda la angiografía convencional para el diagnóstico de la ACG o AT, ya que ha sido reemplazada por las modalidades de imagen mencionadas anteriormente.
7. En caso de sospecha de recaída de ACG o AT, principalmente cuando los marcadores de laboratorio de la actividad son poco fiables, la ecografía, el FDG-PET o, alternativamente, la RM, pueden ser utilizados para la evaluación de alteraciones en los vasos. Las pruebas de imagen no se recomiendan de forma rutinaria para pacientes en remisión clínica y bioquímica.
8. En pacientes con ACG o AT, la angioRM, la angioTC o la ecografía de vasos extracraneales pueden ser utilizadas para la monitorización a largo plazo del daño estructural, particularmente en sitios de inflamación vasculares previa.

La frecuencia de las pruebas de detección, así como el método de imagen aplicado, deben realizarse de forma individualizada.

Comentarios

Con respecto a las recomendaciones previas, los cambios más interesantes son que ahora se recomienda la ecografía como prueba de imagen de elección en todos los pacientes con sospecha de ACG, debiendo incluirse estudio de las arterias axilares estándar. Como alternativa a la ecografía, las arterias craneales y extracraneales pueden examinarse mediante FDG-PET o RM. Para la AT, la RM frente a FDG-PET es la modalidad de imagen preferida (recomendación que no entendemos muy bien del todo).

RITUXIMAB DE INDUCCIÓN Y DE MANTENIMIENTO PARA LAS VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA RECIDIVANTES: ¿UN GRAMO CADA CUATRO MESES?... A VER SI NOS PONEMOS DE ACUERDO EN LAS DOSIS E INTERVALOS DE ADMINISTRACIÓN

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

Ensayo clínico RITAZAREM, en el que se compara en 85 pacientes la eficacia de dosis fija repetida de rituximab (RTX) de 1000 mg cada cuatro meses hasta el mes 20, frente a azatioprina (AZA) a dosis de 2 mg/kg/día, para la prevención de recidivas en pacientes con vasculitis asociada a ANCA (VAA) en los que la remisión fue inducida por RTX, con un período de seguimiento mínimo de 36 meses.

El objetivo principal fue el tiempo medio hasta la recidiva, definida como retorno o primera aparición de la menos un ítem del BVAS/WG, considerándose como recidiva mayor el presentar al menos un criterio mayor del BVAS/WG. Como objetivos secundarios se incluyeron la proporción de pacientes que mantuvieron la remisión al final del estudio, tiempo hasta recidiva mayor, daño acumulado, dosis acumulada de corticoides, calidad de vida usando SF-36, efectos adversos, hipogammaglobulinemia definida como una IgG < 5 g/l e infección.

El 72% de los pacientes tenían positividad frente a PR3 y el 38% frente a MPO. El 62% tenían al menos un ítem mayor del BVAS/WG, considerándose en ambos grupos el brote como grave a la hora de la entrada en el estudio. De los tratados con RTX 38/85 (45%) experimentaron 52 recaídas, 11 mayores y 41 menores; por contra 60/85 (71%) de los tratados con AZA experimentaron 89 recaídas, 28 mayores y 61 menores.

RTX fue superior a AZA en la prevención de recidivas (HR 0,41; 95% CI 0,27-0,61; $p < 0,001$). En el grupo RTX 19/85 (22%) pacientes presentaron al menos un efecto adverso grave frente a 31/85 (36%) en los tratados con AZA. No se observaron diferencias significativas en la presencia de in-

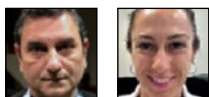
fección, hipogammaglobulinemia, calidad de vida ni dosis acumulada de corticoides.

Los autores concluyen que, siguiendo la inducción de la remisión con RTX en pacientes con VAA recurrentes, dosis fijas repetidas de RTX son superiores a AZA para prevenir las recidivas.

Comentarios

No entendemos muy bien el por qué usar estas dosis de RTX tan altas y cada cuatro meses. Probablemente con dosis de 500 mg semestrales empleados en ensayos previos, y que son los que habitualmente utilizamos en la práctica clínica diaria, se obtengan resultados similares.

FARMACIA HOSPITALARIA



Joaquín Borrás Blasco
Silvia Cornejo Uixeda

Servicio de Farmacia Hospitalaria.
Hospital de Sagunto, Valencia.

TRAYECTORIA DE RESPUESTA CLÍNICA Y PERSISTENCIA DEL FÁRMACO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN TRATAMIENTO CON BELIMUMAB: ESTUDIO OBSERVACIONAL MULTICÉNTRICO EN VIDA REAL

Nikoloudaki M, Nikolopoulos D, Koutsoviti S, et al. *Front Immunol.* 2023 Jan 4;13:1074044.

En este artículo, los autores presentan una evaluación del tratamiento con Belimumab en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) refractario a tratamiento estándar. El objetivo de este trabajo es evaluar los efectos de Belimumab en la actividad de la enfermedad, uso de corticoides, predictores de respuesta al fármaco, la persistencia, la tasa de retención y la incidencia de recurrencias.

Se incluyeron 188 pacientes, de los cuales, el 33,5% alcanzó una baja actividad de la enfermedad (LLDAS) a los 24 meses. La remisión completa la alcanzaron el 11,6% y 17,8% de los pacientes a los 12 y 24 meses respectivamente. El porcentaje de pacientes que pudo retirar la terapia con corticoides aumentó del 32,4% hasta el 43,3% en 12 meses a la vez que los pacientes que recibían $>7,5$ mg/día se redujeron del 36,7% al 21,6%. Se identificaron tres tipos de respuesta. Respondedores completos (CR) (respuesta rápida y remisión o mínima actividad), respondedores parciales (PR) (respuesta gradual y baja actividad) y no respondedores (NR) (sin mejoría y actividad persistente). El 70,2% fueron PR, el 10,1% CR y 19,8% NR. Los pacientes con un $PGA \geq 2.0$ al inicio o rash inflamatorio tenían más riesgo de ser NR o PR. Los pacientes con leucopenia o uso previo de mofetilo tenían más riesgo de ser NR.

En cuanto a la persistencia del fármaco, las discontinuaciones se produjeron por respuesta insatisfactoria para el clínico en un 31,4% de la cohorte inicial, por efectos adversos en un 10,1% o por decisión del paciente en un 4,8%. La tasa de retención relacionada con la eficacia al año 1 y 2 fue del 71% y 61% respectivamente. Los efectos adversos que produjeron la interrupción del tratamiento fueron infecciones ($n=7$), alteraciones psiquiátricas ($n=4$) y malignidades ($n=3$). La mejora del PGA (≥ 0.5 puntos) a los 3 meses y el uso de hidroxicloroquina se relacionaron con menor riesgo de interrupción del tratamiento. No se encontraron otros factores predictores.

Los brotes de la enfermedad fueron reduciéndose cuanto mayor era el tiempo de tratamiento, pasaron de 20,7/100 pacientes/año a 6,8/100 pacientes/año a los 36 meses. Así mismo, la aparición de brotes graves aumentó el riesgo de interrupción de belimumab.

Se hizo un subanálisis en los pacientes que habían sido tratados previamente con ciclofosfamida o rituximab obteniéndose resultados similares a los anteriormente citados. Un 33% de LLDAS a los 24 meses, 30% obtuvieron una CR. En cuanto a la aparición de brotes moderados y severos, tuvieron una incidencia de 37,7/100pacientes/año 6/100pacientes/año respectivamente.

Comentarios

Este artículo presenta los resultados de un estudio multicéntrico en pacientes con LES de larga duración y refractarios a tratamiento estándar tratados con belimumab en vida real. Los resultados del estudio mostraron una disminución en la actividad de la enfermedad y el uso de glucocorticoides, acompañada de una proporción importante de pacientes que alcanzaron baja actividad de la enfermedad o remisión. Una mejora en el PGA a los 3 meses predijo una mayor persistencia en el tratamiento y como factores de riesgo asociados a una no respuesta clínica de belimumab fueron una alta actividad basal y erupción inflamatoria. Un 31% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a falta de eficacia insatisfactoria, destacando que la mayoría de estas interrupciones ocurrieron entre los 6 y 12 meses después del inicio del tratamiento con belimumab. Un aspecto importante del estudio, es el efecto de belimumab como ahorrador en el uso de corticoides, donde se observa una tendencia a la reducción de pacientes en tratamiento y de dosis global de los mismos, aunque estas diferencias no tienen significación estadística. Esta reducción obtenida es beneficiosa para los pacientes con LES ya que va a minimizar los efectos secundarios de los corticoides y probablemente mejorar su calidad de vida. En aquellos pacientes que responden al tratamiento durante 1 año, este se mantiene al segundo año de tratamiento con solo un 10% de discontinuaciones al

segundo año de tratamiento con belimumab. La aparición de brotes de LES durante el tratamiento biológico se asociaron con un mayor riesgo de daño orgánico y la suspensión de belimumab, afectando al valor de persistencia del fármaco. Por lo tanto, se debe considerar la monitorización estrecha de estos pacientes y la implementación de estrategias de prevención de recaídas incluso bajo tratamiento con belimumab. Además de realizar una evaluación continua de la adherencia del paciente y controlar el uso de corticoides.

RESULTADOS FAVORABLES DEL EMBARAZO EN DOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO TRATADAS CON BELIMUMAB

Wei SR, Zhu ZZ, Xu J, Mo HY. *Int J Rheum Dis.* 2023;26:154-156.

En el primer caso, es una paciente diagnosticada de LES en 2012 iniciando tratamiento con hidroxicloroquina (HCQ). Había tenido embarazos previos en 2014 con mal control de la enfermedad y se tuvo que interrumpir el embarazo. Tras ajustar las dosis de fármacos, la paciente entró en remisión. En 2018 volvió a quedarse embarazada y de nuevo, tuvo que interrumpir el embarazo por mal control de la enfermedad. Tras esto, se ajustó de nuevo el tratamiento a HCQ, prednisona, ciclosporina A y aspirina. En septiembre 2020 volvió a quedarse embarazada. Con el tratamiento prescrito no se controlaba el LES. Por lo que la paciente aceptó iniciar tratamiento IV con Belimumab en la semana 14 de embarazo. Se administró belimumab mensualmente hasta la semana 36. Durante el período de embarazo la paciente continuó con síntomas renales y proteinuria. No obstante, los niveles de complemento C3 y C4 fueron nor-

males. Dio a luz en la semana 37 y 6 días. El bebé tuvo bajo peso al nacer, el Apgar-score en 1 mi fue de 9, sin alteraciones cardíacas. A los 6 meses, tanto el desarrollo neurológico y físico del neonato fueron normales.

El segundo caso es una mujer de 25 años diagnosticada de LES a los 19. Fue tratada inicialmente con terapia estándar a la que se añadió micofenolato de mofetilo tras un brote. En 2021 la paciente se quedó embarazada. Los niveles de complemento C3, hemoglobina y recuento de plaquetas descendieron. Tuvo un brote con un descenso de plaquetas (27x10⁹/L) recibiendo altas dosis de corticoides sin respuesta. Tras esto, se inició belimumab en infusiones mensuales en la semana 12 de gestación, se ajustó la medicación oral a metilprednisolona, HCQ y ciclosporina. Se administró belimumab hasta la semana 35. A pesar del tratamiento, presentó trombocitopenia y anemia. Aunque los niveles C3 y C4 estaban dentro de rango. Antes del parto, el recuento de plaquetas fue de 40x10⁹/L por lo que recibió una transfusión de plaquetas para evitar un sangrado mayor. La paciente dio a luz la semana 37 y 6 días sin hemorragias con una puntuación Apgar normal. A los 6 meses el desarrollo neurológico y físico fue normal. Tras el parto, la paciente tuvo una baja actividad del lupus y 2 semanas después del parto, los recuentos de plaquetas volvieron a la normalidad.

Comentarios

Belimumab fue bien tolerado en 2 pacientes embarazadas con LES con mal control de la enfermedad durante el embarazo. No se observaron efectos adversos a belimumab para las madres ni para los recién nacidos, naciendo ambos a término. Se trata de una experiencia en vida real, pero debemos tener en cuenta que tanto en la ficha técnica de belimumab como en la guía de Fármacos en embarazo y lactancia editado por

la SEFH se recomienda su uso únicamente cuando el beneficio potencial supere al riesgo potencial para el feto (<https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Emba/GuiaGTEIIEFHEmbarazoFebre-ro2022.pdf>). En ambas pacientes, la enfermedad estaba mal contro-

lada a pesar del tratamiento con medicación no biológica. Se ha visto que el riesgo de brotes de la enfermedad durante el embarazo es menor si la concepción ocurre en un periodo de enfermedad estable. Se necesitan más estudios para poder definir el uso seguro

de belimumab en pacientes embarazadas. Los estudios animales en monos no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción, aparte del efecto farmacológico esperado como es la reducción de células B.

ENFERMEDAD DE BEHÇET



Gracia Cruz Caparrós

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

¿ESTARÍA JUSTIFICADO HACER CRIBADO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET?... ¿Y EN EL VASCULO-BEHÇET?

Armağan B, Okşul M, Şener YZ, et al. Turk J Med Sci. 2023;53(2):563-571.

Si bien la probabilidad de desarrollo de hipertensión pulmonar (HP) en ciertas enfermedades reumáticas es bien conocida, apenas hay evidencias de su presentación en otras enfermedades sistémicas como la enfermedad de Behçet (EB). Hasta la fecha, solo hay una serie de 77 pacientes con EB, donde se reporta una prevalencia del 9% de HP evaluada por ecocardiografía.

Comentamos un estudio descriptivo de Turquía cuyo objetivo es determinar la prevalencia de HP en pacientes con EB mediante cribado ecocardiográfico. Seleccionan

154 pacientes adultos con EB diagnosticada en base a criterios ISGBD. En todos ellos se recopilaban datos que permitieron clasificarlos en 5 grupos atendiendo al fenotipo clínico (mucocutáneo-articular, ocular, vascular, gastrointestinal y neurológico). Entre febrero y octubre de 2017 se les realizó un ecocardiograma transtorácico bidimensional en modo M y Doppler utilizando una presión sistólica de arteria pulmonar (sPAP) estimada ≥ 40 mmHg como valor de corte para definir HP. El 40% fueron mujeres, la media de edad fue de 41 años y la duración media de su enfermedad, de 126 meses.

El resultado más relevante fue la detección de HP en 17 pacientes (11%). La presencia de vasculo-Behçet fue significativamente superior en el grupo de pacientes con HP frente al grupo que no la tenía (52,9% vs 28,5%; $p=0,04$). 10 pacientes tenían afectación de arteria pulmonar entre trombosis, aneuris-

ma o ambos, de los cuales, cuatro (40%), tenían HP. No hubo casos de HP en los pacientes con afectación gastrointestinal y neurológica. A pesar de todo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de HP según fenotipo clínico.

Cuando investigaron el grupo de HP, encontraron que nueve (52,9%) tenían HP de grupo II (cardiopatía izquierda), 4 (23,5%) eran de grupo IV (afectación de arteria pulmonar), un paciente fue clasificado como grupo III (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y 3 pacientes fueron inclasificables. Solo 9 de los 17 pacientes (52,9%) fueron sintomáticos (clase funcional NYHA >1)

Finalmente, 67 pacientes (43,5%) estaban recibiendo interferón alfa o lo habían recibido en el pasado, aunque no se encontraron diferencias significativas de prevalencia de HP según lo tomaran o no.

Concluyen que la prevalencia de HP por cribado ecocardiográfico en la EB es del 11% y, en su mayoría, pertenecen al grupo II o IV de la clasificación de Niza. Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los fenotipos clínicos, los pacientes con afectación vascular tienen un riesgo mayor de desarrollar HP.

Comentarios

La HP es una entidad poco descrita en los pacientes con EB. La alta prevalencia de trombosis venosa en estos pacientes unido a su alta tasa de recurrencia, y al hecho de que tienda a presentarse con lesiones arteriales pulmonares concomitantes, hace suponer que nos encontramos ante una complicación que muy probablemente esté infradiagnosticada. Este estudio nos recuerda que la asociación es posible y la cifra en el 11% de los pacientes, especialmente en aquellos con fenotipo vascular. Es una prevalencia algo superior a la reportada por Serahi y cols (9%) aunque, en ambos casos, lamentamos la falta de información sobre cateterismo derecho, que es lo que realmente define la existencia de HP.

Respecto al mecanismo que podría llevar a la HP en la EB, es lógico pensar en la enfermedad tromboembólica crónica. En la literatura encontramos casos y series de casos de HP tromboembólica crónica en pacientes con EB (Espinoza G, 2010 *Clin Exp Rheumatol*; Yıldızeli ŞO, 2018 *Thorac Cardiovasc Surg*; Wang AS, 2020 *J Card Surg*). A diferencia del tromboembolismo pulmonar clásico, aquí la oclusión arterial se debe a una trombosis “in situ” que complica una vasculitis subyacente. De lo poco que hay sobre el tema, algún estudio describe patrones gammagráficos V/Q diferentes en la EB, con persistencia de las áreas de desajuste lejos de la resolución esperada en la tromboembolia pulmonar. En esta se-

rie, sin embargo, a pesar de la fuerte presencia de vasculo-Behtet entre los pacientes con HP, sorprende que solo 4 sean identificados como grupo IV.

Con sus limitaciones, el artículo tiene la virtud de tocar un tema poco tratado hasta ahora y despierta la curiosidad de abrir un área de trabajo en esta enfermedad, dedicada a buscar HP, no ya en pacientes con lesión documentada de arteria pulmonar, sino en todos aquellos que tengan fenotipo vascular. Series más numerosas con criterios uniformes de cribado y que incluyan cateterismo derecho ayudarían a mejorar el conocimiento de una complicación que podría ser no tan rara en la EB.

FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR, ENFERMEDAD DE BEHÇET Y VARIANTES PATOGENÉTICAS DE MEFV: MAS ALLÁ DE UNA SIMPLE ASOCIACIÓN

Seyahi E, Ugurlu S, Amikishiyev S, *Clin Immunol*. 2023; 251:109630.

La fiebre mediterránea familiar (FMF) y la enfermedad de Behçet (EB) se presentan juntas en el mismo individuo con más frecuencia de la esperada. Son dos entidades muy diferentes que comparten características epidemiológicas, patogénicas y clínicas. Esta particularidad, largamente conocida y debatida, ha desembocado en el conocimiento de vínculos genéticos que refuerzan la idea de que esta asociación es real y no fruto de la casualidad.

Los autores de este trabajo recogen y resumen las evidencias de que disponemos hoy en día sobre el tema y analizan las variantes patogénicas del gen MEFV que pueden estar relacionadas con la EB buscando, además, su implica-

ción en su heterogeneidad clínica.

Comienzan recordando las similitudes históricas, geográficas, clínicas y patogénicas entre FMF y EB. Aunque fueron descritas en el siglo XX, ambas son reconocidas históricamente en textos médicos antiguos y coinciden en prevalecer en poblaciones originarias del Medio Oriente y Mediterráneo, siendo relativamente raras en el Norte de Europa. La presentación en forma de brotes inflamatorios episódicos son el sello clínico distintivo de ambas, aunque en la EB sean más heterogéneos y complejos. A diferencia de las enfermedades autoinmunes, aquí no hay autoanticuerpos específicos, predominando en ambos casos una inflamación neutrofílica que sugiere fuertemente la implicación del sistema inmune innato.

Pero hay más que una simple similitud. Aunque varios estudios arrojaron resultados contradictorios, existe una fuerte evidencia científica que respalda la hipótesis de que ambas enfermedades pueden presentarse juntas. Uno de los más señalados es un metaanálisis de 7 estudios que describe una prevalencia de EB mayor de la esperada en cohortes de pacientes con FMF (Maldini y cols.). Un estudio controlado de 7747 pacientes con FMF y 10080 controles emparejados por edad y sexo (Watah y cols.) confirma esta afirmación al observar fuerte presencia de EB en la población con FMF (OR 28,58. IC 95%: 6,93-117,87; p<0,0001).

¿Hay una explicación genética para todo esto? Estudios de casos y controles descubren que algunas variantes en el gen MEFV aparecen con más frecuencia en pacientes con EB que en controles étnicamente emparejados, hecho también descrito en poblaciones de etnia homogénea. De todas las variantes, la p.Met694Val, es la más reportada, encontrándose habitualmente en heterocigosis, siendo rara la identificación de

estados homocigotos o heterocigotos compuestos. Otras variantes, como la p.Glu148Gln, fueron igualmente relacionadas aunque con menos fuerza. Pero las mutaciones de MEFV pueden, además, condicionar el fenotipo clínico de la enfermedad, ya que los pacientes con afectación vascular y patergia positiva tenían más probabilidades de portar variantes patogénicas que aquellos que no las tienen. Otros estudios encuentran tasas significativamente más bajas de afectación ocular en pacientes con EB portadores de estas variantes en comparación con los no portadores. Finalmente, se sabe que esta variante, la p.Met694Val, activa el inflamósoma y aumenta la producción de IL-1 β , incluso cuando está en heterocigosis, sugiriendo su contribución a la patogénesis de la EB.

En conclusión, hay evidencia científica de que ambas enfermedades coexisten con una frecuencia superior a la esperada. Algunas variantes patogénicas del gen MEFV, en particular, la p.Met694Val, son frecuentes en los pacientes con EB lo que apoya una susceptibilidad genética. Su presencia se ha relacionado, además, con una mayor predisposición a manifestar fenotipo vascular y menor para el ocular.

Comentarios

La coexistencia y las características clínicas comunes de FMF y BD pueden estar relacionadas con una distribución geográfica coincidente o pueden indicar una patogénesis común. Nos parece muy interesante este artículo de revisión, donde los autores repasan de forma estructurada las evidencias epidemiológicas y clínicas que respaldan esta asociación. Cobra fuerza el papel de las variantes patogénicas del gen MEFV como factor de susceptibilidad para desarrollar EB. Es una línea de investigación que quizás pueda ayudar a aclarar las vías patogénicas de la enfermedad, así como su variabilidad fenotípica.

RESOLVIENDO “EL MISTERIO” DE LA HETEROGENEIDAD CLÍNICA EN LA ENFERMEDAD DE BEHCET: NUEVOS DATOS SOBRE LA CONTRIBUCION DE LA GENETICA

Casares-Marfil D, Esencan D, Alibaz-Oner F, et al. Clin Immunol. 2023; 253:109657.

Aunque la patogenia de la enfermedad de Behcet (EB) no está del todo clara, se piensa que los factores ambientales median en la activación del sistema inmune en pacientes que tienen predisposición genética. La asociación genética más robusta es el alelo HLA B51 del complejo mayor de histocompatibilidad, pero no explica por sí sólo la magnitud ni la complejidad de la relación. Los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) han contribuido a la identificación de variaciones genéticas fuera de la región HLA que pueden estar implicados, no solo en la aparición de la enfermedad, sino también en su heterogeneidad clínica.

Los autores de este trabajo realizan en Turquía un análisis de asociación genómica en una cohorte de pacientes con EB para determinar el papel de la genética en los distintos rasgos clínicos de la enfermedad.

Incluyeron 436 pacientes, varones en su mayoría (277), cuya edad media fue de $30,32 \pm 9,34$ años y duración media de la enfermedad, de $20,05 \pm 7,43$ años. En cada paciente se evaluó la presencia de 10 características clínicas de la enfermedad (aftosis genital, pseudofoliculitis, eritema nudoso, lesiones oculares, afectación gastrointestinal, afectación neurológica, artritis y afectación vascular, dividiendo esta última en enfermedad arterial y venosa). El genotipado se realizó utilizando las matrices Illumina Infinium ImmunoArray-24 V.1.0 y V.2.0 Bead-Chip. En los análisis se incluyeron un total de 1.416.102 polimorfis-

mos de un solo nucleótido (SNP), eliminando aquellos con una tasa de llamada de genotipado $<98\%$, frecuencia de alelos menores (MAF) $<1\%$ y equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) $P < 0,001$.

En primer lugar, analizaron la asociación entre los loci de susceptibilidad previamente reportados en la EB y las distintas manifestaciones clínicas de la enfermedad. Encontraron asociación de la variante rs116799036, situada en la región HLA-B/MICA, con la afectación ocular, siendo, además, dicha asociación, más fuerte en varones que en mujeres. Además, al calcular el riesgo genético acumulativo (GRS) para cada característica clínica se encontró que, eliminando esta variante, desaparecerían por completo las diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con y sin lesiones oculares. Otras asociaciones que pudieron identificarse fueron variantes próximas a HLA-C con la presencia de eritema nodoso, dos SNP ubicadas en HLA-A e IL1A con afectación ocular, y una variante en IL10 con la afectación vascular arterial.

En segundo lugar, mediante estudios de asociación de todo el genoma (GWAS), se identificaron nuevos loci de asociación con las distintas manifestaciones clínicas. Las asociaciones más significativas se observaron en las lesiones oculares y neurológicas, donde identificaron sendas variantes, situadas cerca de los genes SLC04A1 y DDX60L, respectivamente. Se da la circunstancia de que el gen SLC04A1 ha sido previamente relacionado con diferentes fenómenos patológicos en el tejido ocular. Otra variante, situada próxima al gen HLA-C, previamente relacionada con la psoriasis, se encontró en pacientes con eritema nodoso.

Concluyen que la variabilidad genética juega un papel decisivo en la heterogeneidad clínica y en el subtipo clínico en la EB. Destacan la contribución de la región HLA-B/MICA, y en particular de

la variante rs116799036, con el riesgo de sufrir afectación ocular, que es precisamente más común y grave en pacientes varones. Revelan además la contribución genética de dos loci, ubicados en los genes SLC04A1 y DDX60L, en la afectación ocular y neurológica de la enfermedad.

Comentarios

Cobra fuerza la contribución de la genética en la aparición de la EB y en la expresión de uno u otro fenotipo clínico, con las diferencias pronósticas tan grandes que sabemos que existen entre éstos. Como ya apuntan los autores, este y otros muchos estudios que

analizan las bases genéticas de la enfermedad, ayudan a explicar su heterogeneidad clínica y sus variaciones geográficas. También ofrece unas perspectivas muy atractivas en la determinación de riesgos y en la personalización del tratamiento y seguimiento de los pacientes.

COVID-19 Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES



María del Mar Ayala Gutiérrez

Enrique de Ramón Garrido

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Regional Universitario de Málaga

DEFINICIÓN DE SECUELAS POSTAGUDAS DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

Thaweethai T, Jolley SE, Karlson EW, et al. JAMA 2023;329:1934–1946.

Esta publicación se refiere a datos del estudio RECOVER (<https://recovercovid.org/about>). El objetivo fue desarrollar una definición del PASC (postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection) utilizando síntomas autorreportados, así como la descripción de las frecuencias de PASC en función de las cohortes, situación de vacunación y número de infecciones. Se trató de un estudio observacional de cohortes prospectivas en adultos con y sin infección por el SARS-CoV-2 de 85 lugares de reclutamiento (hospitales, centros sanitarios, organizaciones comunitarias) localizadas en 33 estados de USA, más Washington, DC y Puerto

Rico. Los participantes, incluidos antes del 10 de abril 2023, rellenaron un formulario con sus síntomas pasados 6 meses o más desde el comienzo de sus síntomas agudos o la fecha de la prueba inicial. Las condiciones de selección de sujetos incluían, base poblacional, participación voluntaria y muestreo de conveniencia (el proceso de selección sigue activo y no todos los sujetos seleccionados fueron incluidos). El factor de exposición fue la infección por el SARS-CoV-2. Se registraron los síntomas PASC y 44 síntomas referidos por los participantes, con sus umbrales de gravedad. Cumplieron los criterios de selección 9.764 participantes (89% con infección por SARS-CoV-2; 71% mujeres; 16% Hispanos/Latinos; 15% Negros no-Hispano; mediana de edad, 47 años [RIQ, 35-60 años]). Las odds ratio ajustadas fueron \geq

1.5 (pacientes infectados vs no infectados) en 37 de los síntomas. Los síntomas que contribuyeron a la puntuación PASC incluyeron, malestar post-esfuerzo, astenia, neblina cerebral, mareo, síntomas gastrointestinales, palpitaciones, cambios en el deseo o apetito sexual, pérdida o cambios en el olfato o el gusto, sed, tos crónica, dolor torácico y movimientos anormales (con estos síntomas elaboran una escala de puntuación que permite definir el PASC). En los 2.231 participantes infectados por primera vez antes del 1 de diciembre de 2021 y seleccionados en los primeros 30 días de la infección, 224 (10% [IC95%, 8'8%-11%]) fueron positivos para PASC a los 6 meses. Los autores concluyen que, esta definición de PASC se ha desarrollado en base a los síntomas de los pacientes, debe suponer un primer paso para

el trabajo de otros investigadores y, tras su refinamiento iterativo que incorpore otras manifestaciones clínicas, servir de soporte operativo para las definiciones de PASC.

Comentarios

La infección por el “Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2”, SARS-CoV-2, se relaciona con síntomas persistentes, recurrentes o de nueva aparición, o nuevos síntomas u otros efectos sobre la salud tras la infección aguda. Se ha denominado de varias formas, pero las más aceptadas en este momento son PASC o long COVID. Como sucede en otros procesos, la caracterización del PASC requiere el análisis de una información uniforme, recogida de manera prospectiva y que se haya comparado con las manifestaciones de individuos no infectados. Es interesante destacar que la frecuencia de síntomas y las diferencias entre infectados y no infectados era inferior en la subcohorte Omicron aguda, superior en la subcohorte Omicron postaguda y muy superior en la subcohorte pre-Omicron postaguda.

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE PROCESOS MUSCULOESQUELÉTICOS TRAS LA COVID-19

Ciaffi J, Vanni E, Mancarella L, et al. *Diagnosics* 2023;13:1850.

Los autores de esta revisión sistemática pretenden delimitar las manifestaciones musculoesqueléticas tras la Covid-19, centrándose en particular en el dolor articular, la aparición de nuevos procesos reumatológicos musculoesqueléticos y la presencia de autoanticuerpos relacionados con las artritis inflamatorias, tales como el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos anti-proteínas citrulinadas (anti-PCs). Revisaron 54 publicaciones originales. La prevalencia de artralgias oscilaba entre el 2% y el 65%, dentro de un marco variable, de 4 semanas a 12 meses, tras la infección aguda por el SARS-CoV-2.

Las artritis inflamatorias se refieren como distintos fenotipos clínicos, tales como poliartritis simétrica, con patrón parecido a la artritis reumatoide, similar a otras formas prototípicas de artritis víricas, síntomas parecidos a la polimialgia, o monoartritis y oligoartritis de grandes articulaciones, parecidas a las artritis reactivas. Además, se han publicado frecuencias importantes de pacientes post-Covid-19 que cumplían criterios de clasificación para la fibromialgia, entre 31% y 40%. Por último, la literatura relativa a la prevalencia del FR y anti-PCs es poco consistente. Los autores concluyen que manifestaciones reumatológicas de interés, tales como artralgias, artritis inflamatorias y fibromialgia, se describen con cierta frecuencia tras la Covid-19, lo que plantea la posibilidad de que el SARS-CoV-2 tenga un papel potencial como activador del desarrollo de procesos autoinmunes musculoesqueléticos.

Comentarios

Tiene interés aclarar la posible relación entre la covid-19 y el desarrollo de cuadros articulares o de autoinmunidad, pasado el periodo agudo de la infección por el SARS-CoV-2. Se ha demostrado el papel de diferentes virus en el desarrollo de enfermedades autoinmunes, tales como, influenza, Ébola, Zika, Chikungunya, EBV, virus de hepatitis B y C, o el propio SARS-CoV-2, entre otros (*Rheumatol Int* 2020;40:1539). Los mecanismos fisiopatológicos pueden ser muy variados, tales como la similitud molecular, de espectador inocente, diseminación de epítomos o deficiencia de aclaramiento y persistencia del virus, lo que aumentaría el riesgo de autorreactividad y pérdida de la tolerancia, contribuyendo a los fenómenos de autoinmunidad que se observan tras las infecciones víricas. La aparición de las diferentes variantes del SARS-CoV-2 y los efectos de la vacunación complican la situación. Al igual que otras de las manifestaciones clínicas y analíticas descritas en el síndrome

postcovid, desde el punto de vista operativo no resulta fácil abordar el problema. Se han utilizado diferentes criterios de clasificación, tiempos de seguimiento y tipos poblacionales, que además pueden haber presentado distintas comorbilidades y haber sido manejados de manera diferente unos y otros, todo lo cual introduce, como los autores indican, factores de confusión que no permiten concluir con claridad las relaciones de causalidad.

RIESGO DE ENFERMEDAD AUTOINMUNE EN PACIENTES CON COVID-19: UN ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO

Chang R, Yen-Ting Chen T, Wang SI, et al. *EClinicalMedicine* 2023;56:101783.

Los autores de este estudio utilizaron la información de la red colaborativa “US Collaborative Network” que incluye 48 organizaciones sanitarias globales (healthcare organizations [HCOs]) y que forma parte de la TriNetX Research Network (plataforma de colaboración investigadora de ámbito mundial, que se extiende a cuatro continentes y contiene datos electrónicos de salud anonimizados, de la vida real, de más de 250 millones de participantes de 120 HCOs (<https://trinetx.com/real-world-data/>), lo que supone un excelente ejemplo de “big data” (macrodatos). Se trata, entonces, de un estudio sobre una cohorte retrospectiva. Solo se incluyeron pacientes adultos que hubieran tenido al menos dos visitas y pruebas PCR del SARS-CoV-2. Para evitar el sesgo prototípico, que modifica la exposición cuando la enfermedad se hace sintomática y sobreestima la asociación, no se incluyeron vacunados ni sujetos con diagnóstico de cáncer o enfermedades autoinmunes (EAA) antes o en los 30 días siguientes a la fecha de inclusión en el estudio. Los casos eran participantes positivos en la PCR para el SARS-

CoV-2, mientras que los controles fueron los participantes con prueba negativa y que no fueron diagnosticados de la Covid-19 durante el periodo de seguimiento. Los pacientes con la Covid-19 y los controles se aparearon, 1/1, mediante la puntuación de propensión por la edad, el sexo, el estado socioeconómico desfavorable, variables relacionadas con el estilo de vida y comorbilidades. La variable resultado principal fue la incidencia de presentación de nuevas EEAA en los 6 meses siguientes, considerando el riesgo de mortalidad. Mediante los modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox, que incluían la puntuación de propensión, se calcularon las medidas del efecto ("hazard ratios" ajustadas por la puntuación de propensión [HRs] y su precisión, intervalos de confianza [IC] al 95%), para estimar el riesgo de desarrollo de EEAA. El periodo del estudio fue desde el primero de enero de 2.020 hasta el 31 de diciembre de 2.021. Se incluyeron en el estudio 3.814.479 de participantes (888.463 casos y 2.926.016 controles). Tras el apareamiento, la cohorte COVID-19 presentó mayor riesgo de artritis reumatoide (HRs:2'98; IC95%:2'78-3'20), espondilitis anquilosante (HRs:3'21; IC95%:2'50-4'13), lupus eritematoso sistémico (HRs:2'99; IC95%:2'68-3'34), dermatopolimiositis (HRs:1'96; IC95%:1'47-2'61), esclerosis sistémica (HRs:2'58; IC95%:2'02-3'28), Síndrome de Sjögren (HRs:2'62; IC95%:2'29-3'00), enfermedad mixta del tejido conectivo (HRs:3'14; IC95%:2'26-4'36), Enfermedad de Behçet (HRs:2'32; IC95%:1'38-3'89), polimialgia reumática (HRs:2'90; IC95%:2'36-3'57), vasculitis (HRs:1'96; IC95%:1'74-2'20), psoriasis (HRs:2'91; IC95%:2'67-3'17), enfermedad inflamatoria intestinal (HRs:1'78; IC95%:1'72-1'84), enfermedad celiaca (HRs:2'68; IC95%:2'51-2'85), diabetes mellitus tipo 1 (HRs:2'68; IC95%:2'51-2'85) y mortalidad (HRs:1'20; IC95%:1'16-1'24). Los autores

concluyen que la Covid-19 se asocia con un riesgo diferente para las distintas EEAA. Además indican que, dado el gran tamaño muestral y los riesgos relativamente bajos, estos hallazgos debería ser replicados en un base de datos independiente para su confirmación. Por otra parte, indican que sería importante continuar la investigación para aclarar los mecanismos responsables de esta aparente asociación entre la Covid-19 y el desarrollo de EEAA.

Comentarios

Se están publicando un número, cada vez mayor, de casos clínicos de diferentes EEAA que se presen-

tan en pacientes tras la Covid-19. Este estudio supone una aproximación poblacional a gran escala al problema, y muestra su frecuencia y las discrepancias en relación con el sexo, la edad, la raza, estilo de vida y comorbilidades de los pacientes. Aunque la puntuación de propensión no siempre resuelve el problema de la interferencia de factores de confusión en las relaciones de causalidad, junto con los modelos de regresión multivariantes, los resultados se pueden acercar bastante a la realidad, aunque, como se ha indicado, estos resultados deben ser replicados para su confirmación.

PEDIATRÍA



Marisol Camacho Lovillo

María José Lirola Cruz

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

PUNTOS A CONSIDERAR EN LA FASE INICIAL DEL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA SOSPECHA DE LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA/ SÍNDROME DE ACTIVACIÓN DE MACRÓFAGOS (LHH/SAM).

EULAR/ACR 2022

Shakoory B, Geerlinks A, Wilejto M, M, et al. HLH/MAS task force. Ann Rheum Dis. 2023 Jul 24;ard-2023-224123. doi: 10.1136/ard-2023-224123.

LHH/SAM son síndromes hiperinflamatorios sistémicos potencialmente mortales caracterizados por

fiebre, ferritina elevada y otros marcadores de inflamación sistémica, recuentos sanguíneos inapropiadamente bajos, coagulopatía intravascular diseminada, hepatitis, afectación del sistema nervioso central y un alto riesgo de progresión a fallo multiorgánico, shock y, a menudo, muerte. LHH/SAM pueden ocurrir en cualquier grupo de edad y típicamente se desarrollan en el contexto de enfermedades infecciosas, malignas o reumatológicas, o menos comúnmente como una manifestación de errores genéticos innatos de inmunidad (IEI) subyacentes que predisponen a la hiperinflamación. La identificación e intervención

tempranas pueden prevenir el fallo orgánico y la muerte. Sin embargo, los patrones de práctica para reconocer y manejar estas condiciones varían ampliamente.

Buscando resolver esta necesidad, un grupo de trabajo multinacional y multidisciplinario de expertos médicos, incluidos reumatólogos pediátricos y adultos, hematólogos/oncólogos, inmunólogos, especialistas en enfermedades infecciosas, intensivistas, profesionales de la salud afines y pacientes/padres, formuló preguntas de investigación relevantes y realizó una revisión sistemática de la literatura (RSL). Se utilizó la metodología Delphi, basada en resultados de RSL y cuestionarios de expertos, para generar declaraciones destinadas a ayudar a la toma de decisiones tempranas y optimizar la atención inicial de los pacientes con LHH/SAM.

El grupo de trabajo desarrolló 6 principios generales y 24 puntos específicos relevantes para el reconocimiento temprano de LHH/SAM, enfoques de diagnóstico (considerando la evaluación sistemática de los contribuyentes subyacentes), manejo inicial (teniendo en cuenta tanto a la hiperinflamación como a los posibles factores contribuyentes) y monitorización del HLH/MAS para realizar un seguimiento cuidadoso de la progresión/complicaciones, contando con la asistencia multidisciplinaria de expertos.

Comentario: Este artículo ofrece una serie de recomendaciones y tablas muy útiles y pensamos que es de obligada lectura para el manejo precoz de la LHH/SAM. EULAR/ACR de 2022 brindan una orientación actualizada, basada en los mejores datos publicados disponibles y la opinión de expertos sobre los puntos específicos a considerar, dirigidos a una audiencia amplia para ayudar a reconocer las características clínicas y de laboratorio de LHH/SAM, investigar los factores contribuyentes subyacentes, iniciar tratamientos apropiados (empíricos, dirigidos y profilácticos) y monitorizar la respuesta, la progresión y las complicaciones

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.

SEGURIDAD Y EFICACIA DE EMAPALUMAB EN EL SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA

De Benedetti F, Grom AA, Brogan PA, et al. *Ann Rheum Dis* 2023;82:857–865.

El síndrome de activación macrofágica (SAM) afecta alrededor del 10-20% de pacientes con artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJS) y enfermedad de Still del adulto (ESA). En $\frac{2}{3}$ de los casos los pacientes suelen responder a dosis altas de corticoides. En su patogénesis está implicado un aumento de la producción de interferón γ (IFN γ)

Se presenta este estudio abierto, fase II, de un solo brazo, con un seguimiento de 4 semanas y un estudio de extensión a 12 meses.

Se incluyeron pacientes diagnosticados de SAM secundario a AIJS/ESA que no habían respondido a dosis altas de corticoides según el criterio del investigador.

Se administraron infusiones de emapalumab inicialmente a 6 mg/kg, seguidos de 3 mg/kg cada 3 días durante 15 días y luego 2 veces a la semana hasta el día 28. La dosis de emapalumab se escogió basándose en los estudios previos realizados en HLH primario.

El objetivo principal fue confirmar que las dosis de emapalumab son adecuadas en cuanto a seguridad y eficacia. Se midieron los niveles en sangre de IFN γ , CXCL9 e IL-2 soluble. El objetivo de eficacia fue la remisión clínica y analítica a las 8 semanas.

Se incluyeron 14 pacientes ,13 diagnosticados de AIJs y 1 de ESA (16 años y 9 m al diagnóstico). Tras inicio de emapalumab disminuyeron los niveles de IFN γ , CXCL9 e IL-2 soluble.

En la semana 8,13 pacientes alcanzaron la remisión. 2 pacientes precisaron acortar intervalo de tratamiento para conseguir la remisión. Durante la fase de extensión, 1 paciente tuvo un nuevo episodio de SAM. La dosis de corticoides pudo bajarse rápidamente. Al final del estudio 5 pacientes no recibían corticoides y 5 recibían dosis menores a 0.3 mg/kg/día.

Los autores sugieren que se debería continuar tratamiento concomitante con anakinra para control de la AIJS que no se controlaría con emapalumab y se evitarían así recaídas de la enfermedad de base.

Se registraron 2 efectos adversos graves: un fallo cardiopulmonar y una neutropenia. La mayoría de efectos adversos fueron infecciones virales que se resolvieron sin tratamiento. Destacan 5 infecciones por CMV y ninguna por herpes, si bien todos los pacientes recibieron profilaxis con aciclovir y se hizo screening de CMV cada 2 semanas durante el estudio. Aunque el IFN γ no predispone específicamente a infecciones por CMV y sí a infecciones herpéticas, son pacientes graves que reciben varios inmunosupresores.

Comentarios

El principal problema del estudio es que solo tiene un brazo, pero dada la gravedad de este cuadro hace muy complicado clínica y éticamente llevar a cabo un estudio comparando con placebo.

Hasta la fecha no hay ningún tratamiento aprobado para esta grave complicación de la AIJs /ESA cuando no hay respuesta a corticoides.

La rapidez de respuesta a emapalumab en los pacientes tratados y la alta tasa de eficacia hacen que sea una buena opción terapéutica que hasta ahora no existía.

DERMATOLOGÍA



David Moyano Bueno
Francisco De la Torre Gomar
Ricardo Ruiz Villaverde

Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

RELACIÓN ENTRE LA GRAVEDAD DEL PÉNFIGO VULGAR Y EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE CON PCR POSITIVO

Baum, S., Atar, I., Coster, D., et al. (2022). *Acta Dermato-Venereologica*, 102, adv00703. <https://doi.org/10.2340/actadv.v102.917>

En el tratamiento del pénfigo vulgar (PV) supone un reto terapéutico. El médico se encuentra con dificultades como la reclacitrancia o exacerbación de la enfermedad. Éstas, nos obligan a preguntarnos si el tratamiento inmunosupresor es inadecuado o si está implicado en una infección secundaria.

En este sentido, los autores del artículo investigaron a 62 pacientes con PV y compararon las características epidemiológicas y clínicas entre pacientes virus herpes simplex (VHS) positivos y negativos. Los 25 pacientes positivos para el VHS presentaban una evolución más grave de la enfermedad (presentando periodos de remisión más cortos entre exacerbaciones y más recaídas). Así, el grupo positivo para VHS presentaba niveles significativamente elevados de proteína C reactiva y en la escala Pemphigus Disease Activity Index.

Clínicamente, las lesiones de los paciente con PV-VHS positivo presentarían en mayor medida fisuras, costras hemorrágicas, erosiones lineales y erosiones con márgenes angulados.

Los autores, por tanto, sugieren realizar pruebas de VHS de rutina en lesiones de pacientes con PV. Si se obtiene resultado positivo, se debería realizar tratamiento antiviral. También, sugieren realizar tratamiento preventivo de VHS en casos graves de PV.

Comentarios

Este artículo nos recuerda la importancia de plantearnos la posible sobreinfección de las lesiones cutáneas en pacientes con dermatosis tratadas con inmunosupresores refractarias a tratamiento o que sufren exacerbaciones durante el mismo. En el caso concreto del VHS y PV nos aporta datos que nos ponen en la sospecha de una posible coexistencia de ambos y recuerda la importancia de la detección de VHS y su tratamiento (en algunos casos de manera preventiva) en una entidad de difícil manejo.

AVANCES DE LA INVESTIGACIÓN CON OMALIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DEL PENFIGOIDE AMPOLLOSO

Ling X, Shou X, Lou Y, et al. *J Dermatol*. 2023 May;50(5):575-587. doi: 10.1111/1346-8138.16791. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36971190.

En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de Omalizumab

y su aplicación en el tratamiento del pénfigoide ampolloso (PA). Así, se ha incluido recientemente en las guías de la Academia Europea de Dermatología para el tratamiento de esta entidad.

Los autores del artículo realizan una revisión de los datos de 83 pacientes con PA tratados con omalizumab. Para ello, consultan 35 artículos publicados entre los años 2000-2022. De 77 pacientes con información suficiente sobre la evolución, 52 (67.53%) presentaron una respuesta clínica completa, 18 (23.37%) respuesta parcial y 7 (9.10%) no respondieron. Los autores no observaron diferencias en función de la posología de administración (cada 2 semanas o cada 4 semanas).

Se ha avanzado asimismo en el conocimiento del papel patogénico de la IgE en el PA, que explicaría esta buena respuesta. La elevación de la IgE sérica (en el 70-85% de los pacientes con PA) parece correlacionarse con la actividad de la enfermedad. Los autoanticuerpos BP180 de tipo IgE (presentes en 2/3 de los pacientes) inducirían el eritema urticarial y los autoanticuerpos BP180 de tipo IgG inducirían las vesículas/ampollas.

Comentarios

Este interesante artículo nos realiza una revisión de lo conocido hasta la fecha sobre el papel terapéutico de omalizumab en el tratamiento del PA. Esta alternativa terapéutica,

aparentemente efectiva, sería de especial utilidad en pacientes con PA con comorbilidades asociadas para las que el uso de inmunosupresores no estuviese indicado o no fuese la opción más adecuada.

No obstante, esta revisión puede tener como limitaciones el sesgo de publicación (al basarse en su mayoría en series de casos de pocos pacientes) y plantea la necesidad de ensayos prospectivos que aporten mayor evidencia al respecto.

RÁPIDA EFICACIA DE ANIFROLUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO REFRACTARIO

Chasset F, Jaume L, Mathian A, et al; EMSED (Etude des maladies systémiques en dermatologie) study group. *J Am Acad Dermatol*. 2023 Jul;89(1):171-173. doi: 10.1016/j.jaad.2023.02.044. Epub 2023 Mar 5. PMID: 36878316.

El anifrolumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une a la subunidad 1 del receptor de interferón de tipo I. Ha sido aprobado para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES). Los ensayos clínicos demostraron que anifrolumab es eficaz en el lupus eritematoso cutáneo (LEC) asociado al LES.

Los autores del artículo realizan un estudio multicéntrico prospectivo incluyendo a 11 pacientes con LES con LEC activo comprobado mediante biopsia refractario al menos a tres líneas de tratamientos actualmente disponibles para LEC. Se les pautó tratamiento con Anifrolumab 300 mg cada 4 semanas se observó como todos los pacientes alcanzaron respuesta en la escala CLASI de al menos 50% en la semana 16. La mediana de actividad CLASI disminuyó de 15 (4-35) al inicio a 4 (0-19) en la semana 4 ($p = 0,001$) y a 2 (0-13) en la semana 16 ($p < 0,001$). Asimismo, se observó una respuesta completa (CLASI-A =

0) en 6 (54%) pacientes. Destaca la buena respuesta en lupus discoide, lupus subagudo y lupus sabañón. Ninguno de los pacientes abandonó el tratamiento por efectos adversos, no obstante, hubo complicaciones infecciosas (herpes zóster, COVID-19, empeoramiento de verrugas genitales y candidiasis).

Comentarios

El anifrolumab se muestra en este artículo como una alternativa tera-

péutica que parece eficaz, segura y rápida en el tratamiento del LEC refractario, consiguiendo buena respuesta en la totalidad de los pacientes y una alta tasa de respuesta completa. Serán necesarios estudios con un tamaño de muestra superior en pacientes con LEC y mayor experiencia con el fármaco en el tratamiento de LES para llegar a conocer el verdadero potencial del mismo en el tratamiento del LEC refractario.

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.

EL RECEPTOR SOLUBLE DE PRODUCTOS FINALES DE GLUCOSILACIÓN AVANZADA. SU PAPEL COMO PREDICTOR DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN ESCLEROSIS SISTÉMICA

Atzeni IM, Al-Adwi Y, Doornbos-van der Meer B, et al. *Front Immunol*. 2023 Jun 20;14:1189257.

Interesante trabajo elaborado por miembros de diferentes departamentos (Medicina Interna/Medicina Vascul, Reumatología, Laboratorio, Patología/Biología, Neumología y Cardiología) del University Medical Centre Groningen (Universidad de Groningen), Holanda.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) y la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) son las prin-

cipales causas de muerte en la esclerosis sistémica (EscS). Hasta ahora, ningún biomarcador prospectivo para predecir la nueva aparición de EscS-EPI o EscS-HAP, en pacientes con EscS, ha alcanzado una aplicación clínica satisfactoria. El receptor para productos finales de glucosilación avanzada (RAGE, por sus siglas en inglés) se expresa intensamente, al contrario que en otros órganos, en el tejido pulmonar y participa en la adhesión de la matriz celular, la proliferación y migración de las células epiteliales alveolares y la remodelación de la vasculatura pulmonar. Varios estudios han demostrado que los niveles del receptor soluble (sRAGE), en suero y tejido pulmonar, varían según el tipo de complicación relacionada con los pulmones. Los au-

tores del trabajo que comentamos investigan los niveles de sRAGE y su ligando de grupo de alta movilidad box 1 (HMGB1), en suero, mediante ELISA, y su capacidad respectiva para predecir complicaciones pulmonares relacionadas con dicha patología. Incluyeron 188 pacientes con EscS, seguidos retrospectivamente, valorando el desarrollo de EPI, de HAP y mortalidad durante 8 años. Basalmente, los niveles de sRAGE fueron significativamente más altos en pacientes con EscS-HAP (mediana de 4099,0 pg/ml [936,3-6365,3], $p = 0,011$) y más bajos en pacientes con EscS-EPI (735,0 pg/ml [IQR 525,5- 1988,5], $p = 0,001$) en comparación con pacientes con EscS sin afectación pulmonar (1444,5 pg/ml [966,8-2276,0]). Los niveles de HMGB1 no fueron diferentes entre los grupos. Después de ajustar por edad, sexo, EPI, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, anticuerpos anti-centrómero, presencia de dedos hinchados o esclerodactilia, uso de inmunosupresores, terapia antifibrótica o glucocorticoides, y uso de vasodilatadores, los niveles más altos de sRAGE permanecieron asociados de forma independiente con PAH. Después de una mediana de seguimiento de 50 meses (25-81) de pacientes sin afectación pulmonar, los niveles basales de sRAGE en el cuartil más alto fueron predictivos del desarrollo de HAP (log-rank $p = 0,01$) y de mortalidad relacionada con HAP ($p = 0,001$). Concluyen que el nivel alto inicial de sRAGE sistémico podría usarse como un biomarcador prospectivo para pacientes con EscS con alto riesgo de desarrollar HAP de nueva aparición. Además, los niveles altos de sRAGE podrían predecir tasas de supervivencia más bajas debida a HAP en pacientes con EscS.

Comentarios

Los productos finales de glucosilación avanzada (AGE) son un grupo de compuestos heterogéneos que se forman a través de la glucosilación no enzimática de

las proteínas, tras su exposición a elementos glucídicos, y que son de gran importancia por sus efectos nocivos en el desarrollo de diferentes situaciones patológicas (diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal...) Con anterioridad se han descrito diferentes marcadores relacionados con HAP en pacientes con EscS, concretamente NT-Pro-BNP (incluido en el protocolo DETECT), y otros, tales como los que recogen Hickey PM (doi: 10.3389/fmed.2018.00175) en un trabajo recomendamos leer. Sin embargo, sRAGE, a diferencia de los anteriores, proporcionaría la posibilidad de reconocer, de forma prospectiva y no invasiva, la propensión a HAP en pacientes con EscS que aún no han desarrollado esta complicación. Ello justificaría plenamente su inclusión en los protocolos de seguimiento de estos pacientes para la detección precoz de esta grave complicación. La lectura detenida de este trabajo (con interesantes aportaciones sobre los mecanismos moleculares en HAP) es altamente recomendable.

Su acceso es libre mediante el enlace: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5997816/pdf/fmed-05-00175.pdf>

¿PUEDE FUNCIONAR EL ARN DE PLAQUETAS COMO ELEMENTO DIFERENCIAL ENTRE HIPERTENSIÓN PULMONAR PRE Y POSCAPILAR?

Arkani M, Kianzad A, Jansen S et al. J Am Heart Assoc. 2023 Jul 4;12(13):e028447.

Trabajo realizado en colaboración de varias instituciones holandesas (Universidades de Amsterdam y Leiden).

Los autores justifican su trabajo por el hecho de que discriminar con precisión entre el origen pre y poscapilar en los pacientes con

hipertensión pulmonar (HP) es crucial para escoger un tratamiento adecuado (radicalmente diferente entre ambas formas de HP).

Los métodos de valoración no invasivos permiten una cierta estimación, pero sólo de forma aproximada. Para su valoración definitiva, es indispensable la realización de un cateterismo cardiaco derecho (CCD). No sería necesario realizarlo en aquellos pacientes en los que hay una clara evidencia de un origen poscapilar (signos de disfunción ventricular o enfermedad valvular izquierdas claramente detectables). Sin embargo, en pacientes con HP pero sin síntomas aparentes de enfermedad del lado izquierdo del corazón, la distinción por métodos no invasivos, entre ambas categorías de HP, resulta a veces difícil. Se ha comprobado que de 12 a 19 % de los pacientes remitidos a un centro terciario de HP para la realización de CCD tienen una presión arterial pulmonar de enclavamiento elevada, lo que indica un origen poscapilar a pesar de sospecha previa de HP precapilar.

En su trabajo, analizan diferentes modelos de cálculo de riesgo (que incluyen datos clínicos, analíticos y electrocardiográficos) para predicción no invasiva del origen poscapilar de HP (H2FPEF, OPTICS, etc) pero su eficacia resulta insuficiente para su discriminación con respecto a origen precapilar. Los mismos autores, en un trabajo previo, observaron que el ARN plaquetario puede funcionar como una valiosa fuente de biomarcadores para detectar y discriminar pacientes con HP respecto a controles asintomáticos. La interacción de las plaquetas con elementos celulares (polinucleares, endoteliales), en los pacientes con HP precapilar, está implicada en el proceso de remodelación vascular, inflamación y trombosis y, dichas interacciones, dan lugar, mediante mecanismos de activación enzimática, a alteraciones y fragmentaciones específicas en el ADN plaquetario. Los autores, en su estudio, com-

prueban que mediante el uso de secuenciación de ARN de plaquetas y una valoración de las diferentes partículas (transcriptomas) circulantes, derivadas del mismo, puede establecerse una discriminación, seleccionando paneles de biomarcadores complejos únicos y según los diferentes perfiles observados, entre pacientes con HP pos- y precapilar (predominantemente idiopática y tromboembólica crónica) actuando como elementos muy precisos para la detección de esta última. Para el estudio se aisló y secuenció ARN de plaquetas sanguíneas de sangre total de 50 pacientes con diferentes subtipos de HP precapilar y 50 con HP poscapilar. Identificaron un total de 4279 ARN diferentes en plaquetas sanguíneas. Con la metodología descrita en su trabajo se discriminó con gran precisión, mediante el reconocimiento diferenciado de “enjambre de partículas” característicos, a los pacientes con HP precapilar de los pacientes con HP poscapilar, con una sensibilidad del 100 %, especificidad de 60 % y precisión de 80 %. A la vista de los resultados, proponen que, en el futuro, este procedimiento sea implementado en el estudio diagnóstico de pacientes con HP ya que tal estrategia podría reducir el número total de procedimientos invasivos (CCD), por su alto valor predictivo negativo, al reconocer fácilmente el origen precapilar de la HP, lo que mejoraría el diagnóstico temprano de esta variante, a la vez que evitaría pruebas invasivas innecesarias en pacientes con HP poscapilar.

Comentarios

Aunque puede que estemos ante un método discriminante no invasivo muy prometedor, se trata, no obstante y como reconocen los autores, de un estudio preliminar y con un número reducido de pacientes, por lo que será necesaria una validación mediante una cohorte prospectiva de mayor tamaño así como una comprensión más profunda de la función plaquetaria. La descripción detallada del

procedimiento empleado por los autores es muy compleja y excede del plan general de exposición de estos comentarios por lo que aconsejamos la lectura del trabajo original, de libre acceso en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10356096/pdf/JAH3-12-e028447.pdf>

INFLUENCIA DE LA DIABETES MELLITUS SOBRE LA GRAVEDAD Y SUPERVIVENCIA EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR IDIOPÁTICA

Jonas K, Kurzyna M, Mroczek E, et al. *Cardiovasc Diabetol*. 2023 Jul 13;22(1):177).

Los autores, en la introducción de su trabajo, hacen interesantes comentarios sobre estudios recientes (suyos y de otros investigadores) que revelan que los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) tienen importantes alteraciones relacionadas con el metabolismo hidrocarbonado, tales como niveles elevados de glucemia, mayor prevalencia de diabetes mellitus (DM), un perfil lipídico alterado y frecuente intolerancia a la glucosa con disminución de la secreción de insulina en respuesta a su sobrecarga, en comparación con controles, y una significativa resistencia a la insulina en la progresión de la enfermedad vascular pulmonar. Además, dichas alteraciones metabólicas se correlacionaron con la gravedad de la enfermedad y con una menor supervivencia. Por otra parte, destacan que la DM se comporta como una comorbilidad cardiopulmonar asociada con un nuevo fenotipo de HAPI con respuesta disminuida a la medicación para hipertensión arterial pulmonar (HAP). A pesar de ello, siguen argumentando, los datos sobre el impacto de la DM en el pronóstico de los pacientes con HAPI siguen siendo escasos. El ob-

jetivo de su estudio fue determinar ese impacto utilizando datos de un registro prospectivo multicéntrico nacional de HP, en población polaca, en el que intervienen 21 centros de referencia. Se incluyó un total de 532 pacientes con HAPI, el 25,6 % de los cuales fueron diagnosticados de DM. Se realizó un análisis emparejado adicional en 136 pacientes con DM y 136 sin DM. La DM se asoció con mayor edad; IMC más alto; disnea de esfuerzo más avanzada; niveles elevados de pro-peptido natriurético cerebral N-terminal; mayor área auricular derecha; presión auricular derecha media, presión arterial pulmonar media, y resistencia vascular pulmonar más elevadas; mayor presencia de comorbilidad cardiovascular (hipertensión arterial, enfermedad coronaria y renal crónica); administración más frecuente de medicación cardiovascular y peor supervivencia en los pacientes con HAPI y DM en comparación con sus homólogos sin DM. Todo ello independientemente de la edad, el índice de masa corporal (IMC) y las comorbilidades cardiovasculares presentes.

Comentarios

Este estudio hace patente, una vez más, el carácter multisistémico de la HAPI, más allá de un simple trastorno hemodinámico, y analiza con precisión la repercusión negativa sobre la enfermedad de alteraciones metabólicas subyacentes; asociadas o no a la presencia de DM franca. Hasta tal punto es clínicamente significativo el efecto nocivo de la DM en el pronóstico de los pacientes con HAPI, que es importante incluirlo, como ya se ha propuesto, como un nuevo factor de riesgo en esta población. La revisión de la literatura, acerca del tema, que presentan los autores de este trabajo, es exhaustiva. Recomendamos su lectura detallada. Es de libre acceso en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10347845/pdf/12933_2023_Article_1885.pdf

ENFERMEDAD RELACIONADA CON IgG4



Cristina Borrachero Garro
Ignacio Martín Suárez

Unidad de Enfermedades Autoinmunes.
Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva

NUEVOS AVANCES EN EL ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD RELACIONADA CON IgG4 EN EL OJO Y ANEJOS

Zhang, Xiaoling, et al. " *Ophthalmic Research* 65.6 (2022): 605-614.

La enfermedad relacionada con IgG4 con afectación del ojo y anexos oculares (IgG4-ROD) es una enfermedad autoinmune que pertenece a las enfermedades relacionadas con IgG4 (IgG4-RD). Fue descrita por primera vez en 2004 por Yamamoto et.al. presentándose después varias publicaciones.

Este artículo revisa la investigación publicada en los años recientes en relación con la IgG4-ROD y describe algunas diferencias con la afectación a otros niveles como la pancreática.

La incidencia de IgG4-RD en la población es baja (0.28-1.08/100000 hab) siendo la de la IgG4-ROD de un 4-34% del total de las IgG4-RD. Su prevalencia se conoce mejor en Asia dado el mayor número mayor de publicaciones, estando probablemente infraestimada en Occidente. La edad de presentación de la IgG4-RD ocurre en pacientes de mediana edad o superior con una ratio hombre: mujer de 4:1., Mientras que la IgG4-ROD se ha desarrollado también en niños presentando en general una ratio hombre: mujer 1:1

Muchos de los pacientes tienen una historia de enfermedades alérgicas tales como el asma alérgico y rinitis.

La mayoría de los casos publicados de IgG4-ROD afectan a la órbita y/o sus anexos siendo más rara la afectación de la esclera o de los tejidos intraoculares. Desde 2021 solo se han publicado casos aislados que afecten a la esclera, conjuntiva, uveítis y coroides.

La zona más común de forma aislada que ha sido publicada en la IgG4-ROD es la glándula lacrimal, siendo la forma clínica más común una dacrioadenitis esclerosante que se manifiesta de forma crónica como un edema indoloro o proptosis de la órbita más frecuentemente unilateral. Pero también pueden verse afectados la musculatura extraocular, la grasa orbitaria y el nervio trigémino. Cuando la musculatura extraocular está afecta, puede haber restricción en los movimientos oculares, diplopía o estrabismo. Cuando la lesión afecta se localiza alrededor y comprime el nervio óptico, la visión del paciente puede verse afectada de forma dramática dado el daño del nervio óptico.

Aparte pueden verse afectadas de forma conjunta otras glándulas extraoculares tales como el sistema biliar, las glándulas parotídeas y los nódulos linfáticos.

Histológicamente, En la IgG4-ROD se muestran características similares a otras localizaciones

con esta patología (extensa infiltración de linfocitos y células plasmáticas, una fibrosis esteriforme) pero a diferencia de éstas, es menos frecuente que se localicen flebitis oclusivas.

Los linfocitos son predominantemente cels T y en menor cantidad células B. Es frecuente la positividad de marcadores de células T CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 y CD8 así como otros marcadores de superficie como CD10, CD23, CD38, CD138, mientras que la expresión de CD25 y CD19 es baja. Además, el marcador de células B (CD 79) es positivo,

La patogénesis de la IgG4-ROD no está clara. Basada en la literatura existente se especula que puede estar relacionada con factores tales como producción de anticuerpos, infecciosa y herencia genética.

Algunos estudios describen una inducción anormal de la respuesta inmune en el ser humano tras algunas infecciones resultando en reacciones inflamatorias y daño del tejido. Especulan que la inmunidad innata (en relación a la microbiota intestinal, el papel de los receptors toll-like 7 y 9 y el papel de los eosinófilos), la inmunidad adaptativa (con la activación de los linfocitos CD4T por los plasmablastos B, el papel de los Tfh2 cels, los altos niveles de IL4 y las anomalidades en la células T reguladoras) y las reacciones alérgicas están

envueltas en la patogénesis de la IgG4-RD, pero no se ha encontrado ningún alérgeno específicos.

En cuanto a los exámenes diagnósticos El TAC de órbita puede revelar la lesión que envuelve la glándula lagrimal con un aumento de la captación de forma difusa con una densidad homogénea. Pueden observarse además nódulos o masas fuera o dentro del cono muscular y alrededor del nervio óptico. Pueden verse afectados además la musculatura extraocular, los párpados, la grasa orbitaria, los nervios supra e infraorbitarios como las ramas del trigémino mostrándose dilatados y engrosados, fisura inferior orbitaria y fosa pterigopalatina.

En las imágenes de la RMN en pacientes con inflamación de órbita el nervio infraorbitario se ve más grueso que el nervio óptico, lo cual es considerado un cambio característico de la IgG4-RD. Además Takam et al. confirmaron posteriormente una correlación significativa entre engrosamiento del nervio y los niveles de IgG4 .

Tras el Consenso diagnóstico en 2012 sobre la IgG4-RD, basado en la clínica y hechos patológicos, en 2014 se consensuaron los criterios diagnósticos para al IgG4-ROD:

1. Los estudios de imagen muestran aumento de las glándulas lacrimales, músculos extraoculares o nervio trigémino con masas o agrandamientos de varios tejidos oculares.
2. Estudios histopatológicos muestran infiltración linfoplasmocítica con fibrosis e IgG4+cels plasmáticas/IgG+ células plasmáticas >40% o IgG4+células plasmáticas> 50 células/campo.
3. Concentración plasmática elevada de IgG4 > 135 mg/dl

Cuando los criterios 1, 2 y 3 se cumplen se confirma el diagnóstico de una IgG4-ROD, cuando se cumplen los criterios 1-2 existe una probable IgG4 y cuando se cumplen 1y 3 existe sospecha de IgG4-ROD.

En 2015 Japón propuso unos criterios diagnósticos aún más específicos para IgG-ROD describiéndose las lesiones oculares con más detalle y enfatizando en el incremento en los centros germinales, incrementando el número de células IgG4 plasmáticas a una cifra superior a 50 /camp.

En cuanto al Diagnóstico diferencial la IgG4-ROD debería diferenciarse de enfermedades como Oftalmopatía tiroidea, Pseudotumor inflamatorio orbitario, Síndrome de Sjogren y linfoma orbitario

En la práctica clínica distinguir entre estas entidades es un reto y no es infrecuente el error en el diagnóstico. A veces es difícil diferenciar sin examen histológico. El aumento en la concentración de Ig G4 en plasma no es específico y puede ocurrir en algunas manifestaciones como en el MALT, pseudotumor, linfomas o enfermedad de Castleman.

En el artículo se realiza una interesante descripción de las características clínicas de cada una de las entidades que ayuda a diferenciarlas.

En cuanto al tratamiento, no hay un tratamiento estándar consistente para la IgG4-ROD. Los glucocorticoides son actualmente el tratamiento de elección, pero es frecuente que haya recidivas, por lo que suelen ser necesarios agentes inmunosupresores como ahorradores de corticoides. Aparte del tratamiento inmunosupresor, tratamientos locales como la inyección de glucocorticoides intraorbitaria pueden ser usados en la práctica clínica habitual de forma complementaria. En los últimos años, se han publicado casos en los cuales el tratamiento con Rituximab ha sido eficaz en pacientes corticorresistentes. Reduce las células B CD20 y por tanto su futura diferenciación en células plasmáticas que segregan IgG4, sin embargo, todavía existe una falta de evidencia en pacientes con IgG4-ROD. Uno de

los problemas en su utilización es que no existe un estándar para la frecuencia de administración, lo que limita su aplicación clínica. En la actualidad es utilizado como agente de segunda línea en paciente corticodependientes o con fallo de los mismos. En cuanto al tratamiento quirúrgico. En la práctica clínica los pacientes con afectación de las glándulas lacrimales tienen una sequedad importante tras la resección quirúrgica de la glándula lagrimal afecta. Por tanto, la cirugía no es el tratamiento óptimo para esta patología. No han sido publicados datos a largo tiempo tras la resección de la glándula lacrimal. La Radioterapia ha sido aplicada en varias enfermedades orbitarias. Basado en esto Lin et al usaron bajas dosis de radiación con 3 pacientes con IgG4-ROD. Ellos publicaron que todos tuvieron buenos resultados tras la misma y no hubo recurrencias a los 19 meses. Sin embargo, actualmente solo se considera complementaria al tratamiento sistémico en pacientes con IgG4-ROD. La eficacia de esta modalidad de tratamiento todavía no tiene datos que aporten la suficiente evidencia médica

Ha sido publicado en la literatura reciente que la Fibulina-5 proteina matriz puede tener relación en el proceso de fibrosis y esclerosis del tejido glandular lacrimal. Por tanto, el encontrar un tratamiento que pueda inhibir la fibrosis de la glándula lacrimal podría conllevar una nueva dirección y base para la prevención de la IgG4ROD en la práctica clínica.

Dada la frecuente relación de la patología autoinmune con las enfermedades oculares y periorbitales, y la creciente colaboración entre oftalmólogos y otros especialistas para el manejo de las mismas, es obligado el conocimiento de enfermedades de este tipo, menores en frecuencia, para mejorar en el diagnóstico y en nuestra práctica clínica.

INMUNOLOGÍA



Laura Cabo Zabala
Esther Carrasco Pardo
Francisco Javier Muñoz Vico

Servicio de Inmunología.
Hospital Torrecárdenas, Almería

HNF4 α , SP1 Y C-MYC SON REGULADORES MAESTROS EN LA AUTOINMUNIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Colombo E, et al. *J Autoimmun* 138(2023): 103053. doi: 10.1016/j.jaut.2023.103053

HNF4 α es un miembro de la superfamilia de Factores de Transcripción (FT) dependientes de ligando que se expresa en muchos órganos y regula la expresión de genes implicados en coagulación, hemopoyesis, inflamación y metabolismo. Se une a acil-CoA; mientras que los acil-CoA saturados de 14 y 16 carbonos promueven su función, los poliinsaturados ω -3 y los saturados de larga cadena lo inhiben. Además es un factor epigenético de genes que se expresan diferencialmente en células inmunes de pacientes masculinos y femeninos de esclerosis múltiple (EM). Como se observa un incremento de ligandos agonistas de HNF4 α y déficit de sus antagonistas en plasma de pacientes con EM, los autores plantean como hipótesis que HNF4 α juega un papel directo en la función inmune, formando parte de una red más compleja de FT.

Se observó que mRNA y proteína de HNF4 α están presentes en células mononucleares de sangre periférica (CMSP), linfocitos CD4 y CD8+ y monocitos de personas sanas. En estudios de activación inducida por mitógenos, los an-

tagonistas de HNF4 α BIM5078 y BI6015 inhibieron tanto la expresión de marcadores de activación, como la producción de IFN γ e IL-17 en linfocitos T y TNF α en monocitos. Además indujeron la expresión de genes que inhiben la activación de células inmunes y redujeron el nivel de factores potenciadores de función inmune y proliferación T. En ratones C57BL6 inmunizados con péptido MOG35-55 encefalitogénico estos antagonistas también interfieren con proliferación T específica del antígeno MOG in vitro. Al administrarlos oralmente a estos ratones se mejoraba la gravedad de la enfermedad (sobre todo BI6015). Esto indica que HNF4 α apoya la inmunidad innata y adaptativa in vitro e in vivo, induciendo la activación y proliferación celular, y la liberación de citoquinas, y convierte a HNF4 α en una diana para la regulación de la neuroinflamación.

Se buscaron diferencias en la expresión de genes en CMSP de personas sanas, CIS, y los diferentes tipos de EM estudiando sus transcriptomas. Las firmas transcriptómicas (conjuntos de genes expresados) obtenidas solapaban parcialmente entre los distintos fases de la EM, lo que indica desregulaciones específicas de fase, pero también compartidas por todos los pacientes con EM. En la búsqueda de los reguladores transcripcionales responsables, en la red de interacciones entre genes se obtuvieron tres “hubs” (FT) expresados de

forma diferencial en CIS y todas las formas de EM: HNF4 α , SP1 y c-myc; ya se sabía que SP1 es un factor que promueve la proliferación T y la neuroinflamación experimental. Las redes asociadas a cada uno de los tres FT no son independientes entre sí, lo que sugiere que la expresión génica diferencial en EM no está regulada por un único FT. De hecho, in vitro se observó como la activación de linfocitos T y monocitos induce un incremento en el nivel y la colocalización nuclear de estos FT.

La EM es una enfermedad en la que, además de desregulación inmune, hay una predisposición genética y desencadenantes ambientales, como el déficit de vitamina D o el tabaco. Los autores observaron, en cultivos de células T de ratón EAE reactivas a mielina y células inmunes humanas, que concentraciones fisiológicas de vitamina D reducen la proliferación de T encefalitogénicas y la expresión de FT, mientras que un medio condicionado con humo de cigarrillo a niveles no tóxicos promueve activación inmune, proliferación T y expresión de los tres FT. Todo esto indica una correlación directa entre factores de riesgo de EM conocidos, activación inmune y alteraciones en la expresión de FT que regulan la inmunidad y la expresión inmune diferencial.

El inhibidor de HNF4 α fue más eficaz en bloquear la activación de linfocitos T y monocitos que los antagonistas de SP1 o la combinación

de ambos, lo que indica que no son sinérgicos. Además c-myc debilita la acción inmunosupresora de los inhibidores de HNF4 α y SP1, lo que sugiere que ambos FT activan sólo si los niveles de c-myc son altos, y que el efecto del inhibidor de cada FT no altera la expresión de los otros dos FT excluyendo así un efecto “en cascada”. Además el efecto de los inhibidores en la expresión sobre EAE no es sinérgica. Los inhibidores de ambos FT, sobre todo el de HNF4 α , reduce las respuestas T encefalíticas, y mejoran EAE.

Por tanto, aunque los tres FT se co-expresan en células inmunes, la activación de éstas, la generación de respuestas T reactivas a la mielina y la expresión de neuroinflamación experimental dependen sobre todo de HNF4 α .

Comentarios

Este trabajo muestra la existencia de una compleja red transcripcional que controla las respuestas inmunes innatas y adaptativas y promueve su activación en los distintos estadios de EM. Por tanto, el hallaz-

go de reguladores maestros compartidos por todos los estadios de EM puede apoyar el desarrollo de terapias con eficacia potencial también en EM progresiva. En concreto los antagonistas de HNF4 α contrarrestan disregulaciones inmunes, reducen la gravedad de EAE y las respuestas T a péptidos encefalíticos, por lo que representan una nueva clase de compuestos inmunomoduladores que potencialmente podrán usarse en el tratamiento de enfermedades autoinmunes del sistema nervioso central.

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

TOCILIZUMAB E INFECCIONES GRAVES, ¿ME SIENTO SEGURO?

Broca F, Souchaud-Debouverie O, Liuu E et al. Eur J Rheumatol. 2023 Jan; 10 (1):18-22. doi: 10.5152/eurjrheum.2022.22028.

Cada vez son más las indicaciones y enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) en las que utilizamos Tocilizumab (TCZ) en la práctica clínica diaria. Están descritos casos de infecciones graves que incluso llegan a comprometer la vida del paciente sin apenas elevación de los reactantes de fase aguda ni fiebre. Existen numerosos estudios en pacientes con artritis reumatoide (AR) donde

se objetivan mayor riesgo de infecciones oportunistas y bacterianas graves (incidencia de 4,7/100 pacientes-año). Sin embargo, son datos difíciles de interpretar debido a la existencia de factores de confusión como la coexistencia de diferentes comorbilidades en cada paciente y la asociación de otros inmunosupresores. Por ello, los autores analizan de forma retrospectiva una cohorte multicéntrica de pacientes con EAS diferentes a la AR en tratamiento con TCZ. Se definió infección grave toda aquella que precisara ingreso hospitalario, tratamiento intravenoso, pusiera en peligro la vida del paciente o causara discapacidad o daño crónico secundario incluido la muerte.

Finalmente fueron incluidos 37 pacientes siendo su mediana de edad de 66 años y el 70% mujeres. El 19% tenía historia previa de diverticulosis colónica, 2 pacientes Quantiferon positivo y un paciente anti-Core positivo para el VHB con carga viral negativa. El 73% estaban correctamente vacunados antes del inicio del tratamiento. Las EAS implicadas fueron arteritis de células gigantes-ACG (17), polimialgia reumática (4), arteritis de Takayasu (4), enfermedad de Still del adulto (4), policondritis recidivante (4) enfermedad de Castleman (2), enfermedad de Behcet y otras vasculitis no clasificables (2). Al inicio de TCZ todos los pacientes excepto uno estaban en trata-

miento con glucocorticoides y el 73% estaban con otros inmunosupresores (IS), principalmente Metotrexate (23 pacientes).

Durante el tratamiento con TCZ, 6 pacientes desarrollaron infecciones graves todos ellos eran mayores de 65 años. En total se produjeron 15 episodios infecciosos graves, necesitando todos ellos hospitalización pero no hubo ningún fallecimiento. El 66% estaban con tratamiento intravenoso con TCZ.

La piel fue la localización principal de las infecciones: sobreinfección bacteriana de úlceras (3), zoster cutáneo con desarrollo de neuralgia postherpética (2) y fasciitis necrotizante (2). Seguida de las infecciones respiratorias (3 neumonías). Sólo se describe un caso de diverticulitis aguda con perforación secundaria (1). El resto de infecciones fueron: candidiasis esofágica (1), infección urinaria (1), infección ORL (1) y bacteriemia (1); siendo el 80% de los aislamientos bacterianos y con un aumento de PCR en el 83% de los casos con una media de 150 mg/L. Tres pacientes padecieron varios episodios infecciosos de repetición. Además casi todos los episodios graves se dieron en pacientes que previamente al uso de TCZ ya habían tenido alguna infección grave asociada al tratamiento IS.

La tasa de incidencia de infecciones graves fue de 3,2/100 pacientes-año menor que la observada en pacientes con AR. Su aparición fue 6 meses de media después del inicio de TCZ y todos estaban en tratamiento concomitante con GC excepto uno que solamente estaba con TCZ. Destacar que en 9 de las 15 de las infecciones graves estaban con dosis de GC >10 mg/día. No hubo ningún caso de reactivación de tuberculosis ni de hepatitis viral al igual que está descrito en la literatura en los paciente con AR.

Parece, por tanto, que el riesgo global de infecciones es similar a otros biológicos, sin embargo el

riesgo de infecciones graves es menor que el observado con anti-TNF y Rituximab. En los estudios de pacientes con ACG se ha observado un 7% aproximado de infecciones graves pero no tanto en relación con TCZ sino más con la edad y el uso concomitante de dosis mayores de GC (>15 mg/día).

Comentarios

Una vez más, quizás no tanto el fármaco biológico sino otras circunstancias son las que nos condicionan al desarrollo de una infección grave en los pacientes con EAS. Ya vemos cómo claramente la edad juega un papel muy importante (>65 años), el haber tenido infecciones graves previamente con otros fármacos IS y el uso de forma concomitante de dosis de GC fuera de objetivo (>10 mg/día) son factores que debemos vigilar muy de cerca de cara a evitar el desarrollo de una infección grave en pacientes con TCZ.

Es importante reseñar que en la serie prácticamente todos los pacientes tienen ascenso significativo de la PCR, algo que como ya sabéis no es habitual en los pacientes tratados con TCZ y que nos complica mucho a la hora de poder diagnosticar de forma precoz un proceso infeccioso activo. No sabemos si se realizaron mediciones de procalcitonina que podrían ser de gran utilidad añadida en estos casos.

Además de la temida diverticulitis vemos cómo principalmente debemos vigilar la piel y las infecciones respiratorias bajas en nuestros pacientes que son el lugar más frecuente de infección en todas las series tanto de pacientes con EAS como de AR.

Recientemente se ha publicado un consenso de expertos y actualización de la inhibición de la vía IL-6 con los diferentes fármacos biológicos del mercado (Ann Rheum Dis. 2023 Jun;82(6):773-787). Como medidas previas a su uso debemos realizar siempre un

despistaje de infección tuberculosa latente y de infección activa por VHB y VHC; descartar enfermedad hepática grave, historia de úlceras gastrointestinales, diverticulitis, uso de AINEs y citopenias en el hemograma. Optimizar el calendario vacunal previo a su uso pero, no obstante, hay varios estudios donde el tratamiento concomitante con TCZ no disminuye la respuesta vacunal. Como ya comentamos previamente, describen un mayor riesgo de septicemia, diverticulitis, infecciones respiratorias y cutáneas, pero en comparación con los anti-TNF y abatacept no muestra mayor riesgo de herpes zoster, infecciones oportunistas ni reactivación de tuberculosis. Concluyen, en que no parece apreciarse un mayor riesgo de infecciones graves en los pacientes tratados con TCZ dentro de los ensayos clínicos de ACG y Esclerosis Sistémica, sin embargo, el tamaño poblacional estudiado todavía es bajo y sin tener estudios en vida real.

Por último, reseñar la posibilidad de desarrollo de neutropenia durante el tratamiento con TCZ. Solo en una pequeña proporción de pacientes es grado 3/4 siendo el principal predictor de la misma un bajo recuento de los mismos antes del inicio de TCZ. En general, los neutrófilos disminuyen a partir de la 6ª semana de tratamiento, posteriormente se mantienen estables. Es importante reseñar que dicho descenso no se ha relacionado con mayor riesgo de infecciones graves en los diferentes estudios, siendo las tasas de infección las mismas en pacientes con o sin neutropenia. Se ha propuesto una estrategia terapéutico-preventiva que consiste en la interrupción de dosis si las cifras se encuentran entre $0,5-1 \times 10^9 /L$ y discontinuación si las cifras son $<0,5 \times 10^9 /L$. El desarrollo de neutropenia se ha descrito tanto con la formulación intravenosa como con la subcu-

tánea, sin embargo, en menor medida con esta última (*Rheumatology (Oxford)*. 2017 Apr 1;56(4):541-549).

ANTIGUAS ENFERMEDADES, NUEVOS RETOS

Kanika Sharma, Sarah Tolaymat, Hongxuyang Yu, et al. *Journal of the Neurological Sciences*, Volume 443, 2022, 120459 ISSN 0022-510X.

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) es una enfermedad inflamatoria subaguda del SNC que se observa principalmente en pacientes inmunocomprometidos.

Es causada por el virus JC (JCV), un poliomavirus que inicialmente induce una infección latente e insidiosa en la población general, y que se reactiva en el huésped inmunocomprometido.

Generalmente se estima que el contacto con el virus se produce en la infancia y se ha descrito que entre el 50-90% de la población adulta presenta anticuerpos. La infección asintomática se mantiene latente sobre todo en tejidos linfoides y renal.

En la presente revisión se valoran fármacos de uso habitual en la Esclerosis múltiple (EM), tanto Ac anti integrina alfa-4 (natalizumab), dimetilfumarato, fingolimod (modulador de S1PR), como Inmunomoduladores anti CD20 (rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, ublituximab). No obstante, la búsqueda realizada sistemáticamente (PubMed, Google Scholar, EMBASE, Scopus) entre junio de 1997 y julio de 2022 se centró en la combinación de casos de LEMP en contexto de dichos tratamientos (no exclusivamente en EM, sino también en Linfoma, LES, psoriasis, leucemia)

Hay que recordar que la reactivación de la enfermedad se caracteriza por cambios cognitivos y de comportamiento, alteraciones del lenguaje, crisis convulsivas, debilidad motora (ataxia, hemiparesia) o déficits visuales. La prevalencia de la enfermedad es baja sobre todo desde el tratamiento efectivo para el control de la infección por VIH. Y la mortalidad con ello ha disminuido si bien no hay tratamiento efectivo. Aun así, hoy se identifica la enfermedad en otros contextos como la mayor utilización de anticuerpos monoclonales (mAb), inmunoterapia, y no solo en el tratamiento de la EM. De hecho, se ha observado con natalizumab en la esclerosis múltiple, rituximab para el linfoma o lupus, efalizumab para la psoriasis y ofatumumab en la leucemia; esto nos lleva a la reevaluación del riesgo de LEMP por inmunosupresión inducida por tratamientos modificadores de la enfermedad.

En la revisión se describe de forma sencilla los mecanismos atribuibles a la reactivación de la enfermedad, más explícitamente en el caso de natalizumab y rituximab. Se hace una breve descripción de los casos publicados en la literatura siendo destacable que el fármaco más implicado es natalizumab con 884 casos descritos mientras que otros como dimetilfumarato (12), fingolimod (30), alemtuzumab (1) y en otros contextos Rituximab con 10 casos (dos de ellos con combinaciones de tratamientos que lo hacen difícil de atribuir), ocrelizumab con 9 (7 de ellos como el anterior), ofatumumab con 3 casos.

Tras la descripción de los mecanismos que los autores estiman implicados en la aparición de la reactivación de la enfermedad, sobre todo en aquellas más prevalentes, concluyen en la importancia de tener presente la posible aparición de la enfermedad en el contexto de la terapia inmunosupresora e inmunomoduladora de

manera que un diagnóstico precoz y un reconocimiento del riesgo ayude a evitar consecuencias nocivas de una enfermedad que en este momento no dispone de tratamiento.

Comentarios

Me atreví a traer este artículo por la trascendencia en creo que puede suponer su toma en consideración en varios aspectos:

1. Una enfermedad bien conocida en el ámbito de la Infectología en tiempos no tan remotos, pero hasta cierto punto poco habitual en este momento puede retomar interés ante la avalancha de nuevos tratamientos que afecten de una u otra manera a la inmunidad. Es por ello imprescindible como siempre el conocimiento de las características de la enfermedad aun siendo un abanico amplio y variable. Animar a los profesionales que realizan seguimiento a pacientes tratados con riesgo a intentar hacer diagnósticos precoces para minimizar efectos y posteriores secuelas. Lo que no se conoce no se diagnostica.
2. Aún es pronto para descartar si nuevos fármacos, sobre todo anti CD20, no puedan estar implicados en su reactivación por ello anima el artículo a estar atentos a su presentación y yo por mi parte a comunicar dichos diagnósticos para beneficio común.
3. Ante la alta prevalencia en la población de contacto del 50-90% (y por lo tanto probable infección latente) con el virus JC y ante la ausencia de tratamiento, sería una actitud beneficiosa encontrar factores de riesgo para el desarrollo de la reactivación y con ello abordar la posibilidad de alternativas terapéuticas si las hubiera ante situaciones de riesgo apreciable (si no aun al menos en el futuro en el que se aprecia cada vez más opciones terapéuticas).

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.

AFECTACIÓN RENAL EN EL CURSO DE MIOSITIS

Conticini E, Naveen R, Sen P et al. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jun 22;10:1127657. doi: 10.3389/fmed.2023.1127657. PMID: 37425322; PMCID: PMC10325640.

Los autores, pertenecientes a siete instituciones de diferentes países (India, Italia, Reino Unido y EE UU), realizan un estudio acerca de la repercusión de las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) sobre la estructura y función renales (aspectos sobre los que contamos, según ellos, con pocos datos en la actualidad además de que, afirman, los mecanismos que conducen a la enfermedad renal crónica (ERC) en estos pacientes son poco conocidos).

Incluyeron a todos los pacientes adultos inscritos en la cohorte MyoCite de 2017 a 2021 (201 visitas de 110 pacientes): 47 (42%) con dermatomiositis (DM), 23 (20,9%) miositis overlap (MO; lupus o esclerodermia), 25 (22,7%) síndrome anti sintetasa (SAS), 11 (10 %) polimiositis (PM) y 4 (3,6) miositis asociada a cáncer (MAC). Se incluyeron, además, como grupos control, 20 individuos sanos (CS) y 16 pacientes con enfermedad renal aguda (FRA). Aparte de los datos epidemiológicos, clínicos y analíticos, se evaluó la

prevalencia de lesión renal subclínica, a través de la elevación de los niveles de biomarcadores de lesión tubular y fibrosis (NGAL, KIM1, Activina A, CD163 y Cys-c) en orina; además se estudiaron las diferencias entre los subtipos de MII y el efecto de la actividad y duración de la enfermedad.

En los pacientes se comprobaron mayores niveles de biomarcadores en comparación con los observados en los CS, y similares a los de los pacientes con FRA, a excepción de NGAL, que fue mayor en el grupo FRA. Es de destacar que, en 72 (49%) pacientes con MII, el filtrado glomerular estimado (eFG) fue <90. Los niveles de los 5 biomarcadores fueron comparable entre MII activos e inactivos así como entre los diferentes subtipos de MII. También se comprobó una mala correlación entre los niveles de biomarcadores en orina y el conjunto de medidas de actividad y de daño. Los cambios en los niveles de biomarcadores, durante el seguimiento no se correlacionaron tampoco con los cambios del eFG.

Comentarios

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la prevalencia, precoz, de lesión renal subclínica, mediante la detección de niveles elevados de marcadores urinarios de inflamación/fibrosis, en

pacientes con MII. Los objetivos secundarios incluían evaluar las diferencias en los niveles de estos biomarcadores entre adultos y niños y diferentes subconjuntos de MII, y comparar sus niveles con la actividad de la enfermedad y los índices de daño, para encontrar si existe una correlación con la duración de la enfermedad. También evaluaron la tasa de disminución de la eFG en pacientes con biomarcadores elevados en comparación con aquellos con niveles normales. Este análisis identificó una elevación de biomarcadores relacionados con ERC en la mayoría de los pacientes con MII junto con un eFG disminuido en casi la mitad de estos pacientes, comparable a lo observado en pacientes con FRA y superior a lo observado en CS, lo que es indicativo de un daño renal potencial en MII que puede conducir a complicaciones en otros sistemas. Este estudio también pone de manifiesto que la frecuencia de afectación renal, en pacientes con MII, es muy superior a la observada en estudios previos. Por último, realiza una revisión de los posibles mecanismos patogénicos implicados en estas lesiones.

Acceso libre para este trabajo en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10325640/pdf/fmed-10-1127657.pdf>

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

Gonçalves Júnior, J., Shinjo, S.K. Clin Rheumatol 2023 May 16. doi: 10.1007/s10067-023-06633-5

Los autores, pertenecientes a la División de Reumatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sao Paulo (Brasil) realizan una revisión sistemática de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) y sus consecuencias cardiovasculares, incluidos el síndrome coronario agudo (SCA) y el accidente cerebro-vascular (ACV). Se realizó una revisión sistemática cualitativa, desde enero de 1956 a diciembre de 2022, según el protocolo PRISMA, utilizando tres bases de datos electrónicas: PubMed, Web of Sciences y Scopus. Tras un cribado inicial, se incluyeron veinte artículos.

De los 18.974 pacientes, procedentes de la muestra analizada, 14.292 (75,3%) tenían dermatomiositis (DM); 1.722 (9,0%) polimiositis (PM); y 50 (0,26%) síndrome anti-sintetasa (SAS). El sexo femenino fue el más común con (13.796 pacientes; 96,5%) y su edad estuvo comprendida entre la quinta y séptima décadas de la vida. El país con la muestra más grande fue EE.UU. con 5.145 pacientes seguido de Taiwán con 2.913. En cuanto a los FRCV, 1.742 casos (9,2%) tenían hipertensión; 835 (4,4%) diabetes mellitus; 925 (4,8%) tabaquismo; y 577 (3,0%) alcoholismo.

El perímetro abdominal medio era ≥ 90 cm y el índice de masa corporal fue de 26,1 kg/m². Los valores de glucosa en sangre mostraron un promedio de 89,5 mg/dL y los de colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos, 152 mg/dL, 88,5 mg/dL y 117 mg/dL, respectivamente. En cuanto a eventos, 13,2% (2.484 casos) y 0,9% (147

casos) de los pacientes sufrieron infarto de miocardio (IAM) y ACV, respectivamente.

Comentarios

Según la literatura consultada por los autores, la mayoría de los pacientes con MII eran mujeres norteamericanas o asiáticas de mediana edad, con dislipemia e hipertensión pero la frecuencia del conjunto de FRCV es, sorprendentemente, baja en comparación de lo observado en la población general. No se comprobó una frecuencia elevada de AVC, pero, paradójicamente, sí una alta incidencia de IAM. Los autores, más allá de los resultados que exponen, realizan un estudio crítico del modo en que los FRCV actúan específicamente en las MII realizando una valoración comparada de las distintas publicaciones existentes.

¿IMPLICA UN ALTO RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EL TRATAMIENTO DE DERMATOMIOSITIS CON INMUNOGLOBULINAS?

Rotrosen ET, Niaki OZ, Kassamali B et al. JAMA Dermatology 2023;159:666-667

El tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) tiene un papel muy importante en casos de dermatomiositis (DM) resistente a otros agentes. En dos estudios previos, un metaanálisis (Li Y, 2017) y un estudio de base poblacional (Carruthers EC, 2014) se comprobó que los pacientes con (DM) presentan un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). Por otra parte, los autores del trabajo que analizamos comentan que, además del hecho conocido de incremento del riesgo de TEV en individuos tratados con IGIV, en la ficha técnica de estos preparados figura una advertencia según la cual "Los pacientes con dermatomiositis tienen un mayor

riesgo de eventos tromboembólicos; monitorea cuidadosamente y no exceda una velocidad de infusión de 0,04 ml/kg/min".

La intención de los autores aclarar si la situación básica de riesgo aumentado de trombosis (en los pacientes con DM), **se incrementa** sustancialmente cuando se tratan con IGIV (con respecto a pacientes no tratados) mediante un estudio de cohortes con datos obtenidos a partir del Research Patient DataRegistry (RPDR), un registro de datos clínicos que centraliza la información de más de 6,5 millones de pacientes tratados en múltiples instituciones de una red hospitalaria. La selección final fue de 458 pacientes con diagnóstico definitivo de DM. De ellos, 76 (16,6%) tenían DM asociada a cáncer; 178 (39%) recibieron IGIV durante un tiempo medio de 32,9 (rango, 1-132) meses. Un total de 23 pacientes sufrieron TEV: seis (3,4%) de 178 tratados con IGIV (todos dentro de las 4 semanas previas), frente 16 (5,7%) de los 280 no tratados (diferencias no significativas estadísticamente; $p=0,20$). De los 23 pacientes con TEV asociado a DM, 19 tenían factores de riesgo subyacentes; concretamente, 5 de los tratados con IGIV tenían al menos 1 factor de riesgo subyacente adicional para TEV, incluidos 4 con neoplasia maligna (el resto de factores fueron inmovilización, tabaco, coagulopatía, anticoncepción y fibrilación auricular). En total, 76 pacientes tenían DM asociada a cáncer, de los cuales 14 (18,4%) experimentaron un TEV; tampoco hubo diferencias en su incidencia entre ambos grupos, tratados y no tratados.

Comentarios

A partir de este estudio, el más extenso de los realizados para investigar la asociación entre el uso de IGIV y TEV en DM, los autores afirman (con las debidas reservas por las limitaciones que entrañan el pequeño número de episodios de TEV y el diseño retrospectivo, como ellos mismos reconocen)

que no observan un aumento en la tasa de TEV en pacientes tratados con respecto a los no tratados. Es decir: si bien los pacientes con DM tienen, de base, un riesgo aumentado de TEV, el tratamiento

con IGIV (que, de por sí, presenta también un riesgo incrementado para esta complicación) no tiene un **efecto sumatorio** en cuanto a dicho riesgo. Lo que implica que el uso de GGIV en DM puede con-

tinuar considerándose como una opción válida, que no incrementa el riesgo de TEV, sopesando siempre los riesgos y beneficios en cada paciente con DM, de forma individual.

INFLAMACIÓN OCULAR



Encarnación Jiménez Rodríguez
Paloma Rivera de Zea
Julia Macías Pérez

Hospital Clínico Universitario
Virgen de la Victoria. Málaga.

AFECTACIÓN OCULAR EN LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED

Bruscolini A, Gharbiya M, Sacchetti M, Plateroti R, Ralli M, Moramarco A, Greco A, Lambiase A. *J Cell Physiol.* 2021 Sep;236(9):6190-6199.

El trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos es actualmente el tratamiento estándar para numerosas afecciones hematológicas, oncológicas y trastornos inmunológicos graves. La aparición de la enfermedad injerto-contrahuésped (EICH) es una de sus principales complicaciones y aparece como respuesta de los linfocitos del donante frente a los antígenos del huésped. Se manifiesta con una gran variabilidad de signos y síntomas en diversos órganos y tejidos, clasificándose en aguda o crónica en función del momento de su aparición. A pesar de que los ojos no se consideran un órgano diana y por lo tanto, la afectación ocular no se incluye entre los cri-

terios diagnósticos, su implicación es frecuente y limita la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

Comentarios

La manifestación ocular típica en la EICH aguda es la presencia de conjuntivitis pseudomembranosa o hemorrágica, caracterizada por la presencia de infiltración de linfocitos T mononucleares y aumento de los niveles en lágrima de múltiples citoquinas como IL-12, IL-6 y TNF- α . Por otra parte, la forma de presentación más frecuente en la EICH crónica es la queratoconjuntivitis seca y está mediada por una reacción inflamatoria que conduce a fibrosis y depósito de colágeno.

La evaluación oftalmológica es crucial para el diagnóstico y tratamiento precoz, ya que el ojo seco puede representar un signo prodromico y un factor pronóstico del resultado de la EICH. Por lo tanto, resulta de gran utilidad realizar una evaluación oftalmológica an-

tes del trasplante, considerando parámetros como métricas del párpado y anomalías previas de la superficie ocular, para poder detectar de forma precoz posibles cambios después del mismo. Además, se recomienda realizar una reevaluación ocular completa aproximadamente el día 100 después del trasplante para valorar la eficacia del tratamiento

En cuanto al tratamiento, el enfoque terapéutico en la EICH ocular está basado únicamente en el control de la inflamación, sin apuntar al mecanismo patogénico específico que permita la prevención de la progresión de la enfermedad de la superficie ocular. Actualmente se están desarrollando nuevos tratamientos muy prometedores en este sentido, entre los que destaca el uso de un antagonista de integrina que inhibe LFA-1/ICAM-1, recientemente aprobado por la FDA para su uso tópico, que ha demostrado mejorar los síntomas de ojo seco.

Podemos concluir que la evaluación oftalmológica del paciente con trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos puede ser recurso de gran importancia en el diagnóstico precoz de la enfermedad injerto

contra huésped, permitiendo la instauración de un tratamiento eficaz en estadios tempranos. El trabajo multidisciplinar entre hematólogos y oftalmólogos es la piedra angular tanto para la detección de su apari-

ción, lo cual es crucial para la prevención de complicaciones oculares severas, como para la creación de futuras líneas de investigación en aras de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas.

DIGESTIVO



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

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario San Cecilio, Granada

INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: ¿HACIA DÓNDE VAMOS?

Da Rio L, Spadaccini M, Parigi TL et al.
World J Gastroenterol. 2023 Jan
21;29(3):508-520.

Las enfermedades inflamatorias intestinales, concretamente la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, son enfermedades crónicas y recurrentes que suponen una carga cada vez mayor para los sistemas sanitarios de todo el mundo. Debido a su etiología y patogénesis complejas y parcialmente desconocidas, el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn puede resultar desafiante no sólo desde el punto de vista clínico sino también para la optimización de recursos. La inteligencia artificial, un término general que abarca cualquier función cognitiva desarrollada por máquinas para aprender o resolver problemas, y sus subconjuntos de aprendizaje automático y aprendizaje profundo se están convirtiendo en herramientas cada vez más esenciales con una gran cantidad de aplicaciones en la mayoría de las especialidades médicas. En este sentido la gastroenterología

no es una excepción, y debido a la importancia de la endoscopia y la imagen, numerosos estudios clínicos han ido destacando el papel relevante que tiene la inteligencia artificial también en las enfermedades inflamatorias intestinales. El objetivo de esta revisión fue resumir la evidencia más reciente sobre el uso de inteligencia artificial en enfermedades inflamatorias intestinales en diversos contextos como diagnóstico, seguimiento, tratamiento, pronóstico, vigilancia del cáncer, recopilación y análisis de datos. Además, se discutieron ideas sobre los posibles avances en este campo y sus efectos en la práctica clínica futura.

Comentarios

Este artículo de la revista *World Journal of Gastroenterology* proporciona una visión profunda y perspicaz sobre el papel cada vez más importante que la inteligencia artificial (IA) desempeña en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La capacidad de utilizar la IA para mejorar la atención médica en este campo es una perspectiva emocionante y este artículo explora a fondo las últimas innovaciones.

Una de las novedades más destacadas que se abordan en el artículo es cómo la IA está revolucionando la detección temprana y el diagnóstico de la EII. Los sistemas de IA pueden analizar grandes cantidades de datos clínicos y de imágenes, lo que permite una detección más precisa y rápida de la enfermedad. Esto es crucial para garantizar que los pacientes reciban un tratamiento adecuado en las etapas iniciales, lo que puede mejorar significativamente sus resultados a largo plazo.

Además, el artículo destaca cómo la IA está mejorando la gestión de la EII. Los sistemas de IA pueden analizar datos en tiempo real de sensores implantables y dispositivos portátiles, lo que permite un seguimiento continuo y personalizado de los pacientes. Esto no solo mejora la calidad de vida de los pacientes, sino que también puede reducir los costos asociados con la atención médica a largo plazo.

Otra área fascinante que se discute es la predicción de resultados en pacientes con EII. La IA puede utilizar datos históricos y parámetros clínicos para predecir la progresión de la enfermedad y las respuestas al tratamiento. Esto tiene el potencial de permitir un trata-

miento más personalizado y eficaz, lo que es fundamental en el manejo de una enfermedad tan variable como la EII.

En resumen, este artículo ofrece una visión emocionante de cómo la IA está transformando el campo

de la gastroenterología, particularmente en lo que respecta a la enfermedad inflamatoria intestinal. Las novedades presentadas, como la detección temprana mejorada, la gestión personalizada y la predicción de resultados, prometen

un futuro más brillante para los pacientes con EII y reflejan el impresionante potencial de la IA en la medicina. Este artículo es esencial para cualquiera interesado en la intersección entre la tecnología y la atención médica.

GENÉTICA



Lourdes Ortiz Fernández
Javier Martín Ibáñez

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

IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS LOCI DE RIESGO COMPARTIDOS ENTRE VASCULITIS SISTÉMICAS SEÑALA POTENCIALES GENES DIANA PARA EL REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS

Ortiz Fernández L, et al. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jun;82(6):837-847. doi: 10.1136/ard-2022-223697.

Las vasculitis sistémicas comprenden un grupo amplio y heterogéneo de enfermedades autoinmunes, que se caracterizan por la inflamación de los vasos sanguíneos. Dado que la inflamación puede afectar a vasos de diversos calibres, estas enfermedades muestran un amplio espectro de manifestaciones clínicas, muchas de las cuales son compartidas entre ellas. Son trastornos complejos causados por la interacción entre múltiples factores ambientales y genéticos. En este sentido, el número de loci de riesgo identificados para la mayoría de los tipos de vasculitis sigue siendo significativamente menor en comparación con otras enfermedades autoinmunes.

En este estudio, los autores llevaron a cabo un análisis exhaustivo del componente genético común entre las principales vasculitis sistémicas. A través de un enorme esfuerzo colaborativo de múltiples centros internacionales, se consiguió analizar más de 8.000 pacientes y casi 30.000 individuos sanos. El análisis incluyó a pacientes diagnosticados con las principales vasculitis, incluyendo vasculitis de grandes vasos como la arteritis de células gigantes y la arteritis de Takayasu, vasculitis de vasos medianos como la enfermedad de Kawasaki, y vasculitis de vasos pequeños como la vasculitis IgA y las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Entre estas últimas encontramos la granulomatosis con poliangitis, la poliangitis microscópica, la granulomatosis eosinofílica con poliangitis. Además, se incluyeron pacientes con la enfermedad de Behçet, una vasculitis de vasos variables, afectando a vasos de cualquier tamaño.

Los resultados de este trabajo identificaron 15 nuevos loci genéticos compartidos, siendo dos de ellos completamente novedosos

ya que no habían sido previamente asociados con ninguna vasculitis. Los autores de este trabajo también llevaron a cabo un análisis de anotación funcional, para discernir los posibles genes responsables de la función biológica de las variantes genéticas identificadas. A través de este análisis, se priorizaron más de 100 genes que presentaban evidencias de causalidad, y que, potencialmente podrían tener un efecto en las vasculitis. Entre los genes destacados se encuentra el gen *CTLA4*, un locus de riesgo genético común en autoinmunidad que participa en la regulación negativa de la activación de las células T. Asimismo, se identificó el gen *RNF145*, que codifica una ligasa de ubiquitina E3 que activa la vía de señalización NF-κB y promueve la transcripción de IL-8, un factor quimiotáctico que atrae neutrófilos al sitio de inflamación y participa en la angiogénesis. También es interesante resaltar el gen *IL12B* que codifica la subunidad p40 común a las citocinas IL-12 e IL-23, fundamentales en las respuestas Th1 y Th17, respectivamente. También destaca el gen *EGR2*, que desempeña un papel crucial en la

regulación de la inflamación en diferentes tipos celulares. De hecho, un estudio reciente ha descrito el papel de EGR2 en la alteración de células reguladoras tipo 1 en la vasculitis IgA.

Es importante mencionar que la mayoría de las variantes genómicas compartidas se encuentran en regiones reguladoras del genoma de células inmunitarias y/o tejidos arteriales relevantes para las enfermedades en cuestión. El análisis de enriquecimiento en marcas de histonas relacionadas con la transcripción activa de genes reveló un papel regulatorio específico de estos polimorfismos en monocitos y células NK, B y T CD4+, sugiriendo así que estos tipos celulares son especialmente relevantes para los mecanismos patogénicos comunes que influyen en las vasculitis. Cabe destacar que las células NK mostraron la señal de enriquecimiento más fuerte. Estos resultados respaldan el conocimiento previo sobre la patogénesis de las vasculitis y sugieren que se debe prestar una

atención especial a las células NK, cuyo papel en las vasculitis es menos comprendido.

Finalmente, cabe destacar que muchos de los genes identificados en este estudio codifican proteínas diana de fármacos actualmente en uso para otras enfermedades autoinmunes. Estos podrían considerarse como candidatos para el reposicionamiento de fármacos en el tratamiento de vasculitis, como por ejemplo, el abatacept, cuya diana es el CTLA4, y el ustekinumab, cuya diana es la IL12B. De hecho, ambos fármacos se encuentran actualmente en evaluación en ensayos clínicos para algunas formas de vasculitis.

Comentarios

La baja prevalencia de las vasculitis sistémicas plantea muchos desafíos en su investigación. Por ejemplo, la dificultad de conseguir grandes cohortes de estudio ha limitado la comprensión de su componente genético. Para tratar de solventar esta limitación, los investigadores de este trabajo utilizaron

un enfoque innovador al estudiar las vasculitis en su conjunto para identificar factores genéticos comunes entre ellas. Los resultados obtenidos amplían significativamente nuestra comprensión sobre estas enfermedades, ya que una mejor comprensión del componente genético compartido resulta fundamental para la identificación de mecanismos biológicos comunes. Además, abre potenciales nuevas vías terapéuticas que permitan un tratamiento más efectivo para estas patologías.

Este trabajo, que constituye posiblemente la mayor contribución realizada en el campo de la genética de las vasculitis sistémicas hasta la fecha, respalda la idea de que las vasculitis y otras enfermedades reumáticas comparten diversos mecanismos genéticos y moleculares subyacentes. Además, proporciona una visión de la heterogeneidad de estas enfermedades y allana el camino para ensayos clínicos para el reposicionamiento de fármacos a medida que el campo avanza hacia la medicina de precisión.

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

NET EN LAS VASCULITIS ANCA, DESDE LA FISIOPATOLOGÍA CONSEGUIMOS UN POSIBLE BIOMARCADOR Y DIANA TERAPÉUTICA

Joop P. Aendekerk, René Ysermans, Matthias H. Busch et al. *Kidney International* 2023; 104:151–162.

Las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) están implicadas en la patogénesis de las vasculitis asociadas a ANCA (VAA). Los autores desarrollaron una técnica nueva utilizando bioimpedancia para medir la actividad inductora NET del suero (NET inducing activity). Usando esta técnica se evaluó, de

forma prospectiva, el suero de 62 pacientes con VAA activa, de los cuales 38 tenía afectación renal y 31 tenían afectación pulmonar. La actividad inductora de NET se evaluó al diagnóstico de la VAA, a las 6 semanas del tratamiento y a los 6 meses. 47 pacientes tenían niveles altos al diagnóstico. Tras

el tratamiento, a las 6 semanas, la actividad inductora de NET se redujo. Posteriormente, a los 6 meses, su aumento podría identificar a pacientes con recaída. El suero ANCA-MPO mostró más actividad inductora de NET que el suero ANCA-PR3. La actividad inductora de NET al diagnóstico se correlacionó con la función renal y la proteinuria. En el tejido renal las NET se localizaron en áreas con inflamación activa intensa: las zonas con necrosis fibrinoide y rotura de membranas basales y formación de semilunas. También se observaron NET, aunque en menor cantidad, en los compartimentos tubulointersticiales sobretodo en los capilares peritubulares. Además, las NET en el tejido renal se correlacionaron positivamente con la actividad inductora de NET en suero. La actividad inductora de NET no se correlacionó con la edad, la PCR, la puntuación en el score de Birmingham, ni con el título de ANCA, tampoco hubo diferencias entre sexos, ni en función del órgano afectado, ni entre debut y recaída. En los pacientes con actividad inductora de NET alta (cuartil más alto), comparados con los que tenían actividad inductora de NET baja, los títulos de ANCA, la Cr y la proteinuria tendía a ser más alta. Los estudios sobre terapias anti-NET (por ejemplo PAD4i) son prometedores. Esta nueva técnica puede ser útil para evaluar la respuesta al tratamiento, monitorizar el riesgo de recaídas y probar nuevas terapias.

Comentarios

Los neutrófilos tienen un papel importante en la patogenia de las VAA, dañan el endotelio vascular mediante la liberación de sustancias tóxicas en forma de red, estas estructuras se llaman trampas extracelulares de neutrófilos (NET). Las NET están formadas por la extrusión de cromatina de los neutrófilos, fibras entrelazadas con histonas y enzimas. La formación de NET es un proceso crítico en las VAA y la patogénesis de la

glomerulonefritis. Los ANCA pueden inducir NET. La formación de NET aumenta cuando la enfermedad está activa y se reduce en los pacientes entran en remisión. Lo que implica que la formación de NET puede ser un biomarcador valioso de respuesta al tratamiento y para predecir brotes. Con esta nueva técnica se puede cuantificar la formación de NET en suero. En el artículo describen la técnica, que parece bastante compleja. A nivel histológico, la localización NET en las lesiones glomerulares más agudas (necrosis y semilunas) y su correlación con los niveles serológicos, reflejan la importancia de la formación de NET en la patogenia de las VAA, abriendo nuevas puertas a biomarcadores y dianas terapéuticas.

ANIFROLUMAB EN NEFRITIS LÚPICA, SEGUNDO AÑO DEL ENSAYO EN FASE II

Jayne D, Rovin B, Mysler E et al. *Lupus Science & Medicine* 2023;10:e000910. doi:10.1136/lupus-2023-000910

El objetivo del estudio es analizar la eficacia y seguridad de anifrolumab en la nefritis lúpica activa durante el segundo año del ensayo clínico TULIP-LN (NCT02547922). TULIP-LN es un ensayo clínico en fase II, randomizado, a doble ciego. Su objetivo principal: cambio en la proteinuria (UPCR) para dos regímenes de dosificación diferente de anifrolumab versus placebo. Los resultados a la semana 52 se publicaron en 2022, ahora publican los resultados a la semana 104 (2 años). Los pacientes recibieron anifrolumab iv cada 4 semanas, en el régimen intensivo (RI): 900 mg las 3 primeras dosis, seguidas de 300mg; en el régimen básico (RB): 300 mg o placebo cada 4 semanas. El objetivo principal a la semana 52 (mejoría UPCR) no se consiguió, pero anifrolumab en el régimen intensivo (RI) fue nu-

méricamente superior a placebo en conseguir otros objetivos importantes. Los datos farmacocinéticos mostraron que los pacientes con nefritis lúpica necesitaban dosis mayores de anifrolumab que los pacientes con LES sin afectación renal, debido a un aclaramiento aumentado del fármaco.

Para continuar el estudio en el segundo año, los pacientes debían haber conseguido, al menos una respuesta parcial y reducción de corticoides fijada como objetivo. De los 147 pacientes aleatorizados, 101 completaron el primer año del estudio, de éstos, 75 continuaron en el segundo año (anifrolumab RI n = 29, RB = 23 y placebo = 23). El motivo más frecuente para interrumpir el tratamiento fue la decisión del paciente (anifrolumab RI=1, RB=4 y placebo=3)

Los resultados del segundo año del ensayo TULIP-LN son consistentes con los del primer año. Se toleró bien, con resultados similares a los del primer año y a los ensayos realizados en paciente con LES sin afectación renal. La mayoría de los efectos adversos no fueron graves y no provocaron la interrupción del tratamiento. Hubo 2 casos de Herpes Zoster en el segundo año. Se confirma la necesidad de utilizar dosis mayores (RI) en pacientes con nefritis, respecto al lupus sin afectación renal. Al igual que en el primer año, no se consiguió el objetivo primario, sin embargo, anifrolumab RI se asoció con mayor tasa respuesta renal completa (UPCR $\leq 0,5$ y $\leq 0,7$ mg/mg) vs placebo. También se observa una tendencia hacia una mejor tasa de filtrado glomerular en los pacientes con anifrolumab RI versus placebo.

Comentarios

Anifrolumab es un Ac monoclonal humanizado que bloquea específicamente el receptor del interferón tipo 1. Está aprobado en varios países para tratamiento del LES moderado-severo añadido a terapia estándar, basado en los ensayos en fase III, TULIP-1 y TULIP-2 (ambos ensayos excluyen a pacientes

con nefritis lúpica). En la patogénesis de la nefritis lúpica también están implicadas las vías de IFN tipo 1. El perfil de seguridad en el segundo año del TULIP-LN es similar al encontrado en el primer año. La dosificación del régimen intensivo parece tener unos resultados de eficacia prometedores. Veremos si se confirman en el ensayo en fase III, con mayor muestra, actualmente en marcha (NCT02547922) (Anifrolumab (RI) en pacientes con nefritis lúpica proliferativa activa).

ESPECTRO DE LAS LESIONES RENALES TRAS EL TRATAMIENTO CON ANTI-TNF- α : EXPERIENCIA DE UN ÚNICO CENTRO

Joichi Usui, Steven P. Salvatore, Kunihiro Yamagata, and Surya V. Seshan. KIDNEY 360 4: 363–373, 2023.

En este estudio se analiza el resultado de las biopsias renales realizadas en pacientes tratados con anti-TNF α por distintas patologías entre 2000 y 2018, y se compara con las biopsias renales realizadas en un grupo control con patologías similares que no habían sido tratados con anti TNF α en un único centro.

En 48 pacientes tratados con anti-TNF α se realizó una biopsia renal. 30 tenían artritis reumatoide (AR), seis artritis psoriásica (AP), seis enfermedad de Crohn (EC), uno AR y AP, uno AR y EC, y otros cuatro diferentes patologías autoinmunes (AR y espondilitis anquilosante, artritis inflamatoria juvenil, enfermedad mixta del tejido conectivo [ECMT], sarcoidosis). 20 recibieron etanercept, 15 adalimumab, 8 infliximab, y 5 dos formas de agentes anti-TNF distintos.

La edad media de este grupo era de 53,3 años (rango 22-84 años), y 27 (56,3%) eran mujeres. Los pacientes presentaron en su mayoría síndrome nefrítico o ERC, 17 pacientes (35,4%) con fracaso renal

agudo o progresivo, y 16 pacientes (33,3%) con síndrome nefrótico.

Las lesiones observadas en la bx renal fueron GN con semilunas en 8, tipo pauciinmune en 6 (5 de ellos ANCA positivo), 1 asociada a amiloidosis AA (ANCA negativo) y 1 con GN proliferativa mesangial asociada a Fc reumatoide (ANCA positivo). Se observó nefritis lupus like en seis: ISN/RPS 2018 clase II–2, clase V–2, clase III+V–1 y clase IV+V–1, tres de ellas con otras lesiones concurrentes (una con GN fibrilar, una esclerodermia/microangiopatía trombótica (MAT) y tres con amiloidosis). Cinco pacientes presentaron lesiones de microangiopatía trombótica (MAT), que incluyen al ya mencionado asociado con esclerodermia, y otro con anticuerpos antifosfolípidos. En las biopsias se encontraron también lesiones renales no relacionadas con terapia anti-TNF α . Estas lesiones podían ser inmunomediadas (nefropatía IgA, podocitopatía, GN mesangial, sarcoidosis renal y nefritis intersticial) o como consecuencia de un estado inflamatorio de larga duración (amiloidosis renal AA), o no relacionadas con la patología autoinmune de base (nefropatía diabética, necrosis tubular aguda, lesiones vasculares, GN relacionada con infección o hipertrofia glomerular). Este último grupo incluyó a 23 pacientes

Los pacientes con GN con semilunas (8) tenían una edad media de 57,6 años (33–80). Todas eran mujeres. En su mayoría AR, con una duración media del tratamiento de 12,8 m (3-24m). La mayoría se presentaron con Sd nefrítico, 6 de ellos con fracaso renal agudo o progresivo, y uno con Sd nefrótico. La Cr media al diagnóstico fue de 3,5 mg/dl (0,8 – 10,6). 6 manifestaron HTA y 3 lesiones vasculíticas extrarrenales. En 5 de ellos se administró inmunosupresión adicional aparte de retirar el fármaco.

El grupo de pacientes lupus-like (6) tenía una edad media de 37,8 a (22-50). Cuatro eran mujeres. La duración previa del tratamiento fue de 30 m (3-84). La presentación

clínica fue con ERC en dos, fracaso renal agudo o progresivo en dos y Sd nefrótico en dos. La Cr al diagnóstico fue de 2 mg/dl (0,8-3,7). Todos tenían ANA y anti-DNAs positivos, y tres hipocomplementemia.

El grupo de cinco pacientes con MAT activa tenía una edad media de 45 a (37-62). Cuatro eran AR y 1 EMTC. Todos presentaron fallo renal, y ninguno sd. nefrótico. La MAT se manifestó clínicamente con HTA, anemia, plaquetopenia en 3 pacientes, y esquistocitos en sangre periférica en uno. La cr media al diagnóstico fue de 3,4 mg/dl (1,5-5,1). Dos fueron positivas para Anti-DNAs, 1 Ac antifosfolípido + y 1 antiSCL70 y antiRNP + (MAT secundaria a crisis renal esclerodérmica). Ninguno presentó ANCA +. La mayoría (tres) tenían MAT crónica en la biopsia renal, uno lesiones activas y crónicas y uno lesiones focales. Dos pacientes revelaron trombos intraglomerulares. El manejo de estos pacientes incluyó retirada del fármaco y, en caso de no resolución, el empleo de eculizumab.

Seis pacientes tuvieron simultáneamente dos lesiones renales diferentes, una relacionada con la terapia anti-TNF α , y otra no relacionada, o dos no relacionadas con el tratamiento.

Los pacientes del grupo control (no tratados con AntiTNF α) eran 106, tenían en su mayoría una enfermedad autoinmune, sobre todo AR, EMTC, EII o espondilitis anquilosante (EA). La duración de la enfermedad previa osciló entre 1 y 20 años. La edad en el momento de la biopsia renal varió entre 10 y 89 años, y la proporción hombre-mujer fue 1:2. Los pacientes presentaron disfunción renal (hematuria, proteinuria y/o creatinina elevada), 70% entre 50 y 80 años, 20% entre 10 y 50 años, y el resto mayores de 80 años. Las principales lesiones renales en el grupo control comprendían todos los compartimentos (glomerular, tubulointersticial y vasculares), y estaban potencialmente relacionadas

con enfermedades autoinmunes subyacentes o secundarias a la terapia, junto con con otras lesiones no relacionadas/inespecíficas. Ocho pacientes tuvieron simultáneamente dos tipos de lesiones renales. Dentro de este grupo, identificamos 11 pacientes (10,3%) con GNcr pauciinmune, seis ANCA+, ocho (7,4%) lupus like, tres MAT (uno con hipertensión maligna), diez GN membranosas, diez GN proliferativa mesangial (cinco con depósitos de complejos inmunes policlonales IgG), siete nefropatía IgA dominante, una GN crioglobulinémica y dos GN fibrilares. Además, en seis pacientes se observó podocitopatía (tres enfermedades de cambios mínimos, tres glomeruloesclerosis focal y segmentaria), amiloidosis AA en 11 pacientes, intersticial nefritis (activa y/o crónica) en 11 pacientes, lesión tubular aguda en tres pacientes y tejido intersticial rico en células plasmáticas. También se observó nefritis en un paciente. El resto mostró enfermedad renal no relacionadas con la enfermedad autoinmune.

Al comparar el grupo de pacientes tratados y no tratados vemos que los hallazgos demográficos, como el rango de edad, la proporción entre hombres y mujeres y la duración de la enfermedad autoinmune original son similares, así como la tasa de las distintas presentaciones clínicas, excepto el 25% del grupo control que tiene función renal normal. La ocurrencia de La CrGN pauci-inmune fue del 16,6% (5/8 ANCA+) en el grupo de tratamiento en comparación con el 10,3% (6/11 ANCA+) en el grupo control, mientras que el lupus-like con evidencia serológica fue del 12,5% (LN clase III, IV, V) versus 7,4% (LN clase III, IV, V) en el tratamiento y control respectivamente, siendo ambas lesiones mayores en el grupo de tratamiento. En ambas categorías observamos evidencia de MAT activa, (5/48-11% en el grupo de tratamiento anti-TNF y 3/106-2,5% en el grupo de control), con distintos mecanismos etiopatogénicos, como la crisis

renal esclerodérmica o anticuerpos antifosfolípidos. Sin embargo, en el grupo control se observa un número significativamente mayor de lesiones glomerulares inmunomediadas, tipo amiloidosis AA, y nefritis tubulointersticial, lo que refleja las enfermedades subyacentes.

Comentarios

Los inhibidores anti-TNF- α (anti-TNF) se utilizan para tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas como artritis reumatoide (AR), AR juvenil, artritis psoriásica (PA), espondilitis anquilosante y enfermedad de Crohn. En general se toleran bien, pero ocasionalmente se observan efectos secundarios graves como infecciones, trastornos hematológicos, y aumento del riesgo cardiovascular. También pueden inducir fenómenos autoinmunes, que varían desde simples anomalías serológicas a enfermedades sistémicas sintomáticas graves que afectan a uno o más órganos (lupus, vasculitis, incluida la de pequeño vaso con afectación renal y GN necrotizante con semilunas, sarcoidosis, síndrome antifosfolípido y procesos específicos de órganos como enfermedad pulmonar intersticial, uveítis, neuritis óptica, neuropatías periféricas, esclerosis múltiple, psoriasis y EII). No está claro qué factores desencadenan esta respuesta. Por otro lado, la enfermedad autoinmune original puede complicarse con complicaciones sistémicas secundarias, como amiloidosis, vasculitis y GN IgA, GN membranosas, diversas formas de GN mesangial y proliferativa. Todo ello complica el diagnóstico diferencial de si la lesión es inducida por los tratamientos biológicos, por la enfermedad autoinmune coincidente o es una enfermedad renal no relacionada. En la mayoría de los casos, la suspensión del anti-TNFa y la adición de inmunosupresión se siguieron de buena respuesta.

Una revisión de literatura existente que incluye 16 pacientes tratados con anti-TNF mostró ha-

llazgos similares a los descritos en este estudio, principalmente GN pauciinmune (12 pacientes) y nefritis lúpica (4 pacientes), la mayoría con buena respuesta a la interrupción del tratamiento anti-TNF más inmunosupresión adicional. Se encontraron otras lesiones glomerulares concomitantes (amiloidosis amiloide A [AA], GN mesangial por inmunoglobulina G (IgG), GN membranosas y nefropatía por IgA) en cuatro pacientes. La afectación extrarrenal en estos pacientes incluyó lesión cutánea en tres pacientes, lesión pulmonar en dos pacientes y neuropatía periférica en un paciente.

En este estudio se comparan las lesiones renales en 48 pacientes tratados con anti-TNF con un grupo control más grande de 106 pacientes del mismo período, con enfermedades autoinmunes similares, pero sin tratamiento con ningún agente biológico. La afectación tipo vasculitis o lupus like son ligeramente más frecuentes en el grupo de pacientes tratados con anti-TNF, así como la MAT. En cuanto a las lesiones secundarias a la enfermedad de base (amiloidosis AA, GN proliferativa mesangial, NiG) se observan con más frecuencia en los pacientes del grupo control.

En conclusión, las lesiones renales en algunas enfermedades autoinmunes relacionadas con el tratamiento con anti TNF pueden ser indistinguibles, basándose en el patrón morfológico, de las relacionadas con la propia enfermedad. Sin embargo, la relación temporal de la serología activa, los fenómenos autoinmunes y las lesiones renales con el tratamiento anti-TNFa pueden respaldar dicha asociación. La biopsia renal puede ayudar en la toma de decisiones acerca de la interrupción del tratamiento y el manejo adecuado en estos pacientes.

Las limitaciones de este estudio incluyen su carácter retrospectivo y el pequeño tamaño de muestra. No se dispone de datos clínicos de seguimiento, lo que limita la interpretación de los resultados.

RESULTADOS EN PACIENTES CON VASCULITIS ASOCIADA A ANCA Y ENFERMEDAD RENAL GRAVE EN TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO. UN METANÁLISIS.

Pope V, Sivashanmugathas V, Moodley D, Gunaratnam L, Barra L. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2023; 60:152189.

En pacientes con enfermedad renal grave que terminan en diálisis se desconoce la pauta inmunosupresora adecuada a seguir en las vasculitis ANCA. En este sentido, este grupo estudió las ratios de mortalidad como variable resultado principal, y las recaídas e infecciones como secundarias en este tipo de población en hemodiálisis y diálisis peritoneal mediante un metanálisis de 22 estudios con 952 pacientes y 3600 personas-año de seguimiento. La mortalidad fue de 10.9 personas-año (IC 95% 7-14), la supervivencia acumulada al año de 81% (95% IC 76-86) y a los 5 años de 61% (IC 95% 46-76). La ratio acumulada de infección severa fue de 66 (13-119) y de recaídas de 6.22 (4.6-7.80). El índice de heterogeneidad fue muy levado en todas las variables resultado salvo la supervivencia a 5 años y recaídas. Los autores objetivan mayor mortalidad en esta población en diálisis que en las vasculitis en general, lo cual es lógico dado el factor añadido de la enfermedad renal crónica en cualquier enfermedad. Comparándola con la mortalidad por todas las causas en ERCA, es variable según las poblaciones (parece en EEUU y China es mayor la mortalidad en ERCA en estos pacientes con vasculitis ANCA).

Comentarios

Seguimos con dudas sobre si continuar el tratamiento tanto de inducción como de mantenimiento en pacientes que han comenzado tratamiento renal sustitutivo en el curso de las vasculitis ANCA, so-

bre todo en las limitadas al riñón. La tendencia es a no seguir con el tratamiento de mantenimiento por ser las infecciones significativamente mayores en esta población, siendo la principal causa de muerte, y las recaídas escasas, y así lo manifiestan las recomendaciones de las guías KDIGO, pero con bajo nivel de evidencia dada la ausencia de estudios al respecto. Hay un estudio del grupo francés, MASTER-ANCA (NCT03323476), que está precisamente está en marcha para poder aclarar la terapia en este tipo de población.

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

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

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

Con una media de seguimiento de 96.79±75.83 meses, un 23% de los pacientes fallecieron, siendo la causa más frecuente la infeccio-

sa (23%) seguida de la oncológica (20%) y la cardiovascular (18%), de forma similar a otros estudios. La edad y la función renal fueron variables independientes de muerte, siendo el concepto de presentar o no insuficiencia renal más que el grado de la misma la que condicionaba el evento muerte. La mayoría de los fallecimientos (84%) se produjeron a partir del año, permaneciendo en tercer lugar la causa cardiovascular.

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

Comentarios

Es importante destacar que la hipertensión fue mayor en esta población que la descrita en controles históricos de la población general, y el 84% de los pacientes presentaban afectación renal al debut de la enfermedad, cifra mayor que en otras series, lo cual puede explicar la prevalencia creciente de HTA en estos pacientes. Con respecto a la diabetes, si bien al inicio la prevalencia fue menor que la descrita en la población general, a los 6 meses se duplicaba, lo que hace pensar en la implicación de esteroides en el tratamiento de esta patología.

Aún con las limitaciones metodológicas evidentes de un estudio de estas características, las cifras de las variables que se obtuvieron en este estudio fueron similares a otras pocas cohortes que analizan estos parámetros, con algunas peculiaridades, pero queda patente la prevalencia de los factores de riesgo vascular en esta población y la implicación de la enfermedad cardiovascular como causa de fallecimiento, por lo que se aboga por una mayor implicación en el cuidado de esta patología en estos pacientes.

AVACOPAN EN VASCULITIS ANCA. ¿CUÁNDO Y CÓMO UTILIZARLO?

Turgeon D, Bakowsky V, Baldwin C et al. *Rheumatology*, 2023, 62, 2646–2651

La patogenia de la anafilatoxina C5a en la vasculitis ANCA queda patente por la quimioatracción y activación de neutrófilos, provocando en último lugar inflamación y daño endotelial característico de las vasculitis ANCA. El Avacopan, inhibidor selectivo y competitivo del receptor C5a (C5aR1) en la superficie de los neutrófilos, ha demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de inducción de la vasculitis ANCA en ensayos clínicos controlados fase 2 y 3.

El Grupo multidisciplinar Canadiense de Investigación en Vasculitis (*The Canadian Vasculitis Research Network -CanVasc-*), que comprende reumatólogos, nefrólogos, internistas y pediatras, publica este año un adendum sobre el uso de este fármaco. Treinta y un clínicos analizaron 5 de 234 publicaciones entre Guías de Práctica Clínica, ensayos clínicos controlados (ECC), revisiones sistemáticas-metaanálisis, estudios prospectivos terapéuticos, observacionales y series de casos. Quedaron finalmente 3 ECC con 439 pacientes y 2 series de casos que suman 17 pacientes. Utilizaron el método modificado Delphi, exigiendo un 80% de acuerdo para poder lanzar la recomendación.

Las preguntas que se realizaron fueron en relación a coste-efectividad, escenarios en los que el avacopan estaría preferentemente indicado de no ser coste-efectivo, régimen y desescalada óptimos de corticoterapia, duración óptima del tratamiento con avacopan (¿sirve para mantenimiento también?) y necesidad o no de terapias concomitantes (rituximab/azatioprina), eficacia en insuficiencia renal grave (<15ml/min) y/o hemorragia alveolar que requiera ventilación mecánica, y en

Vasculitis ANCA negativas, leves y en gestación, además de sus beneficios renales sostenidos específicos y la seguridad a largo plazo.

Las recomendaciones que lanzan con grado de fuerza 1B son:

- La adición de avacopan a rituximab o ciclofosfamida puede ser considerada para la inducción de remisión en pacientes diagnosticados (nuevos o recaídas) de GPA o MPA.
- Después del inicio de avacopan, debe considerarse un rápido descenso de corticoterapia para su discontinuación en 4 semanas con una monitorización cercana durante este tiempo.
- La duración de avacopan en inducción puede ser de un año. Sólo existen 7 pacientes en los que se ha administrado durante más de 2 años en series de casos.

Con respecto al resto de cuestiones, no dan recomendaciones por falta de evidencia pero sí comentan:

- Aún no se han publicado artículos sobre coste-efectividad, por lo que los escenarios que elegirían más preferentes para ahorro de esteroides son: diabetes, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, osteoporosis, glaucoma, cataratas, alteraciones neuropsiquiátricas y susceptibilidad a infecciones severas o recurrentes. También pacientes con afectación renal refractaria a tratamientos previos.
- Tampoco se conoce si puede modificar la terapia de mantenimiento hasta ahora realizada. La que ofrecen es la del protocolo del ADVOCATE (azatioprina tras ciclofosfamida y no dar rituximab en el primer año al menos) o lo que se lleva realizando previamente al uso de avacopan (rituximab seriados).
- No se conoce el uso de avacopan en pacientes con aclaramiento de creatinina < 15ml/

min y/o hemorragia alveolar que requiera ventilación mecánica, por lo que recomiendan usar con precaución en estos casos. Aunque en series de casos parece mejorar los resultados renales a más largo plazo, aún no se han publicado datos definitivos al respecto.

Con fecha del 1 de este mes de septiembre salió el IPT español (https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-149-Tavneos-avacopan.pdf?mc_phishing_protection_id=28632-cjoufu5se2ipmgj48ip0). De forma similar a la publicación canadiense, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica graves y activas. No se recomienda en pacientes con soporte ventilatorio invasivo, con TFGe <15 mL/min/1,73 m², que necesiten diálisis o recambio plasmático, con insuficiencia hepática grave embarazo, mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos y pacientes con tuberculosis, hepatitis B, hepatitis C o VIH. Además de los efectos adversos (infecciones, trastornos gastrointestinales, alteraciones en la función hepática y recuento leucocitario), se deberá parar el tratamiento en pacientes en los que no se consiga la reducción de glucocorticoides a 5 mg en 4-5 meses y si se produjera una recaída renal (25% de aclaramiento de creatinina)

El precio “teórico” del fármaco es 6986 euros mensuales. En un poster publicado en el congreso anual de la Sociedad Internacional de Farmacoeconomía en este año, confirman que avacopan es una opción terapéutica coste-efectiva en España (https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2022/final-cost-utility-analysis-spaincsl-vifor.pdf?sfvrsn=3db6f6b1_0).

SARCOIDOSIS



Carlos Romero

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

¿CUÁL ES LA DOSIS APROPIADA PARA EL TRATAMIENTO DE LA SARCOIDOSIS)

Dhooria S, Sehgal IS, Agarwal R, et al. *European Respiratory Journal* 2023 62: 2300198; DOI: 10.1183/13993003.00198-2023.

Las últimas recomendaciones para el tratamiento de la sarcoidosis sintomática son 20 a 40 mg. Este ensayo, realizado en el norte de la India, intenta responder a cuál es la dosis óptima. Para ello se realiza un ensayo en un solo centro, abierto, aleatorizado de dos grupos paralelos, con dosis bajas de prednisolona (20mg) o dosis altas (40 mg), con desescalado a partir de las 4 semanas hasta la suspensión del tratamiento en 6 meses. Se incluye a pacientes con sarcoidosis confirmada por biopsia, en su mayoría con afectación pulmonar, con presencia de síntomas o alteraciones en las pruebas funcionales que aconsejen tratamiento. Se excluyeron a pacientes con afectación grave, necesidad de dosis más altas y si recibieron tratamiento con esteroides durante más de 3 semanas en los dos años anteriores. El objetivo primario del tratamiento fue la disminución en fallo en el tratamiento o recurrencia durante el seguimiento (hasta 18 meses) y como objetivos secundarios el tiempo hasta la recurrencia, cambios en la capacidad vital forzada (CVF), calidad de vida y efectos adversos.

Entre septiembre de 2017 y abril de 2021 se evaluaron 210 pacientes excluyendo 124, principalmente por afectación leve sin indicación de tratamiento, o enfermedad crítica (en 10 pacientes). De los 86 incluidos en el estudio se asignó 43 personas a cada grupo, con edad media de 44 años, 51% mujeres, con predominio de afectación pulmonar en el 95%, con un alto porcentaje de adherencia al tratamiento.

Presentaron recaída o fracaso al tratamiento en 20 (46,5%) en el grupo de dosis altas, y 19 (44,2%) en el grupo de dosis bajas, sin diferencias significativas. El tiempo medio hasta la recaída o el fracaso del tratamiento fue similar en los grupos de estudio (dosis alta 307 días, dosis baja 269 días; $p=0,27$). Todos los sujetos con recaída presentaron un aumento de los síntomas; 30 (78,9%) presentaron empeoramiento en la radiografía de tórax; 28 (73,7%) un empeoramiento de la espirometría. En dos sujetos, la recaída se produjo en una localización extrapulmonar (ambos sujetos pertenecían al grupo de dosis bajas y presentaron afectación articular). La mayoría (71,0%) de los sujetos con recaída fueron tratados con una combinación de prednisolona y otro agente inmunosupresor, con mayor frecuencia metotrexato. La duración media del tratamiento tras la recaída hasta la visita de los 18 meses fue de 259 ± 107 días.

La incidencia de fracaso terapéutico fue baja en ambos grupos, algo menor en el de dosis más bajas (9%) que el de dosis más altas (14%) sin diferencia estadística significativa. En 93% de los sujetos del grupo de dosis altas y el 90,7% del grupo de dosis bajas presentaron resolución, mejoría o estabilización de la enfermedad a los 18 meses. Los aumentos medios de la CVF y la CVF % a 6 y 18 meses no fueron diferentes entre los grupos de estudio. Entre los sujetos con espirometría anormal, el cambio medio en la CVF a 6 meses fue similar ($0,30\pm 0,33$ L en el grupo de dosis alta y $0,20\pm 0,28$ L en el grupo de dosis baja, $p=0,22$). La dosis acumulada en el grupo de dosis altas fue 4,4 gramos y 3,6 gramos en el grupo de dosis bajas (diferencia media de 846 mg) al cabo de 18 meses. La respuesta radiológica en TC de tórax a 6 meses también fue similar. Las manifestaciones extrapulmonares respondieron al tratamiento en todos los sujetos. Tampoco hubo diferencias en la puntuación en los test de calidad de vida (SHQ) y cuestionarios de fatiga (FAS).

Comentarios

En este estudio, con sus limitaciones, principalmente por el número de participantes, viene a reforzar que una dosis más reducida podría ser igualmente eficaz que dosis más altas. El número de recaídas fue alto en ambos grupos, relacionado con la suspensión por

protocolo del estudio, cuando en la práctica clínica se suele ampliar el periodo de tratamiento con dosis bajas, inferior a 10 mg. Aunque la tasa de efectos adversos fue alta (95%) y similar en ambos grupos, numéricamente mayor en el grupo de 40 mg. Está relacionado con una dosis acumulada alta, dado que el desescalado fue lento en ambos grupos. Sería interesante conocer que hubiera ocurrido al incluir una tercera o cuarta rama terapéutica con el uso de metotrexato u otro fármaco ahorrador de esteroides, empleando dosis similar de esteroides con una desescalado más rápido y menor dosis acumulada, como habitualmente empleamos en nuestra práctica clínica.

ANTI-TNF-ALFA PARA LA SARCOIDOSIS CARDIACA, MÁS ARGUMENTOS PARA PERDERLE EL MIEDO

Churchill R, Sykora D, Castrichini M, et al. *Am J Cardiol.* 2023 Oct 15;205:20-27. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.07.139. Epub 2023 Aug 12

Los inhibidores del TNF- α (antiTNF- α) han demostrado eficacia para el control de diferentes manifestaciones de la sarcoidosis permitiendo reducir la exposición a glucocorticoides. A pesar de la reticencia en el uso de antiTNF- α por miedo al empeoramiento en la insuficiencia cardíaca, diferentes de estudios de casos y controles muestran que pueden ser una alternativa segura y eficaz en sarcoidosis cardíaca (SC). Este estudio retrospectivo evalúa la eficacia de los anti-antiTNF- α , adalimumab o infliximab, en pacientes con sarcoidosis cardíaca basados en diagnóstico por tomografía por emisión de positrones con F-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET).

Se consultó una base de datos de la Clínica Mayo para pacientes con diagnóstico de presunción de

sarcoidosis cardíaca (SC), sin necesidad de comprobación histológica, tratados con inhibidores del TNF- α entre 2016 y 2021. Los objetivos del estudio incluyeron (1) cambio en la dosis media de prednisona, (2) mejoría en FDG-PET y (3) hospitalizaciones no planificadas, uso de tratamiento para insuficiencia cardíaca avanzada o muerte.

Se obtuvieron 31 pacientes con SC tratados con antiTNF- α . En 20 pacientes presentaron afectación extracardiaca (65%) confirmada histológicamente. Los síntomas de presentación más frecuentes fueron disnea (55%), palpitaciones (41%) y fatiga (29%). Las alteraciones electrofisiológicas más frecuentes fueron extrasistolia ventricular precoz (42%), bloqueo auriculoventricular (AV) de tercer grado (41%) y taquicardia ventricular no sostenida (41%). De los 13 pacientes con bloqueo AV de tercer grado, 5 (38%) requirieron marcapasos bicameral permanente, 5 (38%) un desfibrilador intracardiaco implantable (DAI) y 3 (24%) un marcapasos de resincronización cardíaca.

Previo al tratamiento con antiTNF- α ; 21 pacientes (68%) recibían tratamiento con prednisona, 18 (58%) con ahorradores de esteroides, 3 (10%) 2 fármacos ahorradores de esteroides y 2 (6%) con otro tipo de inmunosupresor. El tiempo medio desde el diagnóstico de SC hasta el inicio de antiTNF- α fue de 18 meses. De los 31 pacientes con SC tratados con antiTNF- α , se empleó infliximab en 13 pacientes, 15 adalimumab y 3 adalimumab seguidos de infliximab (debido a intolerancia o efectos adversos con adalimumab). La media de duración del tratamiento con antiTNF- α fue de 14 meses.

Como resultados, la dosis media de prednisona disminuyó entre la PET anterior al antiTNF- α y el control posterior al tratamiento de 18,6 a 7,7 mg de media. Se observó un descenso significativo de

los segmentos que mostraban captación de FDG (segmentos medios = 4,2 frente a 3,1), y una disminución en los valores medios de captación miocárdica (SUVmax) (4,4 vs 3,1). En los 36 meses siguientes al inicio del antiTNF- α , 4 pacientes (13%) experimentaron una hospitalización cardiovascular no planificada (mediana de tiempo hasta la hospitalización = 12,1 meses). Se observó una tendencia a la mejora de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) entre la PET previa y la PET realizada al final del estudio aunque sin diferencia estadísticamente significativa. Sólo 1 paciente presentó una FEVI <30% tras el tratamiento con inhibidores del TNF- α , mientras que en todos los demás pacientes la FEVI se mantuvo estable o mejoró. Como conclusión, en pacientes con SC, el tratamiento con antiTNF- α se asocia a un menor uso de glucocorticoides, una disminución numérica de la captación cardíaca de FDG y una morbilidad cardíaca mínima. Solo un paciente falleció en este estudio por Covid-19, aunque había suspendido el tratamiento con antiTNF- α 16 meses antes.

Comentarios

Este estudio presenta las limitaciones de ser observacional sin la presencia de un grupo control, ausencia de estandarización del tiempo entre las exploraciones por PET y ecocardiograma o un número reducido de pacientes. Pero viene a reforzar lo recogido con otras dos series recientes de pacientes con SC tratados con antiTNF- α , de 38 y 20 pacientes, en la que encontraron una disminución en la captación por PET, reducción de la dosis de glucocorticoides sin empeoramiento en la fracción de eyección por ecocardiograma. Este estudio empleó a diferencia de los anteriores mayoritariamente adalimumab respecto a los estudios anteriores, con la ventaja de su administración.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS



Juan González Moreno
Inés Losada López

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

CARACTERÍSTICAS Y CURSO CLÍNICO DE 174 PACIENTES CON AMILOIDOSIS AA EN TURQUÍA

Bektas et al. *Rheumatology* (Oxford).
2023 Sep 20;kead465.

La amiloidosis secundaria, o AA, se debe al depósito de la proteína amiloide sérica (SAA) en diferentes órganos, y ha sido asociada con enfermedades inflamatorias crónicas como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante o enfermedades autoinflamatorias, siendo la más frecuente la fiebre mediterránea familiar (FMF). En la FMF, la frecuencia de amiloidosis AA era del 20-30%, si bien el uso de colchicina ha bajado significativamente dicho porcentaje. En este trabajo, los investigadores quieren describir los casos de amiloidosis AA en pacientes con enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias.

En total se incluyeron 174 pacientes. La primera causa de ami-

loidosis AA fue la FMF (78.7%), seguida de casos idiopáticos (7.5%) y espondilitis anquilosante (4.6%). Los pacientes con FMF eran más jóvenes y con más años de enfermedad que los pacientes con amiloidosis AA sin FMF.

Existía amiloidosis renal en el 93.3% de los pacientes, gastrointestinal en 22.5%, cardíaca en 20.2% y de médula ósea en 4%. En un 34.3%, el diagnóstico de amiloidosis AA fue ya con enfermedad renal terminal.

Entre las variantes patogénicas de FMF la más frecuente fue la M694V (91%), la mayoría (74.1%) homocigotos. Los pacientes homocigotos o heterocigotos compuestos presentaban un cuadro clínico más grave y precoz.

Los pacientes con amiloidosis AA por FMF seguían el tratamiento con colchicina (94.5%), si bien el 68.4% añadían un tratamiento biológico, principalmente anti IL1 (86.6%). Con el tratamiento mejoraban los niveles de PCR y protei-

nuria, si bien el filtrado glomerular seguía descendiendo, presentando aproximadamente la mitad de los pacientes progresión a enfermedad renal terminal. En general, un 31% de los pacientes respondieron al tratamiento de forma completa, 4% de forma parcial, 23.6% se estabilizaron y 38.5% progresaron.

La mortalidad fue del 14.4%, y los principales factores asociados a ésta fueron la afectación cardíaca y gastrointestinal y el desarrollo de enfermedad renal terminal.

Comentarios

Como conclusión, cabe destacar que la amiloidosis AA, aunque relativamente infrecuente, debe considerarse en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, especialmente en las de difícil control, y su reconocimiento debe ser precoz por el mal pronóstico asociado a la misma a pesar del tratamiento. La FMF es la causa más frecuente.

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!



AULA UGR/OTSUKA: EDUCACIÓN SANITARIA EN NEFRITIS LÚPICA

Moderación:

- **M^a Dolores Suárez Ortega:** Presidenta AUGRA
- **José Luis Callejas Rubio:** UEAS. Hospital San Cecilio. Granada

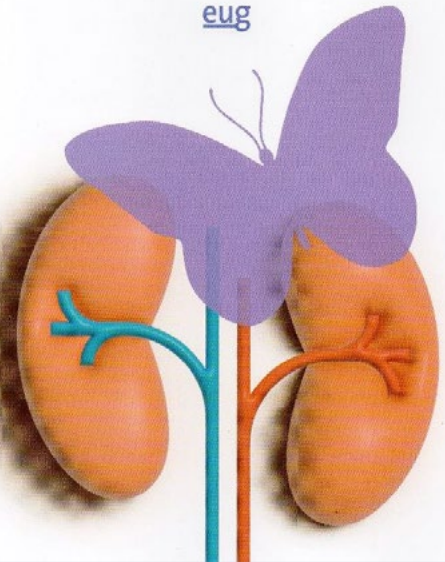
Ponencias:

- Presentación del AULA UGR/OTSUKA: Educación Sanitaria en Nefritis Lúpica**
 - Norberto Ortego Centeno. Director del AULA
 - Pere Blancher Parcerisa. Director del Departamento de Acceso al mercado de Otsuka
- Paciente informado, paciente empoderado.** Silvia Pérez Ortega. Presidenta FELUPUS
- Nefritis lúpica. Una espina en el camino del Lupus.** Adoración Martín Gómez. Servicio de Nefrología. Hospital de Poniente. El Ejido. Almería.
- ChatGPT. La Inteligencia Artificial cómo herramienta en la formación de enfermos.** Enrique de Ramón Garrido. AADEA.
- Guía para pacientes con Nefritis Lúpica. Aspectos generales.** Norberto Ortego Centeno. Departamento de Medicina.

Norberto Ortego Centeno / Adoración Martín Gómez
Enrique de Ramón Garrido (eds.)

Guía para pacientes con nefritis lúpica: ASPECTOS GENERALES

eug



ÍNDICE DE AUTORES

- José Luis Callejas Rubio**
Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada
- María del Mar Castilla Castellanos**
Servicio de Nefrología. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.
- María Correa Rodríguez**
Departamento de Enfermería. Universidad de Granada.
- Marta García Morales**
Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada
- Javier de la Hera Fernández**
Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada
- Adoración Martín Gómez**
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Poniente. El Ejido. Almería
- Antonio Navas Parejo**
Servicio de Nefrología. Sociedades Andaluza y Española de Nefrología.
- Norberto Ortego Centeno**
Departamento de Medicina. Universidad de Granada.
- Enrique de Ramón Garrido**
Médico especialista en Medicina Interna. Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes (AADEA).
- Raquel Ríos Fernández**
Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada

23 de OCTUBRE de 2023; 17 h

**SALÓN DE GRADOS B. FACULTAD DE MEDICINA
ENTRADA LIBRE. ACCESO POR INTERNET:**

<https://oficinavirtual.ugr.es/redes/SOR/SALVEUGR/accesosala.jsp?IDSALA=22975854>

- Contraseña de la reunión: 963674



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:

Dr. De Ramón

Curso para Residentes 2023

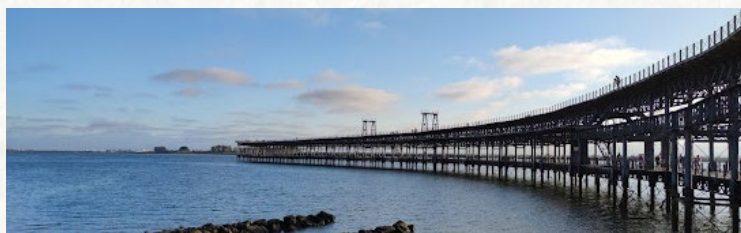
"Actividad clínica e inteligencia artificial"



Málaga, 15 y 16 de diciembre de 2023

Drs. Borrachero/ Martín Suarez

XII Congreso de la AADEA



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

Os esperamos.

Ignacio Martín, Presidente AADEA

Más información e inscripciones en aadea.es

ESTE NÚMERO DE CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD
HA CONTADO CON LA COLABORACIÓN DE:



A efectos de transparencia, le informamos que GSK ha patrocinado la presente revista. Su contenido refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de los autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de GSK". GSK recomienda siempre la utilización de sus productos de acuerdo con la ficha técnica aprobada por las autoridades sanitarias.