

AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Autoinmunes



REVISIONES

Aféresis Terapéutica en Enfermedades Autoinmunes. Nuevas guías 2019.

Anticoncepción y Técnicas de Reproducción Asistida en las Enfermedades Autoinmunes.

Presentación

Vigesimooctavo número de la revista "Cuadernos de Autoinmunidad".

Literatura Comentada

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

- 3 Presentación**
Norberto Ortego Centeno
- REVISIÓN**
- 4 Aféresis Terapéutica en Enfermedades Autoinmunes. Nuevas guías 2019**
Adoración Martín Gómez
Francisco Roca Oporto
- 14 Anticocepción y Técnicas de Reproducción Asistida en Enfermedades Autoinmunes**
Milagros Cruz Martínez
Isabel Rodríguez García
- LITERATURA COMENTADA**
- 24 Lupus Eritematoso Sistémico**
María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido
- 26 Artritis Reumatoide**
Manuel Tenorio Martín
- 28 Síndrome Antifosfolípido**
José Luis Rodríguez García
- 30 Esclerodermia**
Norberto Ortego Centeno
Raquel Ríos Fernández
- 33 Vasculitis**
José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera
- 36 Oftalmología**
Encarnación Jiménez Rodríguez
Paloma Rivera de Zea
- 37 Dermatología**
Ricardo Ruiz Villaverde
Daniel Sánchez Cano
- 39 Síndrome de Sjögren**
José Antonio Vargas Hitos
Mónica Zamora Pasadas
Nuria Navarrete Navarrete
José Mario Sabio Sánchez
- 40 Nefrología**
Ana Ávila Bernabeu
Adoración Martín Gómez
- 42 Sarcoidosis**
Carlos Romero
- 45 Inmunología**
Francisco Javier Muñoz Vico
- 47 Hipertensión Pulmonar**
Francisco Javier García Hernández
Julio Sánchez Román
- 49 Enfermedades Autoinmunes en el Embarazo**
Milagros Cruz Martínez
- 51 Pediatría**
Marisol Camacho Lovillo
María José Lirola Cruz
- 53 Miopatías Inflamatorias**
Francisco Javier García Hernández
Julio Sánchez Román
- 50 Enfermedades Autoinflamatorias**
Inés Losada López
Juan González Moreno
- 55 Digestivo**
María del Pilar Martínez Tirado
Adelina García Robles

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

Coordinador: Norberto Ortego Centeno

Colaboradores: Ana Ávila Bernabeu, María del Mar Ayala Gutiérrez, Ana Celia Barnosi Marín, José Luis Callejas Rubio, María Jesús Castillo Palma, Enrique de Ramón Garrido, Francisco Javier García Hernández, Adelina García Robles, Rocío González León, María del Pilar Martínez Tirado, Manuela Moreno Higuera, Francisco Javier Muñoz Vico, Nuria Navarrete Navarrete, Norberto Ortego Centeno, Raquel Ríos Fernández, Paloma Rivera de Zea, Francisco Roca Oporto, Isabel Rodríguez García, José Luis Rodríguez García, Carlos Romero, Ricardo Ruiz Villaverde, José Mario Sabio Sánchez, Daniel Sánchez Cano, Julio Sánchez Román, Manuel Tenorio Martín, José Antonio Vargas Hitos y Mónica Zamora Pasadas.

CUADERNOS DE
AUTOINMUNIDAD

Año 12, Volumen 3. Diciembre de 2019



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

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

CUADERNOS DE **AUTOINMUNIDAD**

VIGESIMOCTAVO NÚMERO

Queridos amigos,

Terminamos 2019 con un nuevo número de Cuadernos, el 29. En el presente número hemos incluido dos artículos de fondo de gran interés: el primero es una actualización de la aféresis terapéutica en enfermedades autoinmunes, escrita por la Dra. M^a Adoración Martín Gómez y el Dr. Francisco Roca Oporto, pertenecientes a la Unidad de Nefrología del Hospital de Ponente de El Ejido (Almería). La aféresis terapéutica es una técnica que mantiene una indudable utilidad en algunas patologías y en otras ha ido perdiendo protagonismo a medida que han ido incorporándose nuevos fármacos, especialmente los biológicos, al panorama terapéutico de las enfermedades autoinmunes. La presente revisión nos hace una excelente puesta al día.

El otro artículo de fondo está dedicado a la anticoncepción y técnicas de reproducción asistida en enfermedades autoinmunes, escrito por las Dras. Milagros Cruz Martínez e Isabel Rodríguez García, del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico San Cecilio de Granada y dedicado a la anticoncepción y técnicas de reproducción asistida en mujeres con enfermedades autoinmunes. Un tema de gran interés, siempre en revisión y que creo que han conseguido actualizar de forma brillante.

Contamos, como siempre, con las magníficas revisiones de los colaboradores de Cuadernos a los que siempre hay que agradecer su trabajo y que consiguen hacer una revista siempre interesante.

Aprovechamos para deseáros unas Felices Fiestas y un Próspero 2020.



Norberto Ortego Centeno
Coordinador de "Cuadernos de Autoinmunidad"



María Adoración Martín Gómez
Francisco Roca Oporto

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

AFÉRESIS TERAPÉUTICA EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES. NUEVAS GUÍAS 2019.

DEFINICIÓN

La aféresis (del griego “ferein”: separar, extraer, quitar) es una técnica de depuración extracorpórea en la que se extraen y eliminan componentes patógenos de una enfermedad esto es, autoanticuerpos, inmunocomplejos, citoquinas...con el fin de lograr mejoría de la enfermedad o de sus manifestaciones clínicas.

El paso a literatura científica fue en 1982, cuando se creó la American Society of Apheresis (ASFA), y la edición de la revista The Journal of Clinical Apheresis. En 1985 por primera vez, la Sociedad Americana trazó las primeras pautas para definir las indicaciones de plasmaféresis, clasificándolas en categorías, que se actualizarían en años posteriores. Más tarde se crearía The International Society for Apheresis y su revista Therapeutic Apheresis.

UN POCO DE HISTORIA

Desde muy antiguo el hombre ha pretendido eliminar del torrente sanguíneo “malos humores” o toxinas, que se creían causantes de determinadas enfermedades. Hablamos de la sangría como la primera aféresis terapéutica (AT) de la historia, método muy popular durante más de 2.500 años, siendo “El Calendario de Sangrías” el segundo texto médico de la imprenta de Gutenberg en el año 1462. El término fue acuñado por primera vez en 1914 en la Universidad John Hopkins (Baltimore), por John Jacob Abel et al., demostrando la eficacia de la aféresis en modelos animales para mejorar los síntomas urémicos provocados por nefrectomía bilateral. Posteriormente, durante la II Guerra Mundial se aplicó la técnica para obtener plasma de donantes voluntarios. En 1950, el Dr. Edwin Cohn (Escuela Medicina Harvard) diseñó la centrífuga de campana para eliminar síntomas de hiperviscosidad en las gammopatías monoclonales y desde 1959 se aplica en la púrpura trombótica trombocitopénica, logrando disminuir su mortalidad en un 80%. En la década de los 70 se consolida la técnica con el desarrollo de membranas separadoras de plasma de flujo continuo, más eficaces y simples. Es en esta época cuando se impulsa la aféresis en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes (EAI).

INTRODUCCIÓN A LA TÉCNICA

¹Bajo el nombre de Aféresis Terapéutica (AT) se reúnen las distintas técnicas extracorpóreas que separan los diferentes componentes de la sangre con/sin recambio plasmático. En inglés, el término Plasmaféresis (PF) se usa para simplemente remover un porcentaje plasma de la sangre (<15%) sin sustitución; cuando se sustituye dicho plasma por coloides o plasma fresco congelado (para mantener la volemia y/o reponer los factores de coagulación perdidos) se denomina Intercambio Plasmático (IP). Figura 1.

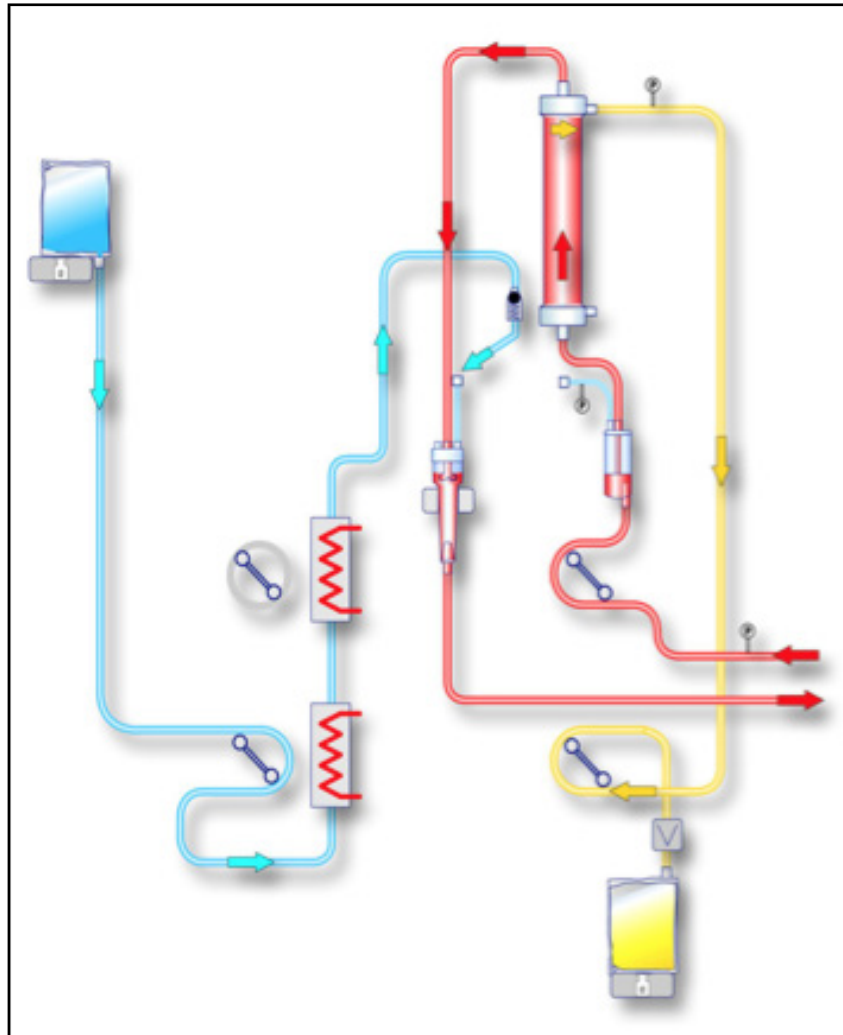
La sustancia a extraer debe ser tóxica de forma aguda, de un peso molecular elevado que no pueda eliminarse por otras terapias convencionales, de distribución principalmente intravascular y vida media prolongada para que después de su extracción tarde tiempo en regenerarse. Hoy día, con la creación de anticuerpos monoclonales eficaces y con apenas efectos secundarios, ha descendido considerablemente el uso de esta técnica.

La reposición plasmática depende de la enfermedad a tratar, realizándose con albúmina al 5% (suficiente para mantener la presión oncótica) +/- plasma fresco congelado dependiendo de cada patología.

Dada la agresividad de determinadas patologías y la fragilidad de los pacientes que se someten a esta técnica, las complicaciones descritas de la AT pueden presentarse hasta en la mitad de los pacientes pero la inmensa mayoría (90-95%) son de carácter leve, siendo excepcional la mortalidad asociada. Además, la mejora del control volumétrico y la anticoagulación en las dos

últimas décadas, el porcentaje de complicaciones ha descendido considerablemente. Las más frecuentes son las asociadas al acceso vascular (hematomas, infecciones, trombosis) y a la propia técnica (hipotensión, alteraciones electrolíticas y vitamínicas); son menos las derivadas de la propia terapia (infecciones, trombocitopenia, alteración de la coagulación...).

Figura 1.



INDICACIONES DE LA AFÉRESIS EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

La AT modula la respuesta inmune humoral sin apenas afectar directamente a la celular (aunque se están descubriendo propiedades también en este sentido), regula el estado inflamatorio y disminuye rápidamente los componentes responsables de la enfermedad. Se ha usado en más de 100 patologías distintas y en otras 40 se ha

sugerido un efecto beneficioso. Se considera una alternativa terapéutica de determinadas enfermedades donde el tratamiento convencional no ha obtenido la respuesta deseada o no puede ser empleado (ej: gestación, infancia temprana, infección activa...); realmente sólo se considera el tratamiento de elección en unas pocas enfermedades.

Las EAI presentan un amplio rango de sintomatología y afectación de diversos órganos. La producción de anticuerpos es uno de sus mecanismos patogénicos. Por este motivo la aplicación de la PF en este tipo de patologías puede resultar muy beneficiosa.

La emergencia o urgencia de la realización de la AT se detalla por autores del grupo de trabajo de la ASFA en una reciente publicación ³.

La AABB (American Association of Blood Banks) y la ASFA (American Society for Apheresis) han creado las "Guías para el uso de la AT", clasificadas en 4 cate-

gorías y 2 Grados de Recomendación (GR) con subgrados ABC dependiendo de la eficacia y evidencia científica demostrada ^{1,4}. En el trimestre pasado se publicó la actualización de las Guías de la ASFA ⁵. Tabla 1.

Basándonos en la evidencia científica actual, describimos las indicaciones en diferentes EAI.

Tabla 1. Resumen Recomendaciones ASFA (Asociación Americana de Aféresis).

ENFERMEDAD	CATEGORÍA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
Lupus Eritematoso Sistémico	II	2C
Síndrome Antifosfolípido	II	2C
Síndrome de Raynaud	CENP-B (si título bajo o no claro)	EscS
Vasculitis ANCA	I (IRRP Creat \geq 5,7mg/dl ó Diálisis)	1A
	III (IRRP creat < 5.7mg/dl)	2C
	III Hemorragia alveolar	1C
	III EGPA	2C
Síndrome Good-Pasteur	I (IRRP no diálisis)	1B
	II (Hemorragia alveolar)	1C
	III (Diálisis)	2B
Crioglobulinemia	II	2A
Artritis Reumatoide*	- / II	-/2A
Uveítis Autoinmune	-	
Bloqueo Cardíaco anti-Ro	-	
Miastenia Gravis	I (aguda)	1B
	II (crónica)	2B
Sd.Guillen-Barré	I	1A
Esclerosis Múltiple	II (Remisión-Recidiva)	1A
	III (Progresivas)	2B
Neuromielitis Óptica/Enf.Devic	II (Inducción)	1B (Inducción)
	II (Mantenimiento)	2C (Mantenimiento)
Enfermedad Inflamatoria Intestinal	III	2C
SHU asociado a Infección	III	2C
SHU medidado Complemento	I (Factor H), III (Complemento)	2C
SHU/MAT secundaria a EAI	-	-
Púrpura Trombótica Trombocitopénica	I	1A
Púrpura Trombocitopénica Idiopática	-	-
Anemia Hemolítica Autoinmune	II	2C
Esclerodermia	III	2C
Pénfigo Vulgar	-	-

SHU: Síndrome Hemolítico Urémico. EAI: Enfermedades Autoinmunes. IRRP: insuficiencia renal rápidamente progresiva. EGPA: Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis. * No recomendaciones en la actualización de 2019 ASFA, sí en previas o por otros autores (F.Anaya, Manual de Aféresis 2012, Bibliografía 1)

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

*Grado de Recomendación 2C Categoría II para Complicaciones Graves**

Aunque el LES es la enfermedad con una inmunopatogenia extensa (autoanticuerpos circulantes, inmunocomplejos, complemento, citocinas...), la indicación de la AT es menos clara que otras EAI. Se ha usado en pacientes graves con afectación neuropsiquiátrica, hemorragia alveolar difusa, citopenias refractarias y asociado a SAF catastrófico, microangiopatía trombótica o crioglobulinemia⁶⁻⁷, en combinación o en el periodo ventana en el que se espera el efecto de la terapia inmunosupresora⁸, publicados la mayoría en series de casos y escasos y antiguos ECA (7/9 antes de la era del 2000), en total más de 500 pacientes.

Para las nuevas guías se planteó sustituir la definición de "Lupus Grave" basado en el SLEDAI por las manifestaciones específicas arriba citadas (*) de forma multidisciplinar⁹. En un estudio retrospectivo taiwanés publicado recientemente con 374 pacientes lúpicos de estas características, el intercambio plasmático (IP) es un factor predictor de supervivencia pero no la PF¹⁰.

En nefritis, no parece mejorar los resultados previos de eficacia y sí empeorar las infecciones. Un ECA de 96 pacientes en 1992 no mostró diferencias en eficacia ni eventos secundarios al compararlos con Ciclofosfamida oral y Prednisona¹¹. En una reciente revisión sobre nefritis graves refractarias o con contraindicaciones a la IS clásica, la inmunoadsorción sí es más aceptada pero no hay evidencias certeras¹².

SAF CATASTRÓFICO

Grado de Recomendación 2C, Categoría II.

Aunque de elevada mortalidad (>50%), el cSAF se presenta en menos del 1% de los pacientes con SAF, por lo que no existen ensayos controlados que lleven a recomendaciones firmes sobre su manejo. En su completa fisiopatogenia, participa la activación de citocinas, TNF- α y el complemento, y, en más del 80% de los casos existen los anticuerpos anticoagulante lúpico y anticardiolipina IgG, además de anti-Beta2 Glicoproteína, lo que justificaría el uso de la AT además de por la adición de plasma fresco como contenedor de anticoagulantes naturales. En aquellos casos graves (SAF catastrófico), con microangiopatía trombótica (se ha descrito en >20%) o en gestantes (con IGIV)¹³, la AT pasa a ser, sin demora, la primera opción, añadida a la combinación de terapia anticoagulante e inmunosupresora con corticoides + IGIV +/- ciclofosfamida/rituximab/eculizumab¹⁴.

SÍNDROME DE RAYNAUD

Apenas existen estudios de series de casos (n=23 en 1978 y 1991)¹⁵⁻¹⁶ y un antiguo ECC¹⁷ con 9 pacientes en el brazo de la AT en pacientes con Raynaud refractario, en los que los resultados sí fueron muy satisfactorios, pero no se reconoce en la ASFA por este escaso grado de evidencia.

VASCULITIS ANCA +

Las guías actuales diferencian MPA, GPA y VLR de EGPA. Para las tres primeras, establecen Grado de Recomendación 1A, Categoría I para la insuficiencia renal rápidamente progresiva (IRRP) creat \geq 5.7mg/dl o en Diálisis, 2C Categoría III para las IRRP creat<5.7mg/dl, y 1C categoría I para la Hemorragia alveolar. Para la EGPA, GR 2C y categoría III.

La retirada de la circulación de los ANCA fue la primera justificación para la realización de plasmaféresis, a lo que se añaden descubrimientos recientes de la implicación del complemento¹⁸.

La indicación clásica de la AT en vasculitis ANCA con afectación renal grave se afianzó en el estudio MEPEX del grupo EUVAS (2007, n=137), en el que se demostró superioridad de la plasmaféresis a los pulsos de corticoides en la recuperación renal a corto plazo (3-12m) pero sin beneficio en la supervivencia a largo plazo (4 años). Los pacientes incluidos estaban en tratamiento con ciclofosfamida y corticoides orales, y presentaban una creatinina media de 8,31mg/dl (70% en Diálisis) y unos índices anatomopatológicos de gran agudeza y leve cronicidad, pero se excluyeron los pacientes con hemorragia alveolar¹⁹⁻²⁰.

Dada la menor evidencia de la AT en casos de afectación pulmonar pero por la gravedad de la misma, las recomendaciones se extrapolaban del Sd.Good-Pasteur. En las nuevas guías, se ha incluido un estudio retrospectivo de 249 pacientes en tratamiento con corticoterapia intravenosa y un 50% tratamiento inmunosupresor, en el que con un "propensity score" muestran beneficios de la AT en todas las causas de mortalidad intrahospitalaria²¹.

La llegada de los resultados parciales del estudio PEXIVAS ha revolucionado el pensamiento en este sentido, ya que no ha demostrado beneficio de añadir AT al ya tratamiento con CF/RTX y pulsos de esteroides para reducir los eventos muerte o ERCT en un seguimiento de 6 años, aunque en el primer año pudiera atisbarse una mejoría transitoria. La fuerza del estudio es elevada por una población de 704 pacientes con GPA o MPA, afectación renal moderada (creatinina media 3,7mg/dl, 29% 5,6mg/dl, 20% diálisis) y/o hemorragia alveolar (27%, grave 8%). Tampoco ha demostrado eficacia

en el análisis de los subgrupos (PR-3 vs MPO, Hemorragia alveolar no/leve/severa, Creatinina mayor vs menor de 5.6mg/dl y CF vs RTX), a tener en cuenta que en la publicación de las Guías 2019 no estaba aún revelado este análisis de los subgrupos.

Estos hallazgos del PEXIVAS no contradicen los de MEPEX ya que son brazos de tratamiento y poblaciones diferentes: MEPEX compara AT vs. pulsos de corticoides en un tratamiento estándar con CF, y PEXIVAS compara añadir o no la AT al tratamiento estándar con CF/RTX en el que ya se incluye la pulsoterapia corticoidea; en MEPEX se excluye la afectación pulmonar y la renal es mucho más grave con elevado índice de agudeza y poca cronicidad, no disponiendo aún de los datos histopatológicos del PEXIVAS.

Con todo ello, las guías ASFA 2019 se han publicado sin conocer toda la luz que el PEXIVAS pueda arrojar, y en la práctica clínica aún estamos siguiendo recomendaciones previas aunque con menos convencimiento, ya que estos resultados preliminares parecen convencer de que en un futuro no muy lejano puede que la PF quede sólo para los casos graves con fisiopatología mixta ANCA+antiMBG¹⁸.

SÍNDROME DE GOODPASTURE (ENFERMEDAD ANTI-MEMBRANA BASAL GLOMERULAR; ANTI-MBG)

Grado recomendación ASFA 2019: 1B (no diálisis), 1C (hemorragia alveolar) y 2B (diálisis). Categoría I, I y III, respectivamente.

La AT es el tratamiento de elección en la enfermedad y es importante su empleo precoz para la extracción de los anticuerpos de la circulación. Sin cambio de recomendación en las nuevas Guías.

Se describió su uso ya en la década de 1970, posteriormente se validó en estudios aleatorizados (1985). Se ha demostrado mejoría de la hemorragia pulmonar y de la función renal, sobre todo en aquellos pacientes con creatinina sérica < 5,7 mg/dl. Sin embargo, los estudios retrospectivos no han evidenciado recuperación de la función renal con AT en los pacientes con creatinina > 5,7 mg/dl²⁴. Las revisiones sugieren que evita la enfermedad renal terminal o la muerte en global en un 40-45% de los pacientes. Actualmente la AT se indica en la enfermedad de anti-MBG con insuficiencia renal sin precisar diálisis y en todos los casos de hemorragia pulmonar. Como terapia coadyuvante se usa inmunosupresión con esteroides y ciclofosfamida.

CRIOGLOBULINEMIA

Grado recomendación ASFA 2019: 2A. Categoría II.

La AT está indicada para el tratamiento de síntomas severos, sobretudo en situaciones clínicas que amenazan la vida del paciente: síndrome hiperviscosidad, vasculitis cutánea refractaria, hemorragia alveolar o intestinal y glomerulonefritis rápidamente progresiva. Su aplicación viene justificada por ser un daño mediado por crioglobulinas, que se eliminan de forma eficiente con la AT en aproximadamente 70-80% de los pacientes. En un estudio realizado en Italia, retrospectivo y multicéntrico publicado en 2018 por Marson et al²⁵ reportaron que en 159 pacientes con crioglobulinemia, la plasmaféresis fue beneficiosa en casi el 50% de los casos, produjo una mejoría parcial en el 25% y fue insuficiente en el 22% de los pacientes. En la actualidad no hay una evidencia científica basada en ensayos clínicos aleatorizados que apoye el uso de la AT en esta entidad. Su evidencia está basada en estudios retrospectivos y series de casos clínicos. De hecho, en 2016, las guías de la ASFA bajaron el nivel de su indicación a la categoría II que se mantiene en la actualidad, dado el auge de nuevos medicamentos como los antivirales de acción directa para los casos relacionados con hepatitis C, así como los anticuerpos monoclonales como el rituximab. En un estudio multicéntrico de 59 pacientes con crioglobulinemia mixta esencial severa se comparó rituximab vs inmunosupresión convencional (esteroides + azatioprina, ciclofosfamida o AT), objetivándose una mayor supervivencia a los 12 meses en el grupo del Rituximab²⁶.

La AT en la crioglobulinemia debería ser usada como tratamiento coadyuvante y su indicación sería en circunstancias de afectación visceral grave, ya que el paciente se puede beneficiar de la eliminación precoz de crioglobulinas.

ARTRITIS REUMATOIDE

Aunque su base inmunológica parece fundamentalmente celular, existe hipergammaglobulinemia que sintetiza IL-1 y TNF- α . Además IgG o IgM forman inmunocomplejos que activan el sistema complemento.

Antes de la aparición de los biológicos, la AT (inmunoadsorción sobre todo) podía tener cierto protagonismo en las AR severas y refractarias: un estudio en el año 2000 con 99 pacientes demostró su eficacia²⁷; en 2007 con 82 pacientes y junto con metotrexate y sulfasalazina²⁸, y en 2016, 85 pacientes con AR resistentes o con contraindicación a DMARDs²⁹. Tras el

uso de los biológicos los estudios son menores pero siguen existiendo en casos graves no siempre refractarios sino como coadyuvantes en los que ha demostrado eficacia clínica medida con las escalas de la EULAR: en 2017 un ensayo no aleatorizado de 65 pacientes en tratamiento con anti-TNF- α (no se especifica) y DMARDS se separaban entre los que recibían AT³⁸ y los que no²⁷, con diferencias significativas en los primeros aunque no fue aleatorizado³⁰. La mayoría son grupos asiáticos y se habría de tener en cuenta la extrapolación a nuestra población en la que las publicaciones son prácticamente ausentes y no existen recomendaciones.

UVEÍTIS AUTOINMUNE

Apenas hay estudios con series de casos multiresistentes a tratamiento por lo que no hay recomendaciones en la ASFA. La serie de casos publicada por Bambauer R et al en 2009 mostró éxito en 8/10 pacientes con uveítis resistentes³¹⁻³². La justificación se basa en la eliminación del supuesto anticuerpo o inmunocomplejos circulantes contra antígeno S retiniano, del fibrinógeno o por la propia viscosidad.

BLOQUEO CARDIACO CONGÉNITO ANTI-RO

La mayor serie prospectiva en 12 gestantes que reciben AT+IGIV+GC vs corticoides en monoterapia resulta positiva clínica y serológicamente, pero no suficiente para establecer recomendaciones³³.

MIASTENIA GRAVIS

Grado de recomendación ASFA 1B para I a patología aguda y 2B para la crónica. Categoría I/II respectivamente.

La indicación de la AT se aconseja en la patología aguda moderada-grave (siendo la primera línea de tratamiento cuando existe disfunción bulbar, síntomas generalizados o necesidad de soporte respiratorio), no respuesta a tratamiento inmunosupresor o reacciones adversas con el mismo o los inhibidores de la

colinesterasa. En las Guías 2019 se define mejor la indicación en la patología crónica o recidivante sin respuesta o parcial al tratamiento inmunosupresor como terapia concomitante y en inestabilidad clínica antes de la timentomía en los casos producidos por los anticuerpos anticolinesterasa.

Su justificación viene dada por la eliminación de anticuerpos circulantes contra la superficie postsináptica de la placa motora que causan el daño neuromuscular, siendo el anticuerpo principal encontrado el dirigido contra el receptor de acetilcolina (80-90%), aunque el título de anticuerpos no se correlacione con la gravedad de la enfermedad y tanto los pacientes seropositivos como los seronegativos responden a la AT, mejorando los síntomas en horas o días.

En comparación con las IGIV, un estudio retrospectivo en Cleveland que analiza una base de datos de 1606 pacientes sugirió la superioridad en coste-eficacia de la IGIV, pero la AT fue más efectiva en casos graves de insuficiencia respiratoria si se comenzaba muy precozmente³⁴. La Guía actualizada se añade el metanálisis de Ortiz-Salas 2016 en el que incluye este estudio y, basándose en ECAs que reúnen un total de 213 pacientes, no se objetivan diferencias en eficacia ni seguridad³⁵.

SÍNDROME DE GUILLEM BARRÉ

Grado recomendación ASFA 2019: 1A. Categoría I.

La AF está indicada en las formas graves no infrecuentes (25% requieren ventilación mecánica), aconsejándose su inicio dentro de la primera semana del comienzo de la enfermedad. Su justificación viene dada por ser el daño autoinmune mediado en su mayor parte por anticuerpos contra la mielina de los nervios periféricos (también se han encontrado IC circulantes, activación del complemento en el LCR e inmunidad celular). Al eliminar dichos anticuerpos, se ha demostrado mejoría clínica medida como duración de ventilación asistida y capacidad de recuperación neuromuscular, en comparación con la monoterapia con corticoides que no ha probado eficacia. Los ECA y metanálisis que comparan IGIV vs. AT o ambas, a pesar de la heterogeneidad de los estudios que se comparan, no han encontrado superioridad en ninguna de las tres modalidades, y sí aumento de días de hospitalización cuando se usan ambas de forma secuencial (AT tras IGIV), por lo que en las nuevas guías se desaconseja la combinación³⁵. El único aspecto en el que se ha objetivado superioridad de la AT con respecto a las IGIV es el coste-eficiencia en dos trabajos realizados en Rochester 2011 e India 2018, con hasta la mitad de coste para la AT³⁶⁻³⁷.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE (EM)

Grado recomendación ASFA 2019: Formas agudas, remisión-recidiva 1A. Formas Progresivas 2B.

La patogenia de la EM aún no está esclarecida, dando más importancia a la inmunidad celular. No obstante, el hecho del descenso de IgG en sangre y líquido cefalorraquídeo y la eficacia de inmunosupresores, se postuló la AT como otra terapia más, siendo eficaz en series de casos. Según las Guías Europeas y Americanas, la AT se indica en paciente con ataques agudos o recidivas de la enfermedad, que no responden al tratamiento inicial de altas dosis de esteroides. Los resultados son mejores en las formas recurrente - remitente que suponen inicialmente el 85% de los pacientes ³⁸.

Varios estudios no han observado beneficios en las formas crónicas progresivas ³⁹.

NEUROMIELITIS ÓPTICA (NMO). ENFERMEDAD DE DEVIC

Grado de Recomendación 1B Categoría II en tratamiento de inducción y 2C categoría II en Mantenimiento.

El 70% de las NMO cursan con anticuerpos IgG contra la acuoprina-4 y su reducción con la aféresis realizada como primera línea de tratamiento y de forma muy precoz en la fase aguda, son fuertes predictores de remisión completa en un estudio retrospectivo de 105 pacientes. Como mantenimiento, la evidencia es menor ⁴⁰.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII)

Grado recomendación ASFA 2019: 2C. Categoría III.

Se ha empleado la AT con el objetivo de eliminar leucocitos (citoaféresis selectiva) y citoquinas proinflamatorias. No hay nuevas recomendaciones en las Guías, al ser la evidencia científica no concluyente. Un metanálisis de 9 ensayos clínicos de citoaféresis en la colitis ulcerosa ⁴¹ reportó mayor beneficio que con esteroides solamente.

En la enfermedad de Crohn la evidencia es más limitada. También se ha publicado dos series de casos donde se sugiere que la AT puede facilitar la remisión de la clínica en pacientes corticorresistentes ⁴².

Con la era de los biológicos, la AT ha quedado relegada en esta patología, no habiendo estudios que la comparen con estos fármacos.

SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO (SHU) ASOCIADO A INFECCIÓN

Grado recomendación ASFA 2019: 2C. Categoría III.

El SHU típico es el producido por la toxina shiga de E. Coli O157:H7, afectando predominantemente en la infancia. A raíz del brote de toxina Shiga sufrido en Alemania en 2011, con 3700 casos de pacientes infectados, 850 con afectación renal y 54 muertos en total, se contempló la AT como opción terapéutica. En el estudio retrospectivo realizado en Alemania de 251 pacientes tratados ⁴⁴, no se objetivó un beneficio claro en comparación con el tratamiento de soporte. Sin embargo, una serie de casos publicados tanto en Dinamarca como en Francia ⁴⁵ evidenciaron un beneficio, pero solamente en aquellos pacientes con clínica neurológica grave. La justificación del empleo de la AT en los pacientes que presenten una afectación grave de la enfermedad (fracaso renal, afectación neurológica...) es por la posibilidad de reducir la concentración de citoquinas, de toxina Shiga y de factores protrombóticos similares a von Willenbrand de la circulación sanguínea.

SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO (SHU) MEDIADO POR COMPLEMENTO

Autoanticuerpo Factor H. *Grado recomendación ASFA 2019: 2C. Categoría I.*

Mutaciones genéticas del complemento. *Grado recomendación ASFA 2019: 2C. Categoría III.*

La microangiopatía trombótica mediada por complemento se ha definido mejor los últimos años gracias al papel del complemento. Más del 50% de los casos se atribuyen a mutaciones de genes que regulan el sistema del complemento (Factor H, I...). En solamente el 5-10% de los casos la alteración del complemento es adquirida y causada por autoanticuerpos ⁴⁷. Respecto a las guías de 2016 no ha habido cambios en el grado de recomendación. La AT es capaz de extraer de la circulación los autoanticuerpos o los factores reguladores del complemento mutados. Clásicamente, el tratamiento de elección recomendado consistía en la instauración precoz e intensiva de AT o plasma fresco congelado, en frecuencia variable según la actividad de la enfermedad. Hoy en día el eculizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa en la última etapa de la cascada del complemento impidiendo la generación del complejo de ataque de membrana, es el tratamiento de elección actual dada su eficacia, indistintamente si hay o no alteraciones genéticas y/o anticuerpos anti-FH. En la era actual del eculizumab, la indicación de AT es más limitada.

En un estudio retrospectivo de 2018 con 31 pacientes, se objetivó mejores resultados en aquellos tratados con eculizumab + AT que con AT únicamente⁴⁸. Una revisión de casos clínicos de 10 años, objetivaron descenso de mortalidad con eculizumab, pero no se evidenció beneficio alguno con la AT⁴⁹. En el SHU mediado por complemento está indicado el uso precoz de eculizumab, reservando la AT para pacientes con un episodio de SHU grave, en los que aún no hayamos podido descartar la PTT o no haya disponibilidad del fármaco. En las secundarias a EAI, aún sigue siendo la AT la primera línea de tratamiento, aunque cada vez son más clínicos los que también usan una o dos dosis de eculizumab para frenar la cascada del complemento ya activada.

PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA (PTT)

Grado recomendación ASFA 2019: 1A. Categoría I.

Debido al alto riesgo de mortalidad (20%) es una entidad que debe ser tratada como una emergencia médica. La PTT puede ser congénita, representando una minoría de los casos y se confirma por mutaciones de ADAMTS13. El uso de la AT es muy limitado en esta enfermedad, contemplando otras alternativas terapéuticas como infusiones de plasma, crioprecipitados o más recientemente el agente anti-factor VW (caplacizumab).

La PTT adquirida puede ser idiopática o secundaria a enfermedades autoinmunes, o infecciones por VIH o CMV. La AT representa la piedra angular del tratamiento y definida así también por la Guías americanas (Categoría I ASFA), manteniendo su misma categoría respecto a las Guías de 2016. Su eficacia se cree se debe a la extracción sanguínea de los anticuerpos anti ADAMTS13 (aunque el curso clínico no está bien correlacionado con la actividad de la misma). Se ha demostrado en un ensayo clínico⁵⁰ que cuando se usa AT más inmunosupresión coadyuvante (esteroides +/- rituximab en los casos de recidivas), se induce una resolución más precoz de la fase aguda de la PTT.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA (PTI)

Grado recomendación 2C. Categoría III-IV.

El tratamiento de elección son los corticoides, seguidos de la IGIV (IgG/D), como quelante del anticuerpo contra la glicoproteína de membrana GP IIb/IIIa de las plaquetas. En las agudas refractarias o crónicas, la opción es

la esplenectomía, quedando la AT para la precirugía de ésta y como alternativa ante la imposibilidad/alergia de las dos primeras o misma refractariedad, siendo eficaz en un 80%, pero sin estudios comparativos. Los anticuerpos monoclonales también se han incluido en los algoritmos de la PTI, en este caso el rituximab.

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE

Grado recomendación 2C. Categoría II (anticuerpos frío)/III (anticuerpos calientes)

La AT, teóricamente, debería remover los autoanticuerpos circulantes, especialmente los autoanticuerpos calientes de distribución intravascular (Ig M). Aunque las dos entidades de la enfermedad tienen el mismo grado de recomendación en las nuevas Guías, la evidencia científica es limitada. En algunas series de casos se ha demostrado su beneficio⁵¹⁻⁵² pero en otros no se ha objetivado beneficio clínico en por ejemplo aumentar los niveles de Hb tras las transfusiones⁵³.

Clásicamente la AT se ha empleado en pacientes con hemólisis fulminante que no han respondido al tratamiento, siendo la primera línea los esteroides, y la segunda línea la ciclofosfamida, inmunoglobulinas, transfusiones, esplenectomía y Rituximab⁵⁴, que ha demostrado eficacia a corto, pero no a largo plazo.

ESCLERODERMIA (ESCLEROSIS SISTÉMICA ES)

Grado Recomendación ASFA 2019: 2C. Categoría III.

En 2016 la European League Against Rheumatism (EULAR) indicó las recomendaciones para el tratamiento de la esclerosis sistémica y sus complicaciones, sin llegar a incluir la AT. En las nuevas Guías no hay ningún cambio en sus recomendaciones. La evidencia científica de la AT en la ES no es amplia y su empleo no está bien definido. Su empleo se justifica por la capacidad de poder remover los factores humorales. Se ha evaluado su uso a lo largo del tiempo en un estudio clínico⁵⁵ con mejoría de los marcadores biológicos, pero sin beneficio clínico. Una revisión de casos clínicos de 455 pacientes⁵⁶, concluyó que había mejoría en las úlceras digitales y en el fenómeno de Raynaud. Un estudio clínico demostró menor tasa de mortalidad en 10 pacientes con crisis esclerodérmica comparándose con otros 10 en tratamiento con IECAs⁵⁷. Actualmente el empleo de la AF en la esclerosis sistémica no está bien establecido

PÉNFIGO VULGAR

Al asociarse a elevada morbimortalidad, se ha usado la AT en casos refractarios para eliminar los autoanticuerpos antiqueratinocitos y antidesmogleina 3 pero sin evidencia para recomendaciones ⁵⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernando Anaya Fernandez-Lomana. Manual de Aféresis Terapéutica Basada en la Evidencia. 2012. ISBN: 978-84-15134-47-3
2. M. Mörtzell Henriksson, E. Newman, V. Witt et al., "Adverse events in apheresis: an update of the WAA registry data," *Transfusion and Apheresis Science*, vol. 54, no. 1, pp. 2–15, 2016.
3. Pham HP, Stanley EM, Schwartz J. Therapeutic plasma exchange. A brief review of indications, urgency, schedule and technical aspects. *Transfusion and Apheresis Science* 2019;58:237-246.
4. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N et al. Guidelines on the use of therapeutic aphaeresis in clinical practice-evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *Journal of Clinical Aphaeresis* 2016;31:149-338.
5. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Reinhard Klingel R, Meyer E, Pham Volker Witt HP, Wu Y, Zantek ND. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher*. 2019;34:171–354.
6. Qiu-Yu Li, MD, Feng Yu, MD, Fu-De Zhou, MD, and Ming-Hui Zhao, MD, PhD Plasmapheresis Is Associated With Better Renal Outcomes in Lupus Nephritis Patients With Thrombotic Microangiopathy. A Case Series Study. *Medicine* 2016;95(18):e3595.
7. Gordon C, Amisshah-Arthur MB, Gayed M et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology* 2018;57:e1-e45.
8. Soyuöz A, Karadağ Ö, Karaağaç T et al. Therapeutic plasma exchange for refractory SLE: A comparison of outcomes between different sub-phenotypes. *Eur J Rheumatol* 2018; 5: 32-6
9. Peedin AR, Karp JK, The definition for severa systemic erythematosus needs clarification in the next ASFA guidelines. *Journal of Clinical Apheresis* 2018;33:551-552
10. Yu-Jih S ,YJ, Chiu WC, Hsu CY et al. Lower In-Hospital Mortality with Plasma Exchange than Plasmapheresis in a Subgroup Analysis of 374 Lupus Patients. *Hindawi BioMed Research International* 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9707932>.
11. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachen JM for the Lupus Nephritis Collaborative Study Group. A Controlled Trial of Plasmapheresis Therapy in Severe Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 1992;326:1373–9.
12. Kronbichler A, Brezina B, Quintana LF, Jayne DR. Efficacy of plasma exchange and immunoabsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2016 Jan;15(1):38-49.
13. Ruffatti A. Apheresis in high risk antiphospholipid syndrome pregnancy and autoimmune congenital heart block. *Transfus Apher Sci*. 2015 Dec;53(3):269-78.
14. Legault K, Schunemann H, Hillis C, Yeung C, Akl EA, Carrier M, Cervera R, Crowther M, Dentali F, Erkan D, Espinosa G, Khamashta M, Meerpohl JJ, Moffat K, O'Brien S, Pengo V, Rand JH, Rodriguez Pinto I, Thom L, Iorio A. McMaster RARE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2018 Jun 7.
15. Talpos G, Plasmapheresis in Raynaud's disease. *Lancet*. 1978 Feb 25;1(8061):416-7. (n=5).
16. Jacobs MJ, Plasmapheresis in Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis: a microcirculatory study. *Int J Microcirc Clin Exp*. 1991 Feb;10(1):1-11 (n=18).
17. O'Reilly MJG. Controlled trial of plasma Exchange in treatment of Raynaud's Syndrome. *British Medical Journal* 1979;1:1113-1115 (n=27)
18. Duvuru Geetha and J. Ashley Jefferson. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *AJKD in press*. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.04.031
19. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, Mirapeix E, Savage CO, Sinico RA, Stegeman CA, Westman KW, van der Woude FJ, de Lind van Wijngaarden RA, Pusey CD; European Vasculitis Study Group: Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 18: 2180–2188, 2007.
20. Walsh M, Casian A, Flossmann O, Westman K, Höglund P, Pusey C, Jayne DR; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int*. 2013 Aug;84(2):397-402.
21. Uechi E, Okada M, Fushimi K. Effect of plasma Exchange on in-hospital mortality with pulmonary hemorrhage secondary to antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a propensity-matched analysis using a nationwide administrative database. *PLoS One* 2018;13:e0196009.
22. Ruth J. Pepper, Dimitrios Chanouzas,‡ Ruth Tarzi,† Mark A. Little, Alina Casian, Michael Walsh, Charles D. Pusey, Lorraine Harper and Alan D. Salama, European Vasculitis Study (EUVAS) investigators. Intravenous Cyclophosphamide and Plasmapheresis in Dialysis-Dependent ANCA-Associated Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 219–224, 2013.
23. Walsh M, Merkel PA, Jayne D. The Effects of Plasma Exchange and Reduced-Dose Glucocorticoids during Remission-Induction for Treatment of Severe ANCA-Associated Vasculitis [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70 (suppl 10).
24. Levy, J.B., Tumer, A.N., Rees, A.J. & Pusey, C.D. (2001) Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Annals of Internal Medicine*, 134, 1033 – 1042.
25. Marson et al; Apheresis treatment of cryoglobulinemic vasculitis: a multicentre cohort study of 159 patients. *Transfusion and Apheresis Science* 2018; 57: 639–645.
26. De Vita S et al; A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum*, 2012;64: 843-853.
27. Furst D, Felson D, Thoren G, Gendreau RM. Immunoabsorption for the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a randomized trial. *Prosorba Trial Investigators*. *Ther Apher*. 2000 Oct;4(5):363-73.

28. Yu X et al. A controlled study of double filtration plasmapheresis in the treatment of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2007 Aug;13(4):193-8.
29. Kitagaichi M, Kusaoi M, Tsukahara T, Murayama G, Nemoto T, Sekiya F, Kon T, Ogasawara M, Kempe K, Yamaji K, Tamura N, Tsuda H, Takasaki Y. Safety and efficacy of the leukocytapheresis procedure in eighty-five patients with rheumatoid arthritis. *Transfus Apher Sci*. 2016 Oct;55(2):225-232.
30. Cheng Y, Yang F, Huang C, Huang J, Wang Q, Chen Y, Du Y, Zhao L, Gao M, Wang Plasmapheresis therapy in combination with TNF- α inhibitor and DMARDs: A multitarget method for the treatment of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2017 Jul;27(4):576-581.
31. Bambauer R, Latza R, Lentz MR. Therapeutic Plasma Exchange and Selective Plasma Separation Methods, Fundamental Technologies, Pathology and Clinical Results. 3rd ed. Berlin, Germany: Pabst Sciences Publishers; 2009.
32. Brunner R, Borberg H. Plasma exchange therapy in ophthalmology. *Plasma Ther Transfus Technol*. 1988;9:59-70.
33. Ruffatti A. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:706-13. Plasmapheresis, intravenous immunoglobulins and bethametasone, a combined protocol to treat autoimmune congenital heart block: a prospective cohort study.
34. Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, Katirji B, Alshekhlee A. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2010 Dec;68(6):797-805
35. Ortiz-Salas P, Velez-Van-Meerbeke A, Galvis-Gomez CA, Rodriguez Q JH. Human Immunoglobulin Versus Plasmapheresis in Guillain-Barre Syndrome and Myasthenia Gravis: A Meta-Analysis. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2016 Sep;18(1):1-11
36. Winters JL1, Brown D, Hazard E, Chainani A, Andrzejewski C Jr. Cost-minimization analysis of the direct costs of TPE and IVIg in the treatment of Guillain-Barré syndrome. *BMC Health Serv Res*. 2011;11:101.
37. Maheshwari A, Sharma RR, Prinja S, et al. Cost-minimization analysis in the Indian subcontinent for treating Guillain Barre Syndrome patients with therapeutic plasma exchange as compared to intravenous immunoglobulin. *J Clin Apher*. 2018;33:631-637.
38. Magana SM, Keegan BM, Weinshenker BG, et al. Beneficial plasma exchange response in CNS inflammatory demyelination. *Arch Neurol*. 2011;68: 870-878.
39. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Comblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011;76: 294-300.
40. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al. Apheresis therapies for NMOSD attacks: A retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018;5:e504.
41. Yoshino T, Nakase H, Minami N, et al. Efficacy and safety of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for ulcerative colitis: a meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2014;46:219-226.
42. Abreu MT, von Tirpitz C, Hardi R, et al. Crohn's Disease Photopheresis Study Group. Extracorporeal photopheresis for the treatment of refractory Crohn's disease: results of an open-label pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15: 829-836.
43. Reinisch W, Knobler R, Rutgeerts PJ, et al. Extracorporeal photopheresis (ECP) in patients with steroid-dependent Crohn's disease: an open-label, multicenter, prospective trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:293-300.
44. Menne J, Nitschke M, Stinglele R, et al. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ*. 2012;345:e4565.
45. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M et al. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*; 2010; 5: 1218-1228.
46. Colic E, Dieperink H, Titlestad K, Tepel M. Management of an acute outbreak of diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome with early plasma exchange in adults from southern Denmark: an observational study. *Lancet* 2011; 378: 1089-1093
47. Campistol JM, Arias M, Arieta G et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología* 2015;35:421-447.
48. Cao M, Leite BN, Ferreira T, et al. Eculizumab modifies outcomes in adults with atypical hemolytic uremic syndrome with acute kidney injury. *Am J Nephrol*. 2018;48: 225-233.
49. Krishnappa V, Gupta M, Elrifai M, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome: a meta-analysis of case reports confirms the prevalence of genetic mutations and the shift of treatment regimens. *Ther Aph Dial*. 2018;22: 178-188.
50. Peyvandi F, Callewaert F. Caplacizumab for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2016;374: 2497-2498.
51. Li BJ, Yuan X, Jiang YJ, Ning-Li SXW, Liu KL. Retrospective analysis of 30 severe autoimmune hemolytic anemia patients treated by whole blood exchange transfusion. *Transfusion*. 2015;55:2231-2237.
52. Barbara DW, Mauermann WJ, Neal JR, Abel MD, Schaff HV, Winters JL. Cold agglutinins in patients undergoing cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146:668-680
53. Ruivard M, Tournilhac O, Montel S, et al. Plasma exchanges do not increase red blood cell transfusion efficiency in severe autoimmune hemolytic anemia: a retrospective case-control study. *J Clin Apher*. 2006;21:202-206.
54. Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, et al. Marie Michot J Jaccard A, Frenzel L, Khellaf M, Godeau B. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm autoimmune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). *Am J Hematol*. 2016;92: 23-27.
55. Cozzi F, Marson P, Rosada M, et al. Long-term therapy with plasma exchange in systemic sclerosis: effects on laboratory markers reflecting disease activity. *Transfus Apher Sci*. 2001;25: 25-31.
56. Harris ES, Meiselman HJ, Moriarty PM, Metzger A, Malkovsky M. Therapeutic plasma exchange for the treatment of systemic sclerosis: a comprehensive review and analysis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2018;3: 132-15
57. Cozzi, F., Marson, P., Cardarelli, S., Favaro, M., Tison, T., Tonello, M., Pigatto, E., De Silvestro, G., Punzi, L. & Doria, A. Prognosis of scleroderma renal crisis: a long-term observational study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2012; 27, 4398 – 4403.
58. Bambauer R, Latza R, Burgard D, Schiel R. Therapeutic Apheresis in Hematologic, Autoimmune and Dermatologic Diseases With Immunologic Origin. *Ther Apher Dial*. 2016 Oct;20(5):433-452.



Milagros Cruz Martínez
Isabel Rodríguez García

F.E.A. Área de Obstetricia y Ginecología.
Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada

ANTICONCEPCIÓN Y TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes, generalmente son más frecuentes en mujeres y en edad fértil^{1,2}, por lo que deben valorarse todos los aspectos relacionados con la reproducción.

En el caso del lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad crónica, multisistémica y autoinmune, aunque su origen sigue siendo desconocido, el papel de las hormonas femeninas parece incuestionable^{3,4,5}.

Estudios recientes han demostrado una extensa interacción entre los estrógenos y las células inmunes. De hecho, las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en mujeres en edad fértil, momento en el que predominan los efectos sistémicos de los estrógenos⁶. Numerosos estudios observacionales apoyan la teoría del potencial papel de los estrógenos en la predisposición a padecer LES. En general, se considera que los estrógenos promueven la enfermedad y la testosterona reduce la respuesta de los anticuerpos. Casi el 90% de los casos de LES afectan a mujeres y su prevalencia en edad reproductiva es de 1/500. Es la enfermedad autoinmune sistémica que más coincide con la edad de gestación⁷.

Es fundamental en esta etapa fértil de la mujer valorar diferentes aspectos: a) mejor momento para decidir gestación (consejo preconcepcional); b) deseo no reproductivo o contraindicación para el embarazo por lo que deben utilizar anticoncepción; y c) esterilidad o infertilidad o que precise de técnicas de reproducción asistida (TRA).

DESEO GESTACIONAL Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES

En el pasado se consideraba que el embarazo estaba totalmente contraindicado en mujeres con enfermedades autoinmunes. Sin embargo, en la actualidad se sabe que los resultados de la gestación en mujeres con estas patologías han mejorado notablemente. Esto es debido a una mejor planificación de la gestación, un seguimiento estrecho durante el embarazo y el postparto, realizado por un equipo multidisciplinar y un mejor conocimiento de la medicación que puede ser utilizada durante la gestación y la lactancia^{8,9,10}.

Es por ello, que se recomienda evaluar regularmente el deseo gestacional de las mujeres con enfermedades autoinmunes e informarlas del impacto de la enfermedad y su tratamiento en la fertilidad y la gestación¹¹.

Existen una serie de contraindicaciones para el embarazo en pacientes con enfermedad inflamatoria y autoinmune.

Entre las contraindicaciones absolutas están: el daño orgánico grave, la hipertensión pulmonar (PAP sistólica >50mmHg o sintomática), la enfermedad pulmonar restrictiva, la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal crónica y, las complicaciones graves en gestaciones previas, como la preeclampsia grave y/o el síndrome HELLP a pesar de tratamiento con ácido acetil salicílico (AAS) y/o heparina de bajo peso molecular (HBPM), principalmente.

Entre las contraindicaciones relativas se consideran: evento vascular cerebral en los 6 meses previos, brote grave de la enfermedad en los 6 meses anteriores, tratamientos teratogénicos en los 6 meses previos.

En el caso de pacientes con LES el resultado óptimo del embarazo se produce cuando la enfermedad está en remisión durante al menos 6 meses antes del mismo, y la función renal es la adecuada. Por este motivo es fundamental el consejo preconcepcional y la planificación de la gestación.

Es por ello que a las mujeres con estas patologías se les deben ofertar un buen consejo anticonceptivo hasta el momento de deseo de embarazo o hasta que esté en las mejores condiciones clínicas para producirse.

ANTICONCEPCIÓN

Para realizar un adecuado consejo anticonceptivo hay que considerar los factores dependientes del método y los dependientes de la mujer/pareja.

En relación al método debe valorarse siempre: la eficacia del método (capacidad de un método anticonceptivo para evitar un embarazo en términos de uso ideal, medido por el Índice de Pearl -nº de embarazos no deseados durante el primer año de uso por cada 100 mujeres-)¹², la efectividad del método (capacidad de evitar embarazos en su uso habitual, medido con el Índice de Pearl en condiciones de uso habitual)¹², la seguridad (capacidad del método para no producir efectos indeseados sobre la salud de la mujer que lo utiliza), la relación con el coito, la reversibilidad del método y la facilidad o complejidad de su uso.

Entre los factores dependientes de la mujer, especialmente tienen más relevancia en estas enfermedades autoinmunes, la patología médica acompañante, los fármacos que precisan y los hábitos tóxicos.

Llama la atención que en pleno siglo XXI una anticoncepción efectiva esté infrautilizada^{13,14,15}. Todavía haya mujeres con patologías autoinmunes que utilizan poco los métodos anticonceptivos. Así, hay estudios¹⁶ que recogen que mujeres con lupus “tienen sexo desprotegido ocasionalmente” en el 55% de los casos y “no utilizan ningún método la mayoría de las veces” en un 23%. O utilizan métodos poco eficaces, cuando algunas patologías bien por sí mismas o por su tratamiento (fármacos teratogénicos, como el mifeprenolato)^{17,18}, no deberían quedarse embarazadas. Algunos estudios^{15,19} recogen estos aspectos, en mujeres con lupus, el 55% utilizaban anticoncepción, pero de barrera, método seguro pero poco efectivo, sin añadir otro método más, y un tercio de mujeres

no recibían consejo anticonceptivo al iniciar un nuevo tratamiento. Aún es más grave la utilización de métodos poco seguros, especialmente por el riesgo trombotico del método en determinada patología o riesgos individuales añadidos de la propia paciente, que puedan agravar su estado de salud^{18,20,21}.

Parte de esta infrautilización y mala utilización, es responsabilidad de los profesionales sanitarios que atienden a estas mujeres, debido no sólo a la falta de conocimiento de cada método, sino también, en muchas ocasiones, a la bibliografía escasa y discrepante sobre estos temas, lo que dificulta que exista un buen grado de evidencia en muchos aspectos del consejo anticonceptivo¹⁴.

Por todo ello, los sanitarios deben conocer todos los métodos anticonceptivos para, con la mayor evidencia disponible, poder ofrecer el método más seguro y con mayor efectividad para cada mujer. El consejo anticonceptivo deber ser de modo individualizado, valorando los riesgos-beneficios de la utilización de cada método, principalmente del riesgo de brotes y/o afectación de su enfermedad, riesgo de trombosis, interacciones medicamentosas y uso de fármacos teratogénicos¹⁵.

Es importante también, que la mujer elija un método que garantice su uso adecuado (cumplimiento) y que esté cómoda con su utilización, para favorecer su continuidad¹³.

Para ayudar a dar el mejor consejo contraceptivo, además de las diversas investigaciones al respecto, hay organismos/sociedades científicas que basados en la mejor evidencia disponible, proponen criterios de elegibilidad del método anticonceptivo dependiendo de las enfermedades y las diferentes comorbilidades que puedan presentarse. Existen algunas discrepancias entre ellos, en cuanto a seguridad o inclusión de distintas consideraciones patológicas, también van a depender de la población a la que va dirigida (diferentes países, continentes o a nivel mundial).

Basándose en los criterios de elegibilidad de US-MEC (U.S. Medical Eligibility Criteria) para la utilización de diferentes métodos anticonceptivos²² (1: no hay restricción para uso del método anticonceptivo; 2: los beneficios de usar el método generalmente superan los riesgos teóricos o probados; 3: los riesgos teóricos o probados, generalmente, superan las ventajas de usar el método; 4: representa un riesgo inaceptable para la salud, no debe utilizarse el método), los de la ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologist)²³, los del grupo EULAR (European League Against Rheumatism)¹⁰, que se basan en grado de recomendación (Rango A-D) y nivel de evidencia (Rango 1-3) y las recomendaciones del Ministerio de Sanidad español¹², se analizará cada uno de los métodos en estas patologías, aunque siempre habrá que adaptarlo de modo individualizado a cada mujer y sus circunstancias personales (familiares, sociales, económicas y patologías que presente).

MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS EN ESTAS PATOLOGÍAS

A. BARRERA

El **preservativo masculino**, por excelencia, es el método que se recomienda siempre como complemento a otro, especialmente cuando no se tiene pareja estable o la pareja o la mujer presentan alguna infección de transmisión sexual, ya que es el único método que evita el contagio de este tipo de enfermedades. Más aún, en determinadas patologías que por la medicación pueden presentar inmunodepresión y, por tanto, mayor facilidad para contagiarse de una enfermedad y la gravedad que conlleva.

Los preservativos no están incluidos en los criterios de elegibilidad de USMEC puesto que al proteger de las enfermedades de transmisión sexual, se recomiendan utilizarlos siempre, aunque se utilice otro método, para evitar el contagio de dichas enfermedades.

Es un método muy seguro (salvo en mujeres alérgicas al látex), pero de los menos eficaces (Índice de Pearl uso ideal: 2, uso habitual: 15-18)¹².

El **preservativo femenino**, ha sido poco aceptado su utilización y las tasas de fallos son mayores que con el masculino.

B. DIU DE COBRE (DIU-CU)

De modo global, es un buen método anticonceptivo, seguro y de los más eficaces (Índice de Pearl uso ideal: 0,6, uso habitual: 0,8)¹², no tiene relación con el coito y no depende de la mujer. Por lo que la recomendación o no de su uso depende fundamentalmente de las patologías que pueda presentar una mujer.

Las recomendaciones anticonceptivas de USMEC²², para mujeres con lupus eritematoso sistémico, son estratificadas según la presencia o ausencia de ciertas comorbilidades, como son la presencia de AAF (anticuerpos antifosfolípidos), trombocitopenia severa y tratamiento inmunosupresor.

Así, el DIU-Cu en el lupus puede utilizarse en: a) mujeres con AAF positivos (o desconocidos) con criterio de elegibilidad 1 de USMEC (tanto para su inicio como método anticonceptivo como para continuar su uso si en algún momento aparecen AAF positivos), es decir pueden utilizarse sin problema; b) si aparece trombocitopenia grave, el criterio de USMEC es 3 si la presenta en el momento de su inserción; pero si surge durante su utilización es criterio 2 de USMEC, es mejor continuar con el método; c) en casos de tratamiento inmunosupresor, si está con este tratamiento cuando se va a realizar la inserción del DIU-Cu tienen un criterio 2 de USMEC, sin embargo, si precisa de estos tratamientos mientras que es portadora del mismo es criterio 1 de USMEC, se puede continuar con el DIU-Cobre sin problema; d) si la mujer no presenta AAF positivos, ni trombocitopenia grave, ni tratamiento inmunosupresor, el criterio de USMEC es 1 tanto para su inserción, como para su continuación, es decir puede utilizarlo sin ningún tipo de restricción²².

Además, la utilización del DIU-Cobre no aumenta el riesgo de brotes de lupus¹⁴.

Basándonos en lo referido, cualquier enfermedad con anticuerpos antifosfolípido positivo, incluido el síndrome antifosfolípido (SAF), habría que considerarlo como el lupus con AAF positivos, es decir, criterio 1 de USMEC²². No aumenta el riesgo de trombosis¹⁴.

El DIU-Cu puede ofrecerse a todas las mujeres con lupus y/o SAF¹⁰ con nivel de evidencia y grado de recomendación 1/A del grupo EULAR, que confirman lo referido por USMEC

Las mujeres con artritis reumatoide con tratamiento inmunosupresor o cualquier otra enfermedad con tratamiento inmunosupresor, son similares los criterios del lupus eritematoso sistémico con tratamiento inmunosupresor (2 de USMEC para su inicio y 1 si lo precisan siendo portadoras de DIU-Cu). En el caso de la artritis reumatoide que no necesiten tratamiento inmunosupresor puede utilizarlo sin ningún tipo de restricción (criterio de elegibilidad 1 de USMEC)²².

Hay otros trabajos que no refieren evidencia sobre la utilización de DIU-Cu en artritis reumatoide²⁴, por lo que también permiten su utilización.

En resumen, el DIU de cobre es uno de los métodos LARC (long-acting reversible contraceptive) recomendados en estas patologías^{15,25}, al tener una alta efectividad y seguridad.

C. MÉTODOS HORMONALES

Las mujeres en edad fértil presentan un riesgo de tromboembolismo venoso que oscila entre 1-5/10000 mujeres/año^{22,26,27}.

El riesgo de trombosis en el embarazo presenta un rango muy amplio, variando entre 5- 29/10000 mujeres/año^{22,26,27}, siendo mayor en el postparto, 40-65/10000 mujeres-años^{22,27}.

Dado el carácter de algunas de estas enfermedades autoinmunes que presenta un mayor riesgo de trombosis para la paciente, debe valorarse el aumento de este riesgo que presentaría en caso de embarazo frente a la utilización de algunos métodos anticonceptivos.

Por otra parte, se ha planteado que al presentarse algunas enfermedades autoinmunes con más frecuencia en la mujer en edad fértil, podría existir alguna asociación entre estas patologías y las hormonas sexuales femeninas. Si fuera así, la utilización de anticonceptivos hormonales podría activar o empeorar estas enfermedades. Esta posibilidad, junto con el riesgo trombótico de la anticoncepción hormonal, ha hecho que durante años se desincentivara su uso, por motivos de seguridad²⁰.

Además, hay que conocer la existencias de interacciones entre fármacos utilizados en estas enfermedades y los compuestos hormonales. Se han encontrado interacciones con warfarina, ciclosporina, micofenolato y algunos anticonvulsivantes^{14,15}. En el caso del micofenolato, disminuye el efecto del etinilestradiol y del levonorgestrel, recomendando durante su administración utilizar adicionalmente un método de barrera^{15,20}. No

se han encontrado interacción entre el uso de anticoncepción hormonal y prednisona, AINES, ciclofosfamida, methotrexate, hidroxicloroquina, azatioprina o rituximab²⁰. Sería adecuado preguntar si toman Hierba de San Juan, ya que la mayoría de la población no lo considera como un fármaco y sin embargo interfiere disminuyendo la eficacia de la anticoncepción hormonal¹⁵.

C.1.- Anticoncepción hormonal combinada (AHC): estrógenos y progestágenos

Este método anticonceptivo es de los más eficaces en utilización ideal (Índice de Pearl uso ideal: 0,3), sin embargo disminuye mucho en el uso habitual (Índice de Pearl uso habitual: 8 -9)¹² al depender del cumplimiento de la mujer (que no se produzcan olvidos) y además, que no interfieran con algunas patologías o fármacos. Sin embargo, en el caso de las mujeres con patologías autoinmunes lo que hay que valorar de estos métodos es la seguridad de su utilización, especialmente, si afectan al curso de la enfermedad o si pueden aparecer complicaciones, principalmente eventos tromboembólicos.

Se han realizado revisiones sistemáticas²⁸, con respecto a la activación o agravamiento de la enfermedad por la utilización de anticonceptivos hormonales combinados en mujeres con lupus inactivo o activo estable, no encontrando asociación alguna⁴⁴. En mujeres con artritis reumatoide, tampoco se ha encontrado que la anticoncepción hormonal afecte a la progresión de la enfermedad^{24,29}.

Sin embargo, previamente a ofrecer una anticoncepción hormonal hay que valorar el riesgo trombótico de estas patologías. Las mujeres con lupus tienen un riesgo mayor de tener una trombosis (arterial y/o venosa) en comparación con la población general³⁰, este riesgo es mayor si presentan AAF positivos^{22,23,31,32,33,34}.

Así, antes de ofertar su utilización en estas patologías hay que aclarar algunos aspectos de estos fármacos y los riesgos de tromboembolismo que presentan algunos de ellos.

Los AHC están asociados a un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (3-15/10000 mujeres-año) que las no usuarias, pero menor que el riesgo que supone un embarazo y el puerperio^{22,26,27}. Por tanto, hay que quitar un poco el miedo a la AHC.

Los anticonceptivos hormonales combinados presentan diferentes vías de administración: oral (píldoras), parches transdérmicos y anillo vaginal.

Los anticonceptivos hormonales orales combinados (AHOC) se clasifican en varias categorías²⁷. Los AHOC de primera generación son los que contienen 50 µg de etinilestradiol (EE), aunque los estudios son contradictorios parece que se asocia con mayores riesgos de enfermedad tromboembólica venosa que las formulaciones de dosis más bajas de estrógenos (Grado B de evidencia). Los AHOC de segunda generación contienen dosis más bajas de EE (20, 30 o 35 µg) y como gestágeno: noretindrona y sus derivados, incluido el levonorgestrel. Los AHOC de tercera generación contie-

nen como progestágeno, desogestrel y gestodeno, son menos androgénicas que los progestágenos de segunda generación. El norgestimato es un progestágeno de tercera generación; pero su bioactividad está mediada principalmente por levonorgestrel, que lo distingue de los de tercera generación. Los AHOC de cuarta generación incluyen como progestágenos, la drospirenona, que se deriva de la espironolactona y tiene actividad antiandrogénica.

No hay evidencia que las dosis de EE <35 µg tengan menos riesgo de tromboembolismo venoso que los preparados de 35 µg. (Grado B de evidencia)²⁷.

Los AHOC con drospirenona o progestágenos de tercera generación tienen un riesgo ligeramente mayor de tromboembolismo venoso que los que contienen noretindrona o levonorgestrel (Grado B de evidencia)^{14,22,27}.

En resumen, el riesgo trombótico de los preparados hormonales dependen de la dosis de estrógenos, pero este riesgo es modulado por el tipo de progestágeno elegido y de la duración del uso del anticonceptivo, descendiendo a lo largo del tiempo^{14,15,26}.

No hay pruebas suficientes de que las diferentes vías de administración (oral, parche o anillo) presente un riesgo de tromboembolismo venoso diferente (Grado C de evidencia)²⁶.

Hay diferentes estudios que han valorado la utilización de anticoncepción hormonal en mujeres con AAF en diferentes patologías (trombofilias hereditarias, lupus...) ^{35,36}, encontrando un mayor número de eventos trombóticos, sin poder especificar el rol específico que podría tener la anticoncepción hormonal en el aumento de este riesgo trombótico en mujeres que presentan estos AAF positivos²⁰.

Además, se plantea la duda de si el riesgo de tromboembolismo venoso es igual para todos los AAF. Existe poca evidencia, debido a que hay pocas investigaciones que puedan comparar unos con otros, ya que no todos los AAF están incluidos en los estudios, ni todos estratifican los resultados por nivel de AAF u otros riesgos asociados³⁷.

El estudio *RATIO (Risk of Arterial Thrombosis in Relation to Oral Contraceptive)*³⁸, demuestra un aumento de infarto en mujeres con AL positivo (OR: 43,1, con IC al 95% de 12,2-152,0) y aumenta este riesgo si además de AL positivo las mujeres eran usuarias de AHC (OR: 201,1, con IC al 95% de 14,5-523,0).

Así, en la revisión de Anticoncepción y Trombosis³⁹, auspiciada por la Sociedad Española de Contracepción y por la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia, consideran AAF de alto riesgo: anticoagulante lúpico (AL) positivo y/ o anticuerpos anticardiolipina (aCL) o anti-β2GPI a título alto (> 40 U/mL), y AAF de bajo riesgo: AL negativo y aCL o anti-β2GPI a título moderado (20-40 U/mL).

Otros autores⁴⁰ consideran de alto riesgo la triple positividad (AL, aCL y anti-β2GPI) o la persistencia de AAF a niveles altos. En otro estudio⁴¹ se establece que el mayor riesgo de trombosis se presenta en casos de AL y/o elevados títulos de IgG aCL.

Según GAPSS (Global Anti-Phospholipid Syndrome Score)⁴², los AAF que presenta más riesgo de producir un evento trombótico, son aCL-IgG/IgM con una OR:3,99 (1,98-10,44 con IC 95%), Anti-β2GPI IgG/IgM con OR: 3,98 (1,46-10,89 con IC 95%) y el AL con OR:1,88 (1,11-8,50 con IC 95%).

Considerando estas cuestiones (el riesgo trombótico de estos fármacos y el que pueden tener algunas de estas patologías) se aconseja:

En el caso de **lupus eritematoso sistémico**: a) si presenta anticuerpos antifosfolípidos positivos (o no sean conocidos) no deben utilizar ningún tipo de anticoncepción hormonal combinada (criterio 4 de USMEC)^{22,23}. En el caso de mujeres con lupus y AAF negativos, la evidencia es escasa, sin poder establecer la magnitud del riesgo de trombosis asociado a anticoncepción hormonal en estas situaciones²⁰.

Para el resto de situaciones valoradas que pueden presentarse en el lupus (trombocitopenia grave, tratamiento inmunosupresor) se considera criterio 2 de USMEC, por tanto podrían utilizarse^{22,23}.

En mujeres con lupus que opten por AHOC, debe evitarse los progestágenos de cuarta generación (drospirenona) porque pueden aumentar los niveles de potasio, especialmente si presentan nefritis o utilizan inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)^{14,15}.

En mujeres con **lupus** estable/inactivo con AAF negativos, la ACOH pueden ser utilizada⁴³, según el grupo EULAR con un nivel de evidencia y grado de recomendación 1/A¹⁰.

No aumentan el riesgo de brotes de lupus^{14,15,44,45,46}.

En el caso del SAF o cualquier otra enfermedad que pueda presentar anticuerpos antifosfolípidos positivos, la ACH está contraindicada (criterio de elegibilidad 4 de USMEC)^{14,20,22}, tanto para AAF de alto riesgo como de bajo riesgo³⁹.

Sin embargo, la American Society for Reproductive Medicine²⁷, refiere que el embarazo presenta más riesgo de tromboembolismo venoso que el ocasionado por la toma de AHOC en mujeres con SAF o lupus activo. Este hecho debería tenerse en consideración, pero siempre pueden utilizarse métodos más seguros (DIU-Cu), por ejemplo.

En mujeres con artritis reumatoide, tanto si precisan o no tratamiento inmunosupresor, pueden utilizar AHC (criterio de elegibilidad 2 de USMEC)²². Existe escasa evidencia de que produzcan efectos adversos²⁰, incluso puede ser beneficioso su uso⁴⁶.

Así, se puede ampliar a cualquier otra enfermedad autoinmune que pueda precisar tratamiento inmunosupresor, sino existen otros riesgos de trombosis u otros factores que contraindiquen la utilización de ACH, ésta puede usarse (criterio de elegibilidad 2 de USMEC).

Antes de decidir su utilización hay que valorar también los antecedentes familiares y personales de enfermedad tromboembólica, trombofilias u otras patologías con riesgo de trombosis venosa y/o arterial que harían aumentar el riesgo si se utilizan estos preparados, au-

mentando a un criterio de elegibilidad 3 - 4 de USMEC (según la patología asociada)²².

Si tras valoración individual se decide utilizar este tipo de anticoncepción debería recomendarse la utilización de los AHOC de segunda generación (levonorgestrel, noretisterona) o norgestimato⁴⁷.

C.2.- Anticoncepción hormonal sólo con progestágenos

Estos métodos presentan una baja adherencia, generalmente por las alteraciones que pueden producirse en el patrón de flujo⁴⁸, especialmente los orales y los intramusculares.

Al ser sólo gestágenos disminuye el riesgo trombogénico, al no tener el componente estrogénico. Algunas revisiones sistemáticas^{15,49} han mostrado que los anticonceptivos con sólo progestágeno no aumentan el riesgo de eventos tromboembólicos al compararlos con mujeres no usuarias de anticoncepción. Sin embargo, existen aún controversias^{10,14,15,22,26,40,50}, sobre la seguridad de estos métodos en mujeres con AAF positivos. Algunas revisiones^{26,40}, consideran que los anticonceptivos con sólo progestágenos, probablemente, representan la mejor opción en mujeres con AAF positivos, valorando seguridad y eficacia de este método, aunque la guía ALEC (Asociación Latinoamericana de Endocrinología Ginecológica)²⁶ puntualiza que podrían utilizarse si AAF de bajo riesgo y sin tromboembolismo previo (criterio 2). En caso de AAF de alto riesgo, el criterio de elegibilidad es 3. En caso de tromboembolismo previo, están contraindicados (criterio 4)³⁹. La USMEC los considera con criterio de elegibilidad 3 si AAF positivos²².

Por el contrario, existen estudios con mujeres con lupus o SAF usuarias de estos métodos¹⁴ que constatan que existe poca evidencia con respecto a la producción de efectos adversos, siendo la mejor opción de anticoncepción hormonal en estas pacientes. Otro pequeño estudio en adolescentes con lupus con y sin AAF⁵⁰, no observaron ningún evento trombótico.

El grupo EULAR recomienda que en mujeres con AAF positivos, los métodos con sólo progestágenos pueden ofrecerse valorando el riesgo de trombosis con nivel de evidencia y grado de recomendación 2/B¹⁰.

Además, son una buena alternativa para disminuir el sangrado menstrual en mujeres que precisen anticoagulación¹⁵.

C.2.a. Anticoncepción hormonal oral sólo con gestágenos

El Índice de Pearl es similar al de los ACOH, por lo mismos motivos expuestos con anterioridad (Índice de Pearl uso ideal: 0,3; uso habitual: 8-9), aunque cuando el progestágeno es desogestrel, algunos estudios refieren más eficiencia y efectividad (Índice de Pearl uso ideal: 0,14; uso habitual: 0,41)¹².

No aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso⁴⁹. Aunque, como hemos referido anteriormente, hay que considerar algunos aspectos como son la positividad de los AAF, principalmente.

Así, en mujeres con lupus eritematoso sistémico: a) si presentan AAF positivos (o son desconocidos) el criterio de elegibilidad de USMEC es 3, disminuyendo a criterio 2 cuando son negativos, aunque existiera trombocitopenia grave o utilizara tratamiento inmunosupresor.

Algunos autores^{14,46,51} refieren que no tienen riesgo o muy poco de producir eventos tromboembólicos.

No aumentan el riesgo de brotes de lupus, ni disminuyen la densidad ósea^{14,46}.

Por similitud, las mujeres con SAF o con otra enfermedad que presenten AAF asociados podrían utilizar las píldoras con sólo gestágenos con criterio 3 de USMEC, valorando que siempre tendría más riesgo un embarazo.

En el caso de la artritis reumatoide puede utilizar este método sin ningún tipo de restricción (criterio de elegibilidad 1) de USMEC aunque precisen de tratamiento inmunosupresor por su enfermedad.

C.2.b.- Implantes subdérmicos con gestágenos

Se trata de una varilla con progestágeno que se coloca en el brazo. Al no llevar estrógenos también se evita el mayor riesgo trombogénico de los mismos.

Es un método muy eficaz, siendo similar la eficacia y la efectividad (Índice de Pearl uso ideal: 0,05; uso habitual: 0,05)¹², al no depender de la utilización por parte de la mujer, ni tener relación con el momento del coito. Hay que explicar a las futuras usuarias que puede producir alteraciones del ciclo y manchados intermenstruales, aunque poco a poco van mejorando con el tiempo de utilización.

Con respecto a la seguridad de este método en las patologías autoinmunes, los criterios de elegibilidad son similares a los de la píldora de progestágenos. Aunque algunos autores son menos restrictivos^{14,40}, ofertándolos como un buen método en mujeres con AAF positivos.

No aumentan el riesgo de brotes de lupus¹⁴.

Así, el implante subdérmico con progestágenos (etonogestrel) es uno de los métodos LARC (long-acting reversible contraceptive) recomendados en estas patologías^{15,25}, al tener una alta efectividad y seguridad.

C.2.c.- Inyecciones de gestágenos

Se administra intramuscular o subcutáneamente cada 3 meses. El fármaco utilizado es acetato-medroxiprogesterona (DMPA). Actualmente en desuso en España, sólo en algunas ocasiones se utilizan, como en el caso de mujeres con discapacidades intelectuales y que no puedan utilizar otros métodos.

Menos eficaz que el resto de métodos con sólo progestágenos (Índice de Pearl uso ideal: 0,2- 0,3; uso habitual: 3-6)¹².

Para el lupus, los criterios de elegibilidad son similares a los de la píldora de progestágenos con respecto a la presencia de AAF, criterio 2 o 3 USMEC. En el caso de presentar trombocitopenia grave (<50.000/mcl) en el momento de su inserción, el criterio de USMEC es

de 322, porque el patrón de sangrado menstrual puede empeorar al iniciar este método²³. Si la trombocitopenia aparece durante su uso, no existe problema, es criterio 2 de USMEC.

No aumentan el riesgo de brotes de lupus¹⁴.

Algunos autores^{14,40}, lo recomiendan incluso en mujeres con AAF, salvo si toman corticoides o presentan otros riesgos de osteoporosis.

En mujeres con artritis reumatoide, si está con tratamiento inmunosupresor y no tiene otros factores trombogénicos asociados, su criterio de elegibilidad es 2-3 de USMEC y puede utilizarlo con criterio 2 de USMEC, si no precisa de tratamiento inmunosupresor.

C.2.d.- DIU con levonorgestrel (DIU-LNG)

Los DIU medicados con progestágenos, además de ser un excelente método anticonceptivo, tienen el efecto de disminuir el sangrado menstrual. Por ello, es un método recomendado en mujeres de todas las edades que presenten hipermenorrea que cause anemia.

Al no depender del cumplimiento de la usuaria, es un método muy eficaz (Índice de Pearl uso ideal: 0,2; uso habitual: 0,2)¹², mayor incluso que el DIU de cobre. Es el método LARC más eficaz⁴⁶.

No aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso⁴⁹.

Sin embargo, para USMEC este aspecto si lo consideran a la hora de la prescripción. Los criterios de elegibilidad son similares a los de la píldora de progestágenos para lupus: criterio 3 de USMEC si AAF positivos (o desconocidos) y criterio 2 de USMEC para el resto de situaciones^{22,23}.

Otros autores^{14,40} permiten su utilización en cualquier mujer que presente AAF positivos, siendo de especial interés, en caso de hipermenorrea.

No aumentan el riesgo de brotes de lupus¹⁴.

En el caso de artritis reumatoide que precisen tratamiento inmunosupresor (y sin otras patologías de riesgo trombogénico) el criterio de elegibilidad de CDC es 2 para su inserción, pero 1 de CDC si es portadora ya de DIU-LNG cuando precisa el tratamiento inmunosupresor²².

El DIU-LNG es uno de los métodos LARC (long-acting reversible contraceptive) recomendados en estas patologías^{15,18}, al tener una alta efectividad y seguridad, en la gran mayoría de situaciones.

D. LIGADURA DE TROMPAS

Método que puede ser recomendado una vez que la mujer ha satisfecho su deseo reproductivo y desea un método definitivo. Presenta un (Índice de Pearl uso ideal: 0,5; uso habitual: 0,5)¹².

Este método no es valorado por USMEC.

E. MÉTODOS NATURALES Y COITO INTERRUPTUS

Presentan unas altas tasa de fallo (Índice de Pearl uso ideal: 3-5; uso habitual: 22-27), por lo que al ser poco eficaces no podemos recomendar su uso en estas patologías.

Este método tampoco es valorado por USMEC.

TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Las publicaciones sobre enfermedades autoinmunes y fertilidad y/o técnicas de reproducción asistida son escasas, centrándose la mayor parte de ellas en el lupus y el SAF.

IMPACTO DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES SOBRE LA FERTILIDAD

La relación de las enfermedades autoinmunes con la subfertilidad y esterilidad está aún en discusión. Recientes estudios han demostrado que la autoinmunidad no puede considerarse como causa probable de esterilidad primaria. Sin embargo, sí se ha observado una menor reserva ovárica y menores tasas de gestación en pacientes con LES y SAF y enfermedades crónicas en general^{52,53,54}.

La fertilidad se considera normal en las mujeres con LES salvo en aquéllas con una evolución grave de su enfermedad o bien con fallo ovárico iatrogénico secundario al tratamiento con ciclofosfamida⁵⁵.

Se han descrito los siguientes mecanismos fisiopatológicos para explicar las posibles causas de infertilidad en mujeres con LES⁶:

- El estado inflamatorio crónico puede suprimir las funciones del eje hipotálamo-hipófisis-ovario⁵⁶.
- Los autoanticuerpos pueden causar ooforitis y disminución de la reserva ovárica.
- Hiperprolactinemia.
- Sangrado uterino anormal provocado por la trombocitopenia, la presencia de autoanticuerpos y el uso de corticoides y AINEs⁵⁷.
- El uso de fármacos potencialmente gonadotóxicos como la ciclofosfamida⁵⁸. En estos casos algunos autores recomiendan la preservación de la fertilidad previa al inicio del tratamiento⁵⁹.

Algunos estudios retrospectivos⁶⁰ han encontrado relación entre la presencia de anticuerpos antifosfolípido y la infertilidad y los malos resultados en técnicas de reproducción asistida (TRA). Por el contrario, estudios más recientes no han detectado una mayor prevalencia de estos autoanticuerpos en mujeres infértiles. Además, la presencia de anticuerpos antifosfolípido no ha demostrado tener influencia en el resultado de las TRA^{61,62}.

RIESGO DE LA ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Las TRA incluyen estimulación de la ovulación con gonadotropinas, el uso de análogos o bien antagonistas de la GnRH, y la administración de progesterona y gonadotropina coriónica humana exógena⁶³.

Actualmente, se pueden utilizar TRA en mujeres con enfermedades autoinmunes con relativa seguridad, siempre que se encuentren estables de su enfermedad y sean formas leves. Es imprescindible un estudio previo serológico y analítico, especialmente

en casos como el LES, que si estuviera alterado, contraindicaría el inicio de la estimulación⁷. Por tanto, la enfermedad tiene que estar inactiva y durante la estimulación será necesaria una estrecha monitorización de la paciente¹¹.

Las complicaciones descritas en relación con la inducción de la ovulación y la estimulación ovárica se derivan del aumento de los niveles séricos de estrógenos, y no tanto del tipo de medicación empleada. De hecho, los niveles de estrógenos circulantes durante la estimulación superan de 2 a 10 veces los que se detectan durante la menstruación⁶⁴, aunque son 10 veces más bajos que los que se producen en el tercer trimestre de la gestación⁶³.

Los niveles elevados de estrógenos durante la estimulación pueden inducir nuevos brotes en mujeres con LES o SAF o desencadenar una enfermedad autoinmune en mujeres susceptibles⁷.

Las complicaciones durante la estimulación suelen consistir en la aparición de brotes que por lo general se controlan bien con la medicación adecuada⁷.

El *síndrome de hiperestimulación ovárica* es una de las complicaciones más graves asociadas a las TRA y produce un aumento del riesgo de trombosis (por la hemoconcentración que ocasiona), independientemente de la enfermedad de base que presente la mujer⁶⁵.

Probablemente la complicación derivada de la estimulación que más puede preocupar en mujeres con LES y SAF es la trombosis. Durante la estimulación ovárica se han descrito una serie de cambios tales como el aumento de la concentración de fibrinógeno en relación con el aumento de los niveles séricos de estradiol, aumento del factor de Von Willebrand, y la reducción de la antitrombina III y de la actividad fibrinolítica, que podrían inducir a un estado de hipercoagulabilidad. Sin embargo, el riesgo absoluto de trombosis durante la estimulación ovárica es bajo porque la elevación de los niveles de estrógenos es secundaria al aumento del estradiol endógeno y no sintético, y además se produce durante un período de tiempo muy corto. Por tanto, el riesgo de trombosis estaría aumentado sólo en mujeres con trombofilia o historia de eventos trombóticos⁶⁶.

¿CÓMO REALIZAR LA ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN MUJERES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES?

En ocasiones, los tratamientos para la realización de TRA requieren la utilización de anticonceptivos hormonales orales, que no pueden incluir sólo gestáge-

nos, ya que no cumplirían los objetivos de su uso de cara a la estimulación, aunque son los que menos se asocian a la aparición de brotes en el LES y tienen menor riesgo de trombosis. Diversos estudios recientes han demostrado que en mujeres seleccionadas con enfermedad inactiva, títulos bajos de anticuerpos antifosfolípido, anticoagulante lúpico negativo, ausencia de factores de riesgo y sin antecedentes de trombosis, pueden utilizarse con seguridad anticonceptivos orales combinados con la mínima dosis de etinilestradiol (30-35 µg)^{3,67}.

Son escasos los estudios que comparan los diferentes protocolos de estimulación en cuanto a los posibles riesgos y beneficios en mujeres con enfermedades autoinmunes, aunque en general se recomienda realizar una estimulación suave. Es fundamental, prevenir el síndrome de hiperestimulación ovárica ya que produce un aumento del riesgo de trombosis. Esto se consigue mediante una serie de estrategias⁶⁸:

- Estimulación ovárica suave.
- Utilizar protocolo corto con antagonistas de la GnRH.
- Descarga ovulatoria con análogo de la GnRH.
- No transferir embriones en fresco. Vitrificar los embriones.

La terapia coadyuvante con anticoagulantes, corticoides o inmunosupresores durante y después de la estimulación ovárica debe tenerse en cuenta para prevenir la trombosis o la aparición de un brote. La anticoagulación no está indicada en mujeres con LES y SAF sin historia de trombosis antes de la punción para la captación de ovocitos⁶⁹. La eficacia del AAS para evitar la trombosis en la fase de estimulación es aún incierta⁷⁰. En estas mujeres, se debería recomendar la tromboprofilaxis con heparina desde el momento de la transferencia embrionaria para así reducir el riesgo de trombosis que se ve aumentado con el inicio de la fase lútea.

Las mujeres que estuvieran en tratamiento con anticoagulantes orales por antecedente de trombosis y presencia de AAF deberán pasar a dosis terapéuticas de heparina durante la estimulación ovárica añadiendo AAS a bajas dosis. La heparina deberá suspenderse de 12 a 24 horas antes de la punción para la captación de ovocitos para así reducir el riesgo de sangrado, y reiniciarla después de 6-12 horas si la mujer está clínicamente estable. El AAS se suspenderá 5-7 días antes de la punción para evitar el sangrado⁷. En estos casos, la tromboprofilaxis se mantendrá hasta la realización del test de gestación y si es positivo, durante todo el embarazo.

En aquellas mujeres con LES pero sin SAF no se recomienda la anticoagulación profiláctica pero sí la terapia con corticoides o inmunosupresores para evitar la aparición de un brote durante la estimulación.

En los casos de donación de ovocitos o transferencia de embriones vitrificados se recomienda realizarlos en ciclo natural en lugar de administrar estradiol

exógeno para la preparación endometrial⁶⁶. Si son necesarios, es preferible utilizar estrógenos naturales en lugar de sintéticos y emplear la vía transdérmica para su administración, ya que así se produce un menor impacto sobre la coagulación.

Se puede emplear progesterona natural de manera segura para apoyar la fase lútea, preferiblemente vía vaginal.

CONCLUSIONES

- Las mujeres con enfermedades autoinmunes deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces y seguros.
- Se debe aprovechar toda consulta asistencial para investigar sobre el método anticonceptivo que utilizan y asesorar sobre el más adecuado dependiendo de la patología, comorbilidades y fármacos que precisen para el control de su enfermedad.
- Los métodos anticonceptivos reversibles de larga duración (LARC) son la mejor opción para mujeres con patologías que presentan un mayor riesgo de eventos adversos para la salud como resultado del embarazo. Por tanto, son los más adecuados para las mujeres con enfermedades sistémicas autoinmunes, por su alta eficacia y seguridad. Los más recomendados son DIU-Cu, DIU-LNG e implante subdérmico de etonogestrel.
- Aunque siguen existiendo algunas controversias sobre la utilización de LARC con progestágenos en mujeres con anticuerpos antifosfolípido positivos, no hay ninguna investigación que los contraindique.
- La anticoncepción hormonal combinada (estrógenos y progestágenos) puede utilizarse en la mayoría de las enfermedades autoinmunes, excepto en lupus activo o que exista un aumento del riesgo de trombosis: anticuerpos antifosfolípido positivos, historia previa de trombosis arterial o venosa, síndrome nefrótico o vasculitis.
- Los métodos con sólo progestágenos son una buena opción para disminuir el sangrado menstrual, especialmente en pacientes anticoaguladas.
- Los métodos de barrera son los menos eficaces. Deben utilizarse siempre para evitar enfermedades de transmisión sexual, pero no como método anticonceptivo en estas pacientes.
- Las técnicas de reproducción asistida pueden utilizarse con seguridad en mujeres con enfermedades autoinmunes.
- Las complicaciones más graves en estas patologías no se dan durante el período de estimulación ovárica sino durante la gestación. Por tanto, el principal motivo para contraindicar una TRA es el riesgo elevado de tener una complicación grave durante el embarazo o el puerperio.

- Antes de comenzar con técnicas de reproducción asistida, se debe evaluar a la paciente y realizar un consejo preconcepcional, estableciendo el posible pronóstico de la gestación en base a la función renal, las cifras de tensión arterial y el título de anticuerpos antifosfolípido, e informarla del impacto de la enfermedad sobre el embarazo y del impacto del embarazo sobre la enfermedad. Es fundamental planificar la gestación para que ésta se produzca en un período de inactividad de la enfermedad y ajustando la medicación para evitar efectos no deseados sobre el feto.
- Si la enfermedad está clínica y médicamente controlada no parecen aumentar las complicaciones durante las TRA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gergianaki I, Bortoluzzi A, Bertias G. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018; 32 (2): 188-205.
2. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2017; 151 (Suppl 1): S43-S47.
3. Bellver J, Pellicer A. Ovarian stimulation for ovulation induction and in vitro fertilization in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Fertil Steril.* 2009; 92 (6): 1803-10.
4. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1785-96.
5. Askanase AD. Estrogen therapy in systemic lupus erythematosus. *Treat Endocrinol* 2004;3:19-26.
6. Oktem O, Yagmur H, Bengisu H, Urman B. Reproductive aspects of systemic lupus erythematosus. *J Reprod Immunol.* 2016; 117: 57-65.
7. Canedo E, Matorras R, Ocerin I. Estimulación de la ovulación en pacientes con lupus y síndrome antifosfolípido primario. *Revista iberoamericana de fertilidad.* 2003; 20 (3): 2003: 149-156.
8. Andreoli L, Crisafulli F, Tincani A. *Curr Opin Rheumatol.* 2017; 29: 473-479.
9. Lazzaroni MG, Dall'Ara F, Fredi M, et al. A comprehensive review of the clinical approach to pregnancy and systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2016; 74: 106-117.
10. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76:476-485.
11. Martínez-López JA, García-Vivar ML, Cáliz R et al. Recomendaciones sobre actuaciones a seguir durante la edad fértil, el embarazo, posparto y lactancia en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias y autoinmunes. *Reumatol Clin.* 2017;13(5): 264-281
12. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica de Anticoncepción Hormonal e Intrauterina. Guía de Práctica Clínica de Anticoncepción Hormonal e Intrauterina. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2019. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
13. Costillas-Caño P, Cristóbal-García I, Falguera-Puigd, G. Buenas prácticas en el asesoramiento anticonceptivo a mujeres: recomendaciones del grupo de Expertos Multidisciplinar en Materia Anticonceptiva (EMMA). *Medicina Reproductiva y Embriología Clínica* 2018; 5: 1-10.
14. Sammaritano LR. Contraception in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2014; 23: 1242-5.
15. Sammaritano RL. Contraception and pre-conception counseling in women with autoimmune disease. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.09.003>. (en prensa).
16. Schwartz EB, Manzi S. Risk of unintended pregnancy among women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008; 59: 863-866.
17. Yazdany J, Panopalis P, Gillis J, et al. A quality indicator set for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care and Research.* 2009; 61: 370-377.
18. Ostensen M, Von Eisebeck M, Villiger PM. Therapy with immunosuppressive drugs and biological agents and use of contraception in patients with rheumatic disease. *J Rheumatol* 2007; 34(6): 1266-1269.
19. Yazdany J, Trupin L, Kaiser R, et al. Contraceptive counseling and use among women with systemic lupus: A gap in health care quality? *Arthritis Care and Research (Hoboken)* 2011; 63: 358-365.
20. Ivanovic-Zivic D, Pastene C, Menéndez M, et al. Anticoncepción hormonal en mujeres jóvenes con enfermedades reumatológicas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2014; 79(6): 459 - 465.
21. Mendel A, Bernatsky S, Pineau CA, et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with systemic lupus erythematosus with and without medical contraindications to oestrogen. *Rheumatology.* 2019; 58(7): 1259-67.
22. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al. U.S. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65, n° 3.
23. Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *ACOG Practice Bulletin No. 206.* American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2019; 133: e128-50.
24. Farr S, Folger S, Paulen M, et al. Safety of contraceptive methods for women with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Contraception* 2010; 82: 64-71.
25. Winner B, Peipert JF, Zhao Q, et al. Effectiveness of long-acting reversible contraception. *New England Journal of Medicine.* 2012; 366(21): 1998-2007.
26. Anticoncepción. Asociación Latinoamericana de Endocrinología Ginecológica (ALEG). Coord. Lima S, Manzur A; 2018. Guías ALEG.
27. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil Steril.* 2017; 107(1): 43-51.
28. Culwell KR, Curtis KM, del Carmen Cravioto M. Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2009; 114: 341-53.
29. Drossaers-Bakker KW, Zwiderman AH, Van ZD, et al. Pregnancy and oral contraceptive use do not significantly influence outcome in long term rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 405-8.

30. Sarabi ZS, Chang E, Bobba R, et al. Incidence rates of arterial and venous thrombosis after diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005; 53: 609-12.
31. Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2539-49.
32. Romero-Díaz J, García-Sosa I, Sánchez-Guerrero J. Thrombosis in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases of recent onset. *J Rheumatol.* 2009; 36: 68-75.
33. Li RH, Gebbie AE, Wong RW, et al. The use of sex hormones in woman with rheumatological disease. *Hong Kong Med J.* 2011; 17: 487-91.
34. Somers E, Magder LS, Petri M. Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002; 29: 2531-6.
35. Chopra N, Koren S, Greer WL, et al. Factor V Leiden, prothrombin gene mutation, and thrombosis risk in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol.* 2002; 29: 1683-8.
36. Choojitaram K, Veraseritnyom O, Totemchokchyakarn K, et al. Lupus nephritis and Raynaud's phenomenon are significant risk factors for vascular thrombosis in SLE patients with positive antiphospholipid antibodies. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 345-51.
37. Andreoli A, Chighizola B, Banzato A, et al. Estimated frequency of Antiphospholipid Antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: A critical review of the literatura. *Arthritis Care & Research.* 2013; 65 (11): 1869-1873.
38. Urbanus RT, Siegerink B, Roest M, et al. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2009; 8(11): 998-1005.
39. Ramírez I. ¿Qué anticonceptivo recomendamos para mujeres con trombofilia conocida?. En: Ramírez I, Rodríguez J. Anticoncepción y trombosis. S.L.: Grupo Acción Médica, S.A, 23-31.
40. Papadakis E, Banti A, Kioumi A. Women's Issues in Antiphospholipid Syndrome. *IMAJ* 2016; 18, 524-529.
41. Danowski A, de Azevedo MNL, Petrie M. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2009; 36(6): 1195-99.
42. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score., *Rheumatology.* 2013; 52: 1397-1403
43. Fischer-Betz R, Specker C. Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2017; 31: 397-414.
44. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2550-2558.
45. Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005; 353: 2539-2549.
46. Sammaritano LR. Contraception in patients with rheumatic disease. *Rheumatic Disease Clinics of North America,* 2017; 43 (2): 173-188.
47. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Anticonceptivos hormonales combinados: conclusiones de la revisión del riesgo de tromboembolismo venoso. Información para profesionales sanitarios. Referencia: MUH (FV), 27/2013.
48. Cravioto MC, Jiménez-Santana L, Mayorga J, et al. A. Side effects unrelated to disease activity and acceptability of highly effective contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus: a randomized clinical trial. *Contraception.* 2014; 90: 147-53.
49. Mantha S, Karp R, Raghavan V, et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e4944.
50. Kurkowski J, Geyer J, Curry M, et al. Contraceptive use, counseling given and occurrence of venous thrombus embolism (VTE) in adolescent systemic lupus erythematosus patients (SLE). *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology.* 2017; 30(2): 288.
51. Chabbert-Buffet N, Amoura Z, Scarabin PY, et al. Pregnane progestin contraception in systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of 187 patients. *Contraception* 2011; 83(3): 229-37.
52. Lockshin MD. Autoimmunity, infertility and assisted reproductive technologies. *Lupus.* 2004; 13: 669-72.
53. Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2003; 2(3): 119-25.
54. Sommers EC, Marder W. Infertility- Prevention and management. *Rheum Dis Clin N Am,* 2017; 43: 275-285.
55. Huong LT, Wechsler B, Piette JC. Induction d'ovulation et lupus. *Ann Med Interne.* 2003; 154:45-50.
56. Medeiros PB, Febronio MV, Bonfa E, et al. Menstrual and hormonal alterations in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2009; 18, 38-43.
57. Silva CA, Deen ME, Febronio MV, et al. Hormone profile in juvenile systemic lupus erythematosus with previous or current amenorrhea. *Rheumatol Int.* 2011; 31, 1037-1043.
58. Harward LE, Mitchell K, Pieper C, et al. The impact of cyclophosphamide on menstruation and pregnancy in women with rheumatologic disease. *Lupus.* 2013; 22, 81-86.
59. Clowse MEB, Chakravarty E, Costenbader KH, et al. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64(5):668-74.
60. Carp HJ, Shoenfeld Y. Antiphospholipid antibodies and infertility. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007; 32: 159-61.
61. Cervera R, Balasch J. Bidirectional effects on autoimmunity and reproduction. *Hum Reprod Update.* 2008; 14: 359-66.
62. Horstein MD, Davis OK, Massey JB, et al. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2000; 73: 330-3.
63. Guballa N, Sammaritano L, Schwartzman S et al. Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Arthritis and Rheumatism.* 2000; 43 (3): 550-556.
64. Askanase AD, Buyon JP. Reproductive health in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002; 16: 265-80.
65. Henriksson P, Westerlund E, Wallén H, et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ.* 2013; 346:e8632.
66. Shulman A. Safety of IVF under anticoagulant therapy in patients at risk for thrombo-embolic events. *Reprod Biomed Online.* 2006; 12:354-8.
67. Lowe GDO. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *Br J Haematol.* 2008; 140: 488-95.
68. Huong DLT, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. Importance of planning ovulation induction therapy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a single center retrospective study of 21 cases and 114 cycles. *Semin Arthritis Rheum.* 2002; 32: 174-88.
69. Udoff LC, Branch DW. Management of patients with antiphospholipid antibodies undergoing in vitro fertilization. *J Autoimmun.* 2000; 15: 209-11.
70. Lockshin MD, Sammaritano LR. Lupus pregnancy. *Autoimmunity.* 2003; 36: 33-40.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido

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

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN EULAR/ACR 2019 DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO DE LA EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM Y EL AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY

Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1400-1412. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1151-1159.

Este documento, que se ha comunicado simultáneamente en las publicaciones del American College of Rheumatology y de la European League Against Rheumatism, supone el resultado de la labor conjunta de ambas entidades para el desarrollo de nuevos criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico (LES). Se establecieron cuatro fases: I) Generación de los criterios, con evaluación de los anticuerpos antinucleares (ANA) como criterio de entrada, mediante una revisión sistemática con meta-regresión de la literatura; un ejercicio internacional con metodología Delphi en el que participaron expertos de América, Europa y Asia (internistas, reumatólogos, dermatólogos, nefrólogos, pediatras, e investigadores no-clínicos); una cohorte de pacientes incidentes, con menos de 12

meses de evolución de su enfermedad; y, para incluir su punto de vista, una revisión de un corte transversal de un grupo de pacientes alemanes con LES. II) Reducción de los criterios seleccionados mediante ejercicios con técnicas Delphi y de grupos nominales. III) Definición de los criterios y su ponderación, basado en su rendimiento y en los resultados de los análisis de decisión multicriterio; IV) refinamiento de los pesos y puntuaciones de corte en una nueva cohorte de derivación de 1.001 sujetos y validación, comparando con los criterios anteriores, en una nueva cohorte de validación de 1.270 sujetos. Con esta metodología, se establecen los nuevos criterios de clasificación EULAR/ACR 2019 que incluyen la obligación de tener una determinación positiva de ANA, al menos en una ocasión, como criterio de entrada. Se sigue con criterios ponderados aditivos agrupados en 7 dimensiones clínicas (síntomas constitucionales, hematológicos, neuropsiquiátricos, mucocutáneos, serosos, musculoesqueléticos y renales) y 3 dimensiones inmunológicas (anticuerpos antifosfolípidicos, factores del complemento y anticuerpos específicos del LES), y ponderación de 2 a 10. Aquellos pacientes con puntuación ≥ 10 quedan clasificados como LES. En la cohorte de validación, los nuevos criterios tienen una sensibilidad

(S) del 96,1% y una especificidad (E) del 93,4%, lo que supone mejoría, comparado con los valores de 82,8% de S y 93,4% de E de los criterios ACR 1997 y 96,7% de S y 83,7% de E de los criterios SLICC 2012.

Comentarios

Los autores destacan la rigurosa metodología que han desarrollado en la creación de estos nuevos criterios de clasificación del LES, con la participación multidisciplinar de las especialidades implicadas, en un ámbito internacional, así como la implicación en el proceso de los pacientes con la enfermedad (OCEBM Levels 2011: nivel 2). Se refuerza la importancia de presentar ANA positivos y la utilidad de la técnica estadística de agrupación jerárquica y ponderación para establecer los criterios. En un proceso tan heterogéneo como el LES y siempre considerando que la mayoría de los pacientes no tienen un dato "único" para ser diagnosticados, y que el "gold estándar" del LES sigue siendo la opinión de los clínicos, disponer de una herramienta como ésta supone mejorar claramente las posibilidades de investigación en el conocimiento del proceso en todos sus apartados, etiología, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Ahora solo queda trasladarlo a la vida diaria.

REVISIÓN SISTEMÁTICA CON META-ANÁLISIS DE EFECTO DE LOS ANTIPALÚDICOS SOBRE LAS LIPOPROTEINAS SÉRICAS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Wallace DJ, Alexander RV, O'Malley T, et al. *Lupus Sci Med* 2019 Sep 19;6(1):e000349.

En este estudio multicéntrico los autores evalúan, de forma prospectiva, aleatorizada y doblemente enmascarada (OCEBM Levels 2011: nivel 2), la probabilidad de obtener, por parte de los médicos asistenciales, un diagnóstico clínico de lupus eritematoso sistémico (LES) al inicio de la enfermedad, frente a otras enfermedades autoinmunes sistémicas, con las pruebas de laboratorio habituales (PLH) comparando con una prueba multianalítica en dos escalones en la que se incluyen un panel de productos de activación del complemento (PAC) adheridos a las células de sangre periférica (hematíes y linfocitos B) y un combinado de ocho autoanticuerpos, que dispone de una sensibilidad del 80% y especificidad del 86% (*Lupus Sci Med* 2014;1:e000056.). En 32 centros se seleccionaron 145 pacientes con baja probabilidad de padecer LES al inicio del estudio, valorados por un grupo de clínicos expertos, y una historia de ANA positivos, que fueron aleatorizados, 1:1 al brazo PLH (en estos pacientes se practicaron las determinaciones analíticas decididas por sus médicos asistenciales) o al brazo PAC. La variable resultado principal fue el cambio en la probabilidad (medida en una escala Likert, 1-5) de ser diagnosticado de LES antes-después de disponer del resultado de las pruebas analíticas del estudio, PLH frente a PAC. Se analizaron también las decisiones de cambio en el tratamiento farmacológico basadas en los resultados de laboratorio. Ambos grupos eran similares en términos de edad, distribución de

sexo, y probabilidad pre-analítica de diagnóstico de LES (1.42 ± 0.06 vs 1.46 ± 0.06 puntos). Tras disponer de los resultados analíticos, la probabilidad de diagnóstico de LES fue menor en el grupo PAC que en el grupo PLH (-0.44 ± 0.10 vs -0.19 ± 0.07 ; $p=0.027$), lo que también se observó a las 12 semanas de seguimiento (-0.61 ± 0.10 vs -0.31 ± 0.10 ; $p=0.025$). En el grupo asignado al brazo PAC, un resultado positivo se asoció con el inicio de tratamiento con prednisona ($p=0.034$). Estos aspectos llevan a los autores a concluir que la prueba analítica PAC tiene utilidad clínica tanto en el diagnóstico de los pacientes con LES como en las decisiones de tratamiento.

Comentarios

La presencia de anticuerpos antinucleares y la disminución de los niveles de los factores C3 y C4 en sangre se utilizan, tanto en la práctica clínica para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con LES, como en los estudios de investigación para su adecuada clasificación, aunque estamos lejos de disponer del consenso adecuado. Como se comenta, los autores consideran que, dada su exactitud diagnóstica, sus resultados avalan esta prueba analítica en dos escalones de determinación de productos de actividad del complemento y ANA, para su utilización en la práctica clínica. Dada la trascendencia del diagnóstico precoz del LES (*Appl Health Econ Health Policy* 2014;12:179.), y que el estudio tiene alto nivel de validez, merece la pena plantear su utilización en términos de importancia del resultado obtenido en este subgrupo de pacientes con LES y otras EAS en su inicio. Pero, el estudio es de corta duración y la prueba puede no estar disponible en muchos centros, por lo que su utilidad práctica en nuestro medio es cuestionable, aunque dada la velocidad de implantación de la tecnología actual es posible que pronto pueda estar a nuestro alcance.

INFLUENCIA DE LOS BROTES DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD DE LOS PACIENTES CON LUPUS

Corneloup M, Maurier F, Wahl D, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2019 Oct 17. pii: kez451. [Epub ahead of print]

Este estudio, prospectivo, multicéntrico, desarrollado en el transcurso de 2 años, entre 2012 y 2015, en la cohorte EQUAL, que incluyó 9 centros de referencia en Francia (OCEBM Levels 2011: nivel 2), exploró el efecto de la actividad de la enfermedad (AE), medida con el índice de brote SLENA-SLEDAI (SFI) y su versión revisada (SFI-R), en intervalos de 6 meses, sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), medida con escalas específicas de lupus eritematoso sistémico (LES), *LupusQoL* y *SLEQOL*, a intervalos de 3 meses y analizado como un modelo longitudinal de la teoría de respuesta de ítems. Se definió la remisión como el paso de un brote, en algún órgano o sistema, en la visita anterior, a la ausencia de brote en la visita siguiente. Mediante modelización basada en la teoría de respuesta de ítems (TRI), se hicieron comparaciones de las puntuaciones obtenidas en ambas escalas entre el grupo de pacientes "en fase de remisión" y el de pacientes "sin antecedente de brote". Se incluyeron 336 pacientes con LES (criterios ACR 1997), entre 18 y 75 años, 89.9% mujeres. Las puntuaciones de los ítems de *LupusQoL* y *SLEQOL* relacionadas con los aspectos físicos de la CVRS (salud física, función física, dolor) son las que estuvieron más afectadas por los brotes musculoesqueléticos y cutáneos. Los brotes cutáneos tuvieron una influencia significativa en la dimensión de "imagen auto-percibida". Los brotes neurológicos o psiquiátricos tuvieron un impacto mayor en las dimensiones específicas de la CVRS. El impacto de los brotes sobre la CVRS pudo mantenerse hasta 18 meses después de su inicio. Los autores concluyen que

la TRI puede precisar mejor los ítems que se ven influidos por la actividad de la enfermedad, mostrando cambios latentes de un carácter, lo que debería verificarse mediante la comparación de grupos establecidos en un ensayo clínico.

Comentarios

La CVRS en el LES puede evaluarse con escalas genéricas o específicas; las primeras permiten hacer comparaciones con otras enfermedades

crónicas y las segundas destacan aspectos propios de la enfermedad. Las características demográficas, clínicas, económicas, sociales (Clin Rheumatol 2009;28:265) y psicológicas, son determinantes de la CVRS de los pacientes. Aunque la AE no parecía tener influencia sobre la CVRS en estudios de corte transversal (Lupus 1997;6:243) (Lupus 2006;15:633) (J Rheumatol 2001;28:525), la evaluación del efecto de todos estos factores se

mejora con estudios prospectivos que utilicen escalas específicas de CVRS, junto con el modelo basado en la TRI, que analiza el efecto individual de los diferentes ítems y se considera más sensible que el análisis longitudinal de las puntuaciones para detectar ciertos efectos aleatorios (Med Decis Making 2016;36:615). De esta manera, como muestran los autores, determinados aspectos de la CVRS se ven influidos por la actividad de ésta.

ARTRITIS REUMATOIDE



Manuel Tenorio Martín

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

INDICADOR COMPUESTO PARA EVALUAR LA CALIDAD ASISTENCIAL EN EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN LAS CONSULTAS EXTERNAS

MA Martín-Martínez, J L Andreu-Sanchez, F Sanchez-Alonso, et al. Reumatol Clin. 2019; 15(3):156-164. www.reumatologiaclinica.org.

El paradigma actual en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) contempla el diagnóstico temprano y el uso precoz de fármacos modificadores de enfermedad (FAME) para alcanzar la remisión o baja actividad inflamatoria. El objetivo del trabajo es desarrollar un Indicador Com-

puesto (IC) para evaluar la calidad asistencial en el manejo de los pacientes con AR.

Criterios de calidad seleccionados:

1. El tiempo transcurrido entre la petición de interconsulta y la primera visita al reumatólogo ha sido inferior a 4 semanas.
2. El tiempo transcurrido desde la primera visita y el establecimiento del diagnóstico de AR ha sido inferior a 2 semanas.
3. El tiempo transcurrido desde la primera visita y el inicio de MTX o primer FAME convencional ha sido inferior a 2 semanas.
4. En la historia clínica consta que se ha recomendado dejar de fumar.
5. Consta que se ha recomendado alcanzar y mantener el peso ideal.
6. Consta que se ha recomendado mantener una buena salud periodontal.
7. Consta que se ha realizado una evaluación explícita de factores de mal pronóstico como elemento determinante a la hora de escoger un tratamiento.
8. Consta que se ha realizado una evaluación explícita de actividad como elemento determinante a la hora de escoger un tratamiento.
9. Se ha realizado una radiografía de tórax antes de MTX.
10. Se ha prescrito ácido fólico si se ha prescrito MTX.
11. Se ha prescrito dosis bajas de glucocorticoides como FAME.
12. No se ha prescrito glucocorticoides a dosis superiores a 10 mg/día de prednisona o equi-

- valente por periodos superiores a un mes.
13. Consta que se ha prescrito infiltraciones para articulaciones inflamadas en el seno de un buen control sistémico de la enfermedad.
 14. Consta que se ha aumentado la dosis de MTX hasta los 20 mg/semana antes de decidir que existe respuesta inadecuada a MTX, en ausencia de efectos adversos que obliguen a suspender el MTX.
 15. Se ha registrado la vía de administración del MTX.
 16. Consta que se ha controlado al paciente cada mes hasta alcanzar remisión o baja actividad de la enfermedad.
 17. Consta que se han usado índices de actividad en las visitas (DAS28, SDAI, CDAI) o al menos recogida de sus componentes individuales (EVA, recuentos articulares, reactantes de fase aguda).
 18. Consta que se ha realizado intensificación terapéutica según objetivo prefijado.
 19. Consta que el paciente ha sido informado sobre la terapia por objetivos.
 20. Al paciente se le ha prescrito doble o triple terapia con FAME convencionales antes de prescribir el primer agente biológico.
 21. Al paciente se le ha prescrito un segundo FAME convencional en monoterapia o en terapia combinada antes de prescribirse el primer agente biológico.
 22. Se ha realizado radiografía de tórax y PPD antes del inicio del primer agente biológico.
 23. Se ha realizado determinación de serología VHB, VHC y VIH antes del primer biológico.
 24. Se ha monitorizado cada 6-8 meses al paciente tras alcanzar un adecuado control de la enfermedad.
 25. Se ha realizado una monitorización radiológica cada 3-12 meses.
 26. Se han realizado otras técnicas de imagen, como ecografía o resonancia magnética, para monitorizar actividad inflamatoria subclínica.
 27. Consta que las comorbilidades del paciente han sido tenidas en cuenta a la hora de diseñar tratamiento y fijar objetivo terapéutico.
 28. Consta que se ha considerado la presencia de hipertensión arterial.
 29. Consta que se ha considerado la presencia de dislipidemia.
 30. Consta que se ha considerado la presencia de diabetes mellitus.
 31. Consta que se ha recomendado vacunar de la gripe.
 32. Consta que se ha recomendado vacunar del neumococo.
 33. Consta que el personal sanitario ha realizado monitorización del riesgo cardiovascular.
 34. Se ha recogido peso y talla del paciente.
 35. Se ha realizado seguimiento telefónico de cumplimiento de tratamiento con FAME convencionales o agentes biológicos.
 36. Existe en el servicio de Reumatología una vía preferente para patología sospechosa de inflamatoria.
 37. Existe un mecanismo de asistencia ante un brote de un paciente con AR estable.

(Acrósticos.- CDAI: Clinical Disease Activity Index; DAS28: Disease Activity Score; EVA: escala visual analógica; FAME; MTX: metotrexato; PPD: derivado proteico purificado; SDAI: Simple Disease Activity Index; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.)

El Indicador Compuesto construido, consensuado y ponderado, permite evaluar la calidad asistencial de los pacientes con AR, en las Unidades de Reumatología de hospitales españoles, ofreciendo una medida resumen válida y fácilmente interpretable.

Comentarios

Este artículo, con formato de Panel de expertos, es suficientemente claro y detallado, por lo que no precisa más explicaciones. Añadir únicamente que han participado reumatólogos expertos de una veintena de hospitales españoles de referencia y ha sido patrocinado por la Fundación Española de Reumatología,

órgano de la Sociedad Española de Reumatología, lo que completa su solvencia.

Así pues, siguiendo los objetivos de nuestra sección: actualizar, fundamentar y armonizar hemos seleccionado este trabajo, que, además da razón de oportunidad (ítem 20 y 31) a los dos siguientes.

EFFECTIVIDAD DE LA VACUNA CONTRA LA INFLUENZA EN PACIENTES DE ARTRITIS REUMATOIDE TRATADOS CON INHIBIDORES DE TNF

Giovanni Adami, Angelo Fassio, Giovanni Orsolini et al: Eular Annual Congress. Madrid 2019. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215174>

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNFi) son terapias inmunosupresoras que aumentan el riesgo infeccioso. De hecho, los pacientes afectados por AR, que requieren TNFi, tienen un mayor riesgo de influenza-gripe en comparación con los controles sanos. Además, la respuesta inmune se considera lo suficientemente alta como para recomendar vacunación contra la influenza en todos los pacientes afectados por artritis reumatoide, independientemente del tratamiento.

No obstante, hay datos que muestran que los pacientes no están siendo vacunados como se recomienda. Además, dado que los sujetos con afecciones autoinmunes tratadas con TNFi tienen un mayor riesgo de influenza, todavía se desconoce el número exacto necesario para vacunar (NNV) para esta afección.

El NNV es el número requerido de individuos sanos que precisan recibir la vacuna para prevenir un caso de una enfermedad infecciosa dada. En este caso, en la vacuna contra la influenza es de 71. Suponiendo un costo por vacuna de \$ 20 a \$ 40, los costos para prevenir un caso de influenza clínica en controles sanos (71x20/40.) oscilarían entre \$ 1420 y \$ 2840.

Sin embargo, en pacientes de AR tratados con anti-TNF el NNV es de 10. O sea: es necesario vacunar sólo a 10 individuos para prevenir un caso. Costaría por tanto prevenir un caso entre 200 y 400 euros, que es en gran medida más bajo en comparación con los costos de los controles saludables.

Por tanto, el presente análisis proporciona más evidencias sobre la efectividad de la vacunación contra la influenza en pacientes afectados por artritis reumatoide que reciben tratamiento con TNFi y debe representar una llamada de atención para que todos estos pacientes sean vacunados de la gripe.

Conclusión

Añadir que se recomienda la vacuna con virus no vivos. También en el caso de la vacunación contra el neumococo.

cia descendente y progresiva de la prednisona hasta la dosis máxima de 7.5 mg/día, o incluso menos.).

Resultados: los pacientes seronegativos que comenzaron COBRA Slim (n = 38), tenían unas características similares a los pacientes seropositivos (n = 103). Sin embargo, los parámetros iniciales de actividad de la enfermedad fueron peores en pacientes seronegativos. Estos resultados se corroboraron al analizar toda la cohorte CareRA. La actividad media de la enfermedad fue significativamente mayor en pacientes seronegativos en las primeras etapas (semana 8 y 16), pero se hizo comparable a los seropositivos en 1 o 2 años. Es decir, los seronegativos tardaron más tiempo que los seropositivos hasta la primera me-

oría, a pesar de haber sido tratados con la misma estrategia.

Esto proporciona evidencia adicional de que la AR seronegativa ya no puede considerarse una forma leve de enfermedad y requiere una terapia inicial de tratamiento igualmente intensa que la AR seropositiva.

Conclusión

La importancia de este trabajo es significativa porque pone en entredicho el considerado, hasta ahora, paradigma de menor morbilidad de la artritis seronegativa frente a la seropositiva. Sobre todo teniendo en cuenta el potencial mórbido del Factor Reumatoide (FR) y Peptido Citrulinado Cíclico (CCP). Estaremos atentos a futuros trabajos que confirmen o contradigan esta hipótesis.

ARTRITIS REUMATOIDE SERONEGATIVA: ¿LEVE NO MÁS?

Sofía Pazmino, Annelies Boonen, Veerle Stouten. Scientific Abstracts, jueves, 13 de junio de 2019. Eular Annual Congress.Madrid-2019 <http://ard.bmj.com/Ann Rheum Dis>

Los autores recuerdan que la Artritis Reumatoide (AR) seronegativa se ha considerado históricamente como una enfermedad más leve que la seropositiva. Esto confiere un riesgo potencial de tratamiento de inicio menos contundente. Sin embargo, la calidad e intensidad de su respuesta a las terapias intensivas tempranas no se ha estudiado a fondo. Por lo que proponen el objetivo de comparar el curso de la enfermedad y respuesta al tratamiento en pacientes seronegativos y seropositivos del ensayo CareRA (379 pacientes con AR temprana), en el subgrupo o brazo de estrategia Cobra Slim (141 pacientes -38 seronegativos- que recibían una combinación de MTX y 30 mgs de prednisona diaria hasta obtener remisión o mejoría deseada y desde aquí iniciar destete en secuen-

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

LOS ESTUDIOS "PIVOTALES" DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA SOBRE LA TROMBOPROFILAXIS SECUNDARIA DE PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO NO HAN DEMOSTRADO LA PROTECCIÓN VASCULAR ESPERADA

Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Blood. 2018 Sep 27;132(13):1365-1371. doi: 10.1182/blood-2018-04-848333.

El ensayo TRAPS, aleatorizado, abierto, multicéntrico, con objetivo de no inferioridad de rivaroxabán frente a warfarina en 120 pacientes con SAF trombótico de alto riesgo (triple positividad de AAF) ha tenido como objetivo combinado la suma de recurrencia, hemorragia mayor y exitus de causa vascular. Los pacientes recibieron rivaroxabán 20 mg/día (15 mg/día en presencia de insuficiencia renal) o warfarina (objetivo de INR 2,5). El estudio terminó prematuramente con un seguimiento de 569 días (entre 2014-2018) debido a que el objetivo principal tuvo lugar en 11/59 pacientes

(19%) en el grupo rivaroxabán frente a 2/61 (3%) en el grupo de warfarina. Se observó trombosis en el brazo de rivaroxabán en 7 pacientes (12%): 4 ictus, 3 IAM; no se observaron en el brazo de warfarina. No hubo diferencias en el sangrado mayor, que se presentó en 4 pacientes en el grupo rivaroxabán (7%) vs 2 (3%) pacientes con antivitamina K.

Comentarios

La conclusión más importante de este esclarecedor ensayo es que rivaroxabán no protege frente a la recaída de la isquemia arterial en pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) que tienen un elevado riesgo vascular serológico (triple positividad de anticuerpos antifosfolípidos). Los autores indican que la adherencia al fármaco no pudo influir en los resultados dado que esta fue supervisada. Sin embargo sugieren que pueden existir picos y valles en el metabolismo de rivaroxabán, teniendo en cuenta que la concentración terapéutica es de 160-360 mcg/L. En el mismo sentido, la concentración requerida para inhibir el FXa podría ser mayor para prevenir la trombosis arterial frente a la venosa. Por último, los autores sostienen que puede existir una variación interindividual en la generación de trombina y además que los antivitamina K la reducen a través de dos vías, intrínseca y extrínseca. Respecto a otros anticoagulantes de acción directa (ACOD) no hay estudios de edoxabán en SAF. De dabigatrán existen dos ensayos aleatorios frente a warfarina para el tratamiento de la trombosis venosa aguda (RE-COVER® y RE-COVER™ II) y un tercero de dabigatrán versus warfarina para el tratamiento prolongado de la trombosis venosa (RE-MEDY™). Estos tres ensayos de fase III demostraron que dabigatrán es tan efectivo como warfarina para el tratamiento de la trombosis venosa aguda (hasta 6 meses) y para el tratamiento prolongado de la misma (hasta 6-36 meses después de un período inicial de 3-12 meses de anticoagulación). Cuando se analizó el efecto de la trombofilia sobre la prevención de la recidiva trombótica,

los autores concluyeron que la eficacia y seguridad de dabigatrán no se vio afectada de modo significativo por la presencia de trombofilia, incluida la presencia de una síndrome antifosfolípido (Efficacy of dabigatran versus warfarin in patients with acute venous thromboembolism in the presence of thrombophilia: Findings from RE-COVER®, RE-COVER™ II, and RE-MEDY™. Goldhaber SZ, Eriksson H, Kakkar A, et al. *Vasc Med.* 2016 Dec;21(6):506-514. doi: 10.1177/1358863X16668588).

Finalmente, sobre apixabán existe un ensayo en curso sobre trombofilia secundaria en SAF (Apixaban for the Secondary Prevention of Thrombosis Among Patients With Antiphospholipid Syndrome: Study Rationale and Design (ASTRO-APS). Woller SC, Stevens SM, Kaplan DA, et al. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016 Apr;22(3):239-47. doi: 10.1177/1076029615615960). Sin embargo, con posterioridad ha existido una modificación del protocolo por la que se excluyen del ensayo pacientes con SAF y trombosis arterial (Protocol Modification of Apixaban for the Secondary Prevention of Thrombosis Among Patients With Antiphospholipid Syndrome Study. Woller SC, Stevens SM, Kaplan DA, et al. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018 Jan;24(1):192. doi: 10.1177/1076029617729214).

Dos reflexiones finales. En primer lugar, existen notables diferencias entre la trombosis arterial y venosa. La trombosis arterial ocurre bajo un flujo sanguíneo de elevado cizallamiento o roce que induce la formación de trombos en el seno de un endotelio previamente dañado o con disrupción de placas ateroscleróticas, lo que lleva a la formación de trombos ricos en plaquetas, y por tanto susceptibles de tratamiento con antiagregantes. En la trombosis venosa el flujo sanguíneo es de baja presión y los coágulos pueden formarse en el seno de un endotelio intacto, siendo los trombos ricos en fibrina, que encapsulan hematíes y también agregados plaquetarios. El enfoque terapéutico en la trombosis venosa estaría basado en el uso de anticoagulantes. Como segunda

reflexión, y relacionada con la anterior, la pobre eficacia de la tromboprofilaxis secundaria arterial de los pacientes con SAF tratados con ACOD puede hacerse extensiva a los dicumarínicos, dado que la recaída arterial de los pacientes tratados con antivitamina K puede situarse, dependiendo de los estudios consultados, en un 10%-15%, razón por la cual se sigue consignando en las sucesivas guías y consensos de expertos que se han publicado en los últimos años la posibilidad de tratar a los pacientes con SAF y recidiva arterial mediante monoterapia con antivitamina K con un objetivo de INR superior o bien asociando bajas dosis de AAS a los dicumarínicos sin modificación de la intensidad de la anticoagulación.

QUÉ CONCLUYEN LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METANÁLISIS SOBRE EL PAPEL DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA EN LA TROMBOPROFILAXIS SECUNDARIA DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Sanchez-Redondo J, Espinosa G, Varillas-Delgado D, et al. *Clin Ther.* 2019 Sep;41(9):1839-1862. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.06.015.

En esta excelente revisión sistemática y metanálisis se han incluido 728 pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) procedentes de 60 estudios, en su mayoría series de casos y estudios retrospectivos. El 48% de los pacientes presentaban triple positividad de anticuerpos antifosfolípidos (AAF). El 57% tenían un SAF primario. El seguimiento medio era de 11 meses (0,3-76). Un 78% habían presentado una trombosis venosa como evento inicial. El anticoagulante de acción directa (ACOD) más utilizado fue rivaroxaban (77%), seguido de dabigatrán (21%) y de

apixabán. La recurrencia de la trombosis durante el tratamiento con ACOD fue del 14%, teniendo lugar la mayoría de los eventos en el primer año de seguimiento. La localización de la recaída fue venosa en el 42%, arterial en el 41%, y en el resto de casos fue mixta, pacientes con microangiopatía trombótica (MAT) o no consignados.

Se identificaron una serie de factores que aumentaban el riesgo de recurrencia: número de episodios trombóticos previos (1.80 [0.87] vs 1.67 [1.45]; $P = 0.012$), historia de trombosis arterial y venosa combinada (27.3% vs 9.2% [$P < 0.0001$]; odds ratio [OR] = 3.72 [95% CI, 1.91-7.25]), tratamiento previo con heparina de bajo peso molecular (9.8% vs 1.1% [$P = 0.04$]; OR = 9.95 [95% CI, 1.08-91.97]), estar bajo tratamiento inmunosupresor (41.7% vs 12.7% [$P = 0.03$]; OR = 4.9 [95% CI, 1.21-19.76]) y que la decisión del cambio a un ACOD fuera tomada por el propio paciente (32% vs 2.8% [$P = 0.001$]; OR = 16.24 [95% CI, 3.16-83.52]). No se observaron diferencias en el riesgo de sangrado.

Comentarios

Este estudio es el más reciente y clarificador de los disponibles hasta la actualidad sobre la experiencia del uso de anticoagulantes de acción directa (ACOD) en la tromboprolifaxis secundaria de pacientes con síndrome antifosfolípido. Entre otros resultados destaca el hecho de la precocidad en la presentación de la recaída, dentro del primer año. Además llaman la atención dos hechos. Por un lado, la elevada proporción de pacientes con recaída en el lecho venoso, similar a la retrombosis arterial, lo que quizás podría tener parte de su explicación en la elevada proporción de pacientes que partían de una trombosis venosa como causa de la anticoagulación. Por otro lado, la triple positividad de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) no supuso mayor riesgo para el desarrollo de nuevos eventos vasculares.

Existe otra notable revisión sistemática publicada previamente a esta (Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome

patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, et al. *Autoimmun Rev.* 2018 Oct;17(10):1011-1021. doi: 10.1016/j.autrev.2018.04.009) en la que se analizaron 447 pacientes con SAF tratados con ACOD, de ellos 290 con rivaroxabán, 144 con dabigatrán y 13 con apixabán. Se observó una recurrencia trombótica del 16% (73/447), sin diferencias entre los tres ACOD. De los 73 casos de recaída, 28 tuvieron lugar en el lecho venoso, 31 en el arterial, 13 presentaban lesiones de MAT y el resto fueron eventos no consignados de un modo más específico. El tiempo

medio hasta la recurrencia fue de 12 meses. En esta revisión sistemática, la presencia de triple positividad de AAF incrementaba por cuatro el riesgo de recurrencia.

Como conclusiones de ambas revisiones sistemáticas, la proporción de pacientes con SAF en tratamiento con ACOD que recaen con eventos arteriales y venosos es elevada y precoz, y el riesgo de presentar nuevos episodios trombóticos parece mayor en pacientes con un mayor riesgo serológico (triple positividad de AAF), mayor número de episodios trombóticos previos, con una historia de trombosis arterial y venosa combinada y en aquellos que se encuentran bajo tratamiento inmunosupresor.

ESCLERODERMIA



Norberto Ortego Centeno

Raquel Ríos Fernández

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

ESTUDIO DE SEGURIDAD Y EFICACIA DE RITUXIMAB EN LA PRÁCTICA CLÍNICA (EUSTAR). ¿EXISTE UNA NUEVA OPCIÓN TERAPÉUTICA EN ESTOS PACIENTES?

Elhai M, Boubaya M, Distler O, et al. *Ann Rheum Dis* 2019;78:979-987

Hasta ahora, las opciones terapéuticas en la esclerodermia siguen siendo muy limitadas, con poca evidencia, muestras muy pequeñas y estudios no controlados.

Este estudio pretende ver la efectividad del rituximab (RTX) en pacientes con esclerodermia en la

práctica clínica. Ya existe un estudio previo (EUSTAR) en el que se trataron 63 pacientes observando mejoría de la afectación cutánea con estabilización de la función pulmonar, pero se limitó a un seguimiento de 6 meses y sólo 9 de estos pacientes tenían afectación pulmonar intersticial. Este estudio se realiza en una población mayor, con más tiempo de seguimiento (media de dos años) y con más pacientes con afectación pulmonar. Se parte también la base de datos EUSTAR, con información hasta finales de julio de 2017 y se reclutaron 254 pacientes. Setenta y un por ciento eran mujeres, con una edad media de 51 años, 64% con forma difusa y 71% con fibrosis pulmonar.

La media de extensión de la fibrosis pulmonar en la TAC era del 20%. Los anti-Scl 70 y los ACA se detectaron en el 53% y el 11% de los pacientes, respectivamente. Un 26% estaban diagnosticados de S. overlap. Los tratamientos previos que habían recibido fueron inmunosupresores en 66/252, (32.5%), biológicos en 24/252 (9.5%), y ciclofosfamida en 23/252(9.1%). La indicación del tratamiento fue la afectación pulmonar 146/254 (58%), la esclerosis de la piel 81/254 (32%) y la afectación musculoesquelética 108/254 (42%). Junto con el RTX los pacientes recibieron una dosis media de esteroides de 10 mg/d (IC 5-10) (67.3%); 136 pacientes (53.5%) se trataron a la vez con inmunosupresores (75 con metotrexate, 45 con micofenolato, 14 con azatioprina y 6 con ciclofosfamida).

Después de un seguimiento de dos años, sólo el 17% tuvieron efectos secundarios leves y un 14% graves. Seis fallecieron (dos muertes súbitas, una sepsis atribuida a úlcera en decúbito, un fallo cardiaco y dos en posible relación con rituximab).

A nivel cutáneo la mRSS disminuyó de 22.1 + 9.3 a 14.1+8.4 vs. 21.1+10.5 a 16.2+10.3 en los controles ($p < 0.0001$).

En cuanto a la eficacia a nivel pulmonar, la FVC, la DLCO y la extensión de la fibrosis permanecieron estables, igual que en los controles. En el análisis univariante la función pulmonar tendió a mejorar en los primeros estadios de la enfermedad y en pacientes con FVC $< 80\%$, que no se confirmó en el multivariante. En análisis secundarios el uso concomitante con micofenolato (en 37 pacientes) mostró mejores resultados aunque la diferencia con pacientes tratados sólo con RTX no fue estadísticamente significativa. No había diferencia para aquellos que tenían o no factor reumatoide, anticitrulinado positivo o eran o no fumadores.

En cuanto a la afectación musculoesquelética, todos los parámetros disminuyeron con rituximab.

La PCR bajó de 11.5+1 a 6.7+0.7 mg/L ($p < 0.0001$). En un cuarto de los pacientes se pudieron suspender los esteroides y en los 130 restantes

se pudo bajar la dosis de 9.5+0.5 mg/d a 7+0.3 mg/d ($p < 0.0001$).

La dosis administrada variaba entre los centros, 203 pacientes fueron tratados con 1000 mg, 27 con 500 mg, y 4 pacientes recibieron 375 mg/m². Se observó un efecto dosis dependiente con la afectación de la piel llegando hasta una dosis de 4000 mg.

Comentarios

Al igual que en el anterior estudio mencionado, este trabajo muestra una alta eficacia para la afectación de la piel pero no en el pulmón. Los pacientes tratados con RTX consiguen suspender o bajar los esteroides. Puede ser que la falta de respuesta pulmonar se deba a que cuando se ofrece el tratamiento es porque existe bastante actividad y gravedad pulmonar, por lo que sería conveniente realizar el estudio sobre la fibrosis pulmonar con ensayos clínicos aleatorizados.

Este artículo sigue teniendo limitaciones: el distinto régimen de RTX entre los centros, la corta duración del seguimiento en el tratamiento, etc.

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL RITUXIMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA ESCLERODERMIA REFRACTARIA ASOCIADA A CALCINOSIS: SERIE DE CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

J. Narváez. Autoimmunity reviews 18(2019): 262-269

La calcinosis es una complicación frecuente en pacientes con esclerodermia ya que afecta al 25 % de los pacientes. Hasta ahora no hay ningún tratamiento aceptado siendo la excisión quirúrgica el tratamiento principal de los casos que no responden a las intervenciones farmacológicas.

En este trabajo seleccionan 8 pacientes con calcinosis refractaria para tratar con rituximab. El 100 %

de los pacientes habían recibido diltiazem y el 50% colchicina durante al menos 3 meses antes del tratamiento con RTX. La dosis administrada fue de 1g x2 semanas y se hizo seguimiento durante 12 meses. Se administró más ciclos en función de la respuesta. Además de estos casos se realizó un revisión sistemática de pacientes con esclerodermia tratados con RTX, seleccionando 6 artículos, con un total de 11 casos bien documentados .

De los 8 pacientes, la mayoría eran mujeres (89%) con una edad media de 53+17 años y una duración media de la enfermedad de 6.5 años (IC 3,25-13,75). Cuatro pacientes tenían forma limitada. El 50 % tenían antiScl70, de los cuales 37,5% tenían ACA positivos. El resto tenían ANA positivos con un patrón no centromérico.

La manifestación más frecuente fue la enfermedad gastrointestinal (100%), seguido de la artritis (87,5%), enfermedad pulmonar (62,5%), úlceras digitales (62,5%) y miopatía (25%). El 12,5% tenían HTP primaria, afectación cardiaca y renal.

Antes del tratamiento con rituximab habían recibido tratamiento con: bloqueantes de los canales de calcio (87,5%), antiplaquetarios (100%), nitroglicerina tópica (75%), inhibidores de la bomba de protones (87,5%), agentes procinéticos (62,5%), pentoxifilina (12,5%), antagonistas de los receptores de endotelina (50%), inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (50%), análogos de prostaciclina (37,5%), corticoides a dosis bajas (100%), ciclofosfamida (75%), azatioprina (12,5%), micofenolato (75%), metotrexate (25%) e hidroxicloroquina (12,5%). Par el tratamiento de la calcinosis habían recibido diltiazem (100%), colchicina (87,5%), AINES (62,5%), bifosfonatos (50%) y cirugía (12,5%), sin éxito.

Las manos estaban afectadas en el 87,5%; antebrazos, codos y/o rodillas en un 50% y pies en un 12,5%. Un 75% de los pacientes tenían calcinosis grave, un 25% moderada. El número de ciclos de RTX que se administró fue de 3,12+ 2.1 (rango 1-7), con una duración media de seguimiento tras la primera infusión de 19 (IC 15-45) meses.

Cuatro pacientes (50%) tuvieron respuesta clínica. Sólo dos pacientes tuvieron una respuesta a nivel radiológico sólo (25%). Un paciente tenía calcinosis grave en ambas manos, muchas de las cuales tenían localización periarticular, y lesiones pseudo-tumorales en su antebrazo izquierdo junto con poliartritis grave. Después de 46 meses tuvo resolución completa de la mayoría de las lesiones de las manos y una disminución clara del resto de las lesiones de las manos y del antebrazo. Además le desapareció por completo el dolor, y no tuvo nuevos episodios de inflamación local o ulceraciones en la piel. El otro paciente, con moderada calcinosis en el tercer dedo izquierdo, pasó de tener un score de 2,75 a 1. En el resto de los 4 pacientes no se observó beneficio clínico ni radiológico por lo que se suspendió el tratamiento. La frecuencia de efectos adversos fue baja, ocurriendo sólo en un paciente que tuvo infecciones respiratorias que no requirieron hospitalización.

Con respecto a la revisión en la literatura se encontró respuesta parcial o completa en el 45,5% de los casos. No se pudo identificar ningún predictor clínico de respuesta, ni se encontró diferencias significativas entre las dos pautas de rituximab (linfoma o artritis reumatoide). Uno de estos pacientes falleció a los 10 meses de comenzar con el tratamiento por neumonía por aspiración e infecciones en las úlceras digitales.

Comentarios

El papel de la inflamación en el desarrollo de calcinosis no está todavía claro, por lo que el tratamiento todavía sigue siendo empírico y supone un reto. RTX resulta una opción atractiva, pero esta publicación muestra que la efectividad sigue siendo modesta. La razón de por qué es efectivo en algunos pacientes y en otros no se sabe. Los fallos de esta publicación es el pequeño número de paciente y su uso concomitante con diltiazem y colchicina, que dificulta la interpretación del efecto de RTX. Por otra parte las publicaciones encontradas hasta ahora son escasas y con pocos pacientes.

¡TODO 1 AÑO DE ESCLERODERMIA RESUMIDO EN UN ÚNICO ARTÍCULO! ¿QUIÉN DA MÁS?

S. Barsotti, M. Orlandi, V. Codullo, et al. Clin Exp Rheumatol 2019; 37 (Suppl. 119):S3-S14.

Se trata de una revisión de las novedades sobre esclerodermia publicadas en el año previo (julio/18 a mayo/19) y ordenadas según patogenia (factores genéticos, células, señalización molecular, etc.), aspectos clínicos, resultados del paciente y tratamiento.

En cuanto a la patogenia de la enfermedad, más allá de los genes implicados, incluyendo alguna diferenciación en función de la raza, se ha avanzado en el papel de micro-RNAs que pueden modular la funcionalidad del sistema inmune y de los genes relacionados con la fibrosis y en aspectos de epigenética.

El papel de las células dendríticas plasmocitoides ha sido destacado recientemente. Se encontrarían elevadas en modelos animales de fibrosis (bleomicina) y en tejido pulmonar de pacientes. Estas células podrían participar mediante la secreción de $\text{INF-}\alpha$ y CXCL4 que contribuiría a la fibrosis.

Alguna publicación ha insistido en el papel que podrían jugar metales pesados como el aluminio y el plomo en el desarrollo de la enfermedad. También con algo tan "antiguo" con la exposición laboral a sílice, que parece relacionarse con la presencia de Sc-70 y de la forma difusa de la enfermedad.

Aparte de estos aspectos se recogen otros muchos posibles mediadores de la enfermedad. Algunos de ellos podrían erigirse en dianas terapéuticas.

En cuanto a los aspectos clínicos los autores destacan el trabajo de Meccoli en el que se siguen 300 pacientes durante al menos 5 años observando un desarrollo de HP de todas las causas, en el 10% y úlceras en el 23%. La HP fue más frecuente en pacientes con la forma difusa de la enfermedad y si el cociente CVF/DLCO era $>1,6$. La

presencia de UD era predictor de nuevas úlceras. Hacen referencia los autores a un artículo sobre los hallazgos de la capilaroscopia a la hora de predecir que enfermos evolucionarán desde un estado de VE-DOSS a una ES definida. También se hace referencia a un estudio del grupo del Valle de Hebrón, en el que se relaciona una menor densidad de capilares y una mayor angiogénesis con la afectación intersticial y una menor capacidad vital forzada. Un estudio interesante es el que evidenció que la presencia de disfunción diastólica es un mayor predictor de muerte que la presencia de HP en la ecocardiografía. Lo que llama la atención sobre este tipo de pacientes y la conveniencia de disponer de una ecocardiografía en todos ellos. Los autores también destacan la importancia que pueda tener en la prevalencia de HAP el hecho de que recientemente se haya modificado el punto de corte para el diagnóstico de HAP (de 25 a 20 mmHg), aunque esto está aún por ver puesto que se requiere unas resistencias pulmonares >3 U Wood y es posible que muchos de los pacientes con HAP borderline, como anteriormente se denominaba a ese grupo de pacientes, no cumplan ese requisito. En los aspectos clínicos los autores destacan el trabajo de Young que demostró que en un 30% de los pacientes con EPI coexiste una HP y otro referente a la utilidad del test de 6 minutos marcha que no se debe desestimar en estos pacientes. Se han publicado también los resultados referentes a la supervivencia de los pacientes con EPI procedentes de los estudios SLS I y II identificando que los predictores de mortalidad, aparte de la edad y mayor Rodnan, son la caída de CVF y DLCO en 2 años. Otro estudio publicado este año analizó la relación entre la presencia de anti-RNA pol III y el riesgo de cáncer, sobre todo de mama, en la forma difusa de la ESd y de pulmón en la ESi. También se ha destacado este año la elevada prevalencia de sinovitis inflamatoria (17,5%) y esclerosante (18,4%). Otro trabajo interesante

es el que relaciona PCR y VSG con deterioro funcional respiratorio. En cuanto al tratamiento se vuelve a insistir en la bondad de CF en el control de la EPI y la necesidad de un tratamiento prolongado, si bien no está claro que inmunosupresor es el más adecuado para la fase de mantenimiento. Se cita un artículo interesante que ha trascendido

poco sobre el uso de tacrolimus en la EPI. Se recoge igualmente el estudio que comparó RTX con CF y la bondad de asociar MFM. Se citan también los artículos relacionados con el trasplante autólogo de médula ósea. En cuanto al tratamiento de la HAP se recoge el trabajo del RESCLE sobre la mejor respuesta del tratamiento combinado. Se re-

coge también el estudio SENSIS sobre nintedanib en EPI y un estudio sobre la utilidad de piridostigmina en el estreñimiento.

Comentarios

Se recogen más artículos de interés en un artículo de revisión muy competo que creo de interés tener a mano.

VASCULITIS



José Luis Callejas Rubio

Manuela Moreno Higuera

Unidad de Enfermedades

Autoinmunes Sistémicas.

Hospital San Cecilio. Granada.

LOS NUEVOS 10 MANDAMIENTOS EULAR EN EL MANEJO DE LAS VASCULITIS DE GRANDES VASOS

Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. Ann Rheum Dis. 2019 Jul 3.

En este artículo se hace una actualización de las recomendaciones del EULAR de 2009 en el manejo de las vasculitis de grandes vasos (VGV) y que son:

1. Todos los pacientes que presentan signos y síntomas sugerentes de una arteritis de células gigantes (ACG) deberían ser urgentemente remitidos a un equipo especialista para la realización de un estudio diagnóstico multidisciplinar. Nivel de evidencia (NE): 2b, fuerza de recomendación (FR): C.
2. Todos los pacientes que presentan signos y síntomas su-

gerentes de una arteritis de Takayasu (AT) deberían ser urgentemente remitidos a un equipo especialista para la realización de un estudio diagnóstico multidisciplinar. NE: 5, FR:D.

3. La sospecha de una VGV debe ser confirmada por una prueba de imagen: ecografía de la arteria temporal o de otras arterias craneales (NE:1b, FR:A), resonancia magnética (RM) de la arteria temporal o de otras arterias craneales (NE:2b, FR:B), ecografía, TC, PET-TC o RM de aorta y/o arterias extracraneales (NE:3, FR:C), o biopsia de la arteria temporal (NE:1b, FR:A).
4. Se debe iniciar tratamiento con glucocorticoides (GC) a altas dosis (40-60 mg/día de equivalente de prednisona) para inducir la remisión en la ACG activa (NE: 4, FR:C) o AT activa (NE:5, FR:D). Una vez que la actividad

está controlada, se recomienda descenso de la dosis de GC para alcanzar una dosis objetiva de 15-20 mg/día a los 3 meses, y menor/igual de 5 mg/día al año para la ACG y menor/igual de 10 mg/día para la AT.

5. Se recomienda añadir tratamiento inmunosupresor con tocilizumab en pacientes seleccionados con ACG (formas refractarias y recurrentes, presencia de o un incremento de riesgo para la aparición de efectos adversos o complicaciones asociadas al uso de GC como son la osteoporosis, diabetes, enfermedad cardiovascular o glaucoma) (NE:1b, FR:A). Se puede usar metotrexate como alternativa (NE: 1a, FR:A).
6. Se debería administrar fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos en combinación con los GC a todos los pacientes con AT. Debe

considerarse el tratamiento con tocilizumab o anti-TNF en pacientes con formas refractarias o recurrentes a pesar del tratamiento convencional con DMARD (NE: 4, FR:C).

7. En caso de recidiva mayor, definida como la presencia de signos o síntomas de isquemia o de inflamación vascular progresiva, se recomienda reiniciar o escalar la dosis de GC como se indicó en el inicio de la enfermedad (NE: 2B, FR:C). Para recidivas menores se recomienda el incremento de la dosis de GC a la última dosis efectiva. Se debería considerar el inicio o la modificación del tratamiento inmunosupresor especialmente después de una recidiva en formas recurrentes (NE: 1b, FR:A).
8. No se recomienda de forma rutinaria el uso de antiagregantes ni anticoagulantes para el tratamiento de las VGV salvo que esté indicado por otro motivo (NE: 4, FR:C). En situaciones especiales tales como complicaciones vasculares isquémicas o enfermedad cardiovascular de alto riesgo, deben considerarse de forma individualizada.
9. En pacientes con VGV las intervenciones endovasculares electivas o la cirugía de reconstrucción deberían realizarse en fases de remisión estables. Sin embargo, la disección vascular o la isquemia crítica requiere un tratamiento urgente por un equipo de Cirugía Vasculár (NE: 4, FR:C).
10. Se recomienda el seguimiento regular y la monitorización de la actividad clínica en los pacientes con VGC, fundamentalmente mediante síntomas, signos y niveles de VSG y/o PCR (NE: 3b, FR:C).

Comentarios

Estos mandamientos se resumen en dos, amarás las VGV sobre todas las cosas y las remitirás cuanto antes mejor para su estudio y tratamiento.

EFICACIA DE LAS INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS EN LAS VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA (V-ANCA)

Shimizu T, Morita T, Kumanogoh A. *Reumatology (Oxford)*. 2019 4 de agosto. doi: 10.1093/reumatología/ kez311.

Este metanálisis pretende establecer el efecto terapéutico de las inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) en los pacientes con vasculitis asociada a ANCA (V-ANCA).

Nueve de 220 estudios publicados entre 1991-2017 cumplieron los criterios de selección. Se analizaron 184 pacientes: 93 con granulomatosis con poliangéitís, 62 con poliangéitís microscópica y 29 con granulomatosis eosinofílica con poliangéitís. Los principales órganos afectados fueron el área ORL/tracto respiratorio superior (46,2%), riñón (45,1%), pulmón (44%), nervio (27,2%) y piel (15,2%). En los 9 estudios, las IgIV se administraron en pacientes con V-ANCA activa como tratamiento inmunomodulador. La dosis más utilizadas fueron 0,4 g/kg/día durante 5 días (38%), 1 g/kg/día durante 2 días (32,6%), 0,5 g/kg/día durante 4 días (22,3%) y 0,5 g/día durante 3 días (2,2%). Hubo una disminución significativa del BVAS (DME 1,7; IC del 95%: [2,66; 0,73]; p=0,0006), de los ANCA (DME 0,72; IC del 95%:[1,13; 0,31]; p=0,0006) y de la PCR (DME 0,92; IC del 95%:[1,49; 0,35]; p=0,002) a los seis meses de la administración de las IgIV. Para evitar el efecto concomitante de los inmunosupresores y estimar sólo el efecto de las IgIV se realizó un análisis de subgrupos en la población de inmunoterapia no modificada que mostró reducción del BVAS (DME 1,39; IC del 95%: [2,31; 0,48]; p=0,003) y PCR (DME 0,56; IC del 95%:[0,93; 0,19]; p=0,002) entre 2-6 semanas del tratamiento con IgIV.

Como limitaciones, los autores consideran difícil diferenciar los posibles efectos generados por las IgIV de los debidos a la evolución natural de la enfermedad, pudiendo estar sobreestimados al tratar-

se mayoritariamente de estudios observacionales; el número limitado de estudios, la escasez de datos clínicos o la presencia de sesgo de publicación. Concluyen que las IgIV consiguen mejoras rápidas en la actividad y biomarcadores en las V-ANCA, pero que los resultados deben interpretarse con precaución.

Comentarios

Interesante primer metanálisis de evaluación de la eficacia de las IgIV en las V-ANCA, aportando una herramienta más con potencial para mejorar a este heterogéneo grupo de pacientes de forma relativamente rápida, y con varias pautas de administración. No obstante, coincidimos con los autores en la cautela y la necesidad de ensayos controlados aleatorizados con mayor número de muestra, que apoyen estos resultados.

¿MICOFENOLATO PARA EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA? SÍ, PERO EN FORMAS NO GRAVES Y EN PACIENTES CON ANTICUERPOS FRENTE A MIELOPEROXIDASA.

Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al. *Ann Rheum Dis* 2019;78:399-405.

Ensayo clínico para investigar si micofenolato de mofetilo (MMF) es no inferior a ciclofosfamida (CF) para inducir la remisión en pacientes diagnosticados de vasculitis asociada a ANCA (VAA).

Se incluyeron 132 pacientes adultos y 8 en edad pediátrica diagnosticados de novo de V-ANCA con ANCA positivos y/o biopsia compatible. Se excluyeron pacientes con compromiso vital, deterioro rápidamente progresivo de la función renal o un filtrado glomerular <15 ml/min/m², y tratados durante más de dos semanas con CF oral,

MMF o más de un pulso de CF intravenosa. Después de la aleatorización, ambos grupos recibieron la misma dosis de corticoides orales (1 mg/kg/día) con descenso progresivo hasta llegar a 5 mg/día a los 6 meses. Los pacientes asignados a MMF recibieron 2 g/día, pudiendo incrementarse a 3 g/día si la enfermedad no estaba controlada a las 4 semanas. Los pacientes asignados a CF recibieron pulsos intravenosos como en el ensayo CICLOPS (15 mg/kg cada 2-3 semanas). Todos los pacientes se pasaron a azatioprina oral a dosis de 2 mg/kg/día una vez que la remisión se había alcanzado, entre los 3 y 6 meses. Se mantuvo el tratamiento con azatioprina junto con 5 mg/día de prednisona hasta el final del estudio que fueron 18 meses.

El objetivo primario fue la remisión a los 6 meses, definida como un BVAS=0 con cumplimiento en el protocolo de descenso de corticoides. Los objetivos secundarios fueron el tiempo hasta la remisión, la remisión a los 6 meses independientemente del descenso de corticoides protocolizado, la enfermedad progresiva, la recidiva (definida como la recurrencia o nueva aparición de actividad reflejada por un BVAS >0), la dosis acumulada de corticoides, los cambios en cambios en el filtrado glomerular o en el índice de daño de vasculitis y la positividad de ANCA a los 6 meses.

En el momento de la aleatorización no hubo diferencias en el subtipo de ANCA, actividad de la enfermedad ni afectación orgánica. La no inferioridad fue demostrada por el objetivo primario que ocurrió en el 67% del grupo MMF y en el 43% del grupo CF. Siguiendo la remisión, se observaron más recidivas en el grupo de MMF (33%) comparado con CF (19%). En pacientes con ANCA MPO las recidivas ocurrieron en el 12% del grupo de CF frente al 15% de MMF, y en aquellos ANCA PR en el 24% del grupo de CF frente al 48% de MMF. No hubo diferencias en infecciones entre ambos grupos. Los autores concluyen que MMF no es inferior a CF para inducir la remisión en

VAA, pero se asoció con un mayor índice de recidivas. En pacientes con bajo riesgo de recidiva, fundamentalmente en pacientes con ANCA MPO, el MMF puede ser una alternativa a CF para el tratamiento de inducción.

Comentarios

Este artículo nos parece interesante porque abre una nueva puerta al tratamiento de inducción en los pacientes con V-ANCA.

TC TORÁCICA DINÁMICA ESPIRATORIA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ESTENOSIS SUBGLÓTICA Y DE LA AFECTACIÓN ENDOBRONQUIAL EN PACIENTES CON GRANULOMATOSIS CON POLIANGEÍTIS. ¿UNA ALTERNATIVA A LA FIBROBRONCOSCOPIA?

Quinn KA, Gelbard A, Sibley C, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jun 14.

El objetivo de este estudio es describir la enfermedad traqueobronquial en una cohorte de 962 pacientes con granulomatosis con poliangeítis (GPA) incluidos en el registro VCRC (Vasculitis Clinical Research Consortium) de USA y Canadá. Un subgrupo de pacientes fueron aleatorizados para la realización de una TC torácica dinámica espiratoria (TC-tde) que consiste en la realización de una TC torácica de rutina para estudiar la anatomía traqueal seguido de una TC espiratoria desde la tráquea hasta el bronco intermediario. El área de la luz fue manualmente planimetrada en inspiración completa y en espiración. La cantidad de colapso se determinó mediante la siguiente ecuación: área durante el final de la inspiración-área durante la espiración/área durante la inspiración completa, siendo anormal más del 50% de pérdida del área durante la espiración.

Se identificó una estenosis subglótica (ESG) en 95 (10%) de los pacientes y una afectación endobronquial (EB) en 59 (6%). Los pacientes con ESG fueron significativamente más mujeres (72% vs 53%, $p<0,01$) más jóvenes en el momento del diagnóstico (36 vs 49 años, $p<0,01$), presentaban más deformidades en tabique nasal (28% vs 10%, $p<0,01$) y menos afectación renal (39% vs 62%, $p<0,01$). Los pacientes con EB eran más ANCA PR-3 positivos (85% vs 66%, $p<0,01$), presentaban más afectación ORL (97% vs 77%, $p<0,01$) y menos afectación renal (42% vs 62%, $p<0,01$). La actividad de los pacientes con afectación de la vía aérea fue comúnmente aislada a la vía aérea superior/región subglótica (57%) o bronquio (32%).

A un total de 23 pacientes se les practicó una TC-tde de despistaje. Se había detectado ESG en 4 por la fibrobroncoscopia previa a la TC. Hubo 7 pacientes con patología de la vía aérea en la imagen. La TC-tde confirmó la ESG en los pacientes que estaban ya previamente diagnosticados. Se diagnosticó de traqueobroncomalacia en 4 casos, incluido uno que sólo se había diagnosticado de ESG. Un total de 8 pacientes a los que se hizo la TC-tde referían clínica crónica de vía aérea y en 4 se diagnosticó una traqueobroncomalacia.

Los autores concluyen que la TC-tde puede ser una potencial prueba de estudio de afectación de la vía aérea en pacientes con GPA.

Comentarios

Además de dibujarnos el perfil o perfiles de los pacientes con GPA con ESG y afectación EB, este artículo nos ha parecido interesante en lo que respecta a la TC-tde. Aunque son pocos los casos y las conclusiones difícilmente extrapolables a la práctica clínica diaria, pensamos que el conocimiento de esta prueba para el diagnóstico y posterior seguimiento de la afectación de la vía aérea en estos paciente es importante y que probablemente en el futuro nos evite hacer más de una y más de dos fibrobroncoscopias.

OFTALMOLOGÍA



Encarnación Jiménez Rodríguez

Paloma Rivera de Zea

Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga.

¿QUÉ PAPEL TIENE LA VITRECTOMÍA PARS PLANA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA UVEÍTIS IDIOPÁTICA?

Xin-Yu Zhao, Song Xia, You-Xin Chen. *Retina* 00:1-11, 2018.

El propósito de este trabajo es determinar el éxito y la seguridad de la vitrectomía pars plana (VPP) en la determinación de la etiología de la uveítis inicialmente desconocida, y analizar sus características. Para ello, los autores realizaron una búsqueda en PubMed, Embase y Ovid, hasta Octubre de 2017, identificando los trabajos relevantes. Siguieron las guías PRISMA. Finalmente se seleccionaron 16 trabajos, que incluyen 1195 pacientes. El análisis estadístico determinó una tasa de éxito en el diagnóstico mediante VPP del 44% (95% CI (39%-50%)). Entre los pacientes en los que pudo alcanzarse un diagnóstico definitivo, el 69% fueron uveítis infecciosas, el 23% linfomas y el 4% carcinomas metastásicos. Entre los pacientes diagnosticados de uveítis infecciosa, los patógenos identificados con mayor frecuencia fueron los virus, seguidos de bacterias, *Toxocara canis*, *Toxoplasma gondii*, tuberculosis y hongos. La incidencia de cataratas postoperatorias y de desprendimiento de retina fue del 19% y del 5%, respectivamente, y la tasa de vitrectomía secundaria del 10%. La mejoría visual postoperatoria fue del 46%, y el tratamiento fue

modificado debido a los resultados de la vitrectomía diagnóstica en el 20% de los casos.

Comentarios

La VPP es el “gold standard” y generalmente se utiliza como el último escalón en el proceso diagnóstico de los pacientes con uveítis de causa desconocida. En casi todos los pacientes en los que se indica la VPP diagnóstica, se encuentran uveítis atípicas, que no responden, o lo hacen sólo parcialmente, a las terapias convencionales, o en los que se sospecha endoftalmitis infecciosa o tumor intraocular. Respecto a la tasa de éxito, los análisis por subgrupos reflejaron que era prácticamente la misma combinando o sin combinar la VPP con biopsia coriorretiniana. Aunque los test de laboratorio adicionales que se empleaban eran casi iguales, Quiroz-Mercado et al alcanzaron la mayor tasa de éxito diagnóstico en la VPP, debido a que utilizaron una técnica novedosa para obtener una gran biopsia vítrea no diluida, llamada vitrectomía perfluorocarbono-perfundida. La mayoría de autores de los trabajos incluidos opinaban que los corticoesteroides, los antiinflamatorios sistémicos y el tratamiento antiinfeccioso pueden influir negativamente en la tasa de diagnósticos alcanzados mediante VPP. En los casos con sospecha de endoftalmitis infecciosa, el cultivo en medios apropiados es muy recomendable, así como mantener los cultivos al menos 14 días, o un mes si existe sospecha de hongos. En casos con

sospecha de tumor intraocular, debe evitarse la fijación en alcohol, ya que ésta puede dificultar la identificación de las células linfomatosas. También es importante, que al degradarse las células linfomatosas en minutos, las muestras deben ser enviadas inmediatamente a un patólogo experimentado; obtener las células del espacio subretiniano o sub-epitelio pigmentario de la retina puede mejorar la tasa de positivos de la citología o de la citometría de flujo, así como suspender el tratamiento con corticoesteroides tópicos o sistémicos.

Por otra parte, los resultados de este metanálisis sugieren que casi la mitad de los pacientes consiguieron mejorar su agudeza visual tras la VPP diagnóstica, principalmente los pacientes con uveítis idiopática, más que los pacientes con infección o tumoración intraocular. Esto podría explicarse por la extracción del vítreo opacificado, junto con los mediadores inflamatorios y las tracciones vítreas mediante la VPP. Aunque el estudio tiene importantes limitaciones, como heterogeneidad, sesgos de las publicaciones (sesgos de selección, habilidad del cirujano, etc.), datos insuficientes para analizar otros indicadores importantes, como sensibilidad y especificidad de los test de laboratorio, sí refleja los beneficios potenciales de realizar VPP diagnóstica en pacientes con uveítis idiopática, como el cambio de tratamiento que se realizó tras la VPP en el 20% de los pacientes. Por ello, sería interesante realizar más trabajos en este campo.

DERMATOLOGÍA



Ricardo Ruiz Villaverde ¹

¹ FEA Dermatología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

Daniel Sánchez Cano ²

² FEA Medicina Interna. Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

UTILIDAD DE LA CAPILAROSCOPIA EN DERMATOLOGÍA

Ocampo-Garza SS, Villarreal-Alarcón MA, Villarreal-Treviño AV, et al. Actas Dermosifiliogr. 2019 Jun;110(5):347-352. doi: 10.1016/j.ad.2018.10.018

La capilaroscopia permite el estudio mediante imágenes directas in vivo de la microcirculación cutánea. Es un método accesible y no invasivo para analizar las anomalías microvasculares en pacientes con enfermedades reumatológicas y es especialmente útil en enfermedades como la esclerosis sistémica (ES), el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide, la dermatomiositis, el lupus eritematoso sistémico (LES) y, sobre todo, el fenómeno

de Raynaud. El dermatólogo como gran morfologista que empieza a estudiar esta técnica descriptiva mediante la identificación del patrón de normalidad (Tabla 1) y los principales patrones patológicos.

Comentarios

En el presente artículo se realiza una aproximación morfológica mediante imágenes a los principales patrones capilaroscópicos de normalidad y patológicos. La capilaroscopia periungueal es una técnica rápida, eficaz, no invasiva, segura y económica que nos permite tener acceso a la microcirculación cutánea y que ha demostrado su utilidad en la detección oportuna y en el pronóstico de enfermedades reumáticas. Aunque existen capilaroscopios específicos para su de-

sarrollo, mediante el dermoscopio manual se puede empezar a realizar una aproximación para el conocimiento de la técnica.

HIDRADDENITIS SUPURATIVA Y SÍNDROME METABÓLICO

Rodríguez-Zuñiga MJM, García-Perdomo HA, Ortega-Loayza AG. Actas Dermosifiliogr. 2019 May;110(4):279-288. doi: 10.1016/j.ad.2018.10.020.

La hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad supurativa cutánea crónica y recidivante, que se caracterizará por asociar dolor,

Tabla 1

Características capilaroscópicas	Patrón normal
– Transparencia y visibilidad de la piel	– Transparente, con capilares visibles
– Edema pericapilar	– Ausente
– Plexo venoso subpapilar	– Visible en 10-30% de los pacientes sanos
– Morfología capilar	– En forma de «U»
– Tortuosidades	– 5% de la población sana
– Capilares gigantes o dilatados	– Ausentes
– Capilares ramificados	– Ausentes
– Neoangiogénesis	– Ausente
– Áreas avasculares	– Ausentes
– Densidad capilar	– 7-17/mm
– Hemorragias	– Normalmente ausentes, pueden estar presentes en caso de traumatismo
– Flujo vascular	– Dinámico

abscesos profundos y tractos sinusales, localizados a nivel de las glándulas apocrinas, predominantemente en la axila y en la ingle. Por otro lado, el síndrome metabólico (SM) incluye la combinación de alteraciones metabólicas como son la obesidad (OB), la diabetes mellitus (DM), la dislipidemia (DLP) y la hipertensión arterial (HTA); estas, cuando se presentan simultáneamente, a su vez, incrementarán el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y finalmente conllevarán a una reducción en la expectativa de vida.

Los autores realizan una revisión sistemática y un metaanálisis, donde se incluyen estudios observacionales acerca de la HS y el SM en pacientes adultos, localizados en MEDLINE, SCOPUS, SCIELO, GOOGLE SCHOLAR, SCIENCE DIRECT y LILACS, publicados hasta enero del 2016.

25.597 participantes se incluyen en la presente revisión sistemática. Entre los participantes, 3.950 tenían HS con una edad media de 44,5 años. La prevalencia general de SM en los pacientes con HS es de 9,64%. Los estudios europeos (Dinamarca, Alemania y España) mostraron un riesgo significativo

de presentar SM (OR 2,12, IC del 95%, 1,60-2,65; I2 = 0%).

Comentarios

Como ya sucediera inicialmente con la psoriasis, la hidrosadenitis es un nuevo modelo de enfermedad sistémica objeto de terapia con inmunosupresores y terapia biológica que precisa determinar sus factores de riesgo así como sus principales comorbilidades. La inflamación crónica sistémica en la HS conllevará a la resistencia a la insulina y, subsecuentemente, ocasionará disfunción de las células endoteliales, promoviendo ECV. No hay consenso de cuáles son las citocinas y las vías inmunitarias que serán las responsables de la inflamación en la HS. Sin embargo, varios estudios han demostrado un incremento de la IL-17, IL-1b, IL-10, factor de necrosis tumoral alfa e IL-23 como citocinas primariamente involucradas. La conclusión verdaderamente interesante de este estudio es que tanto en la población adulta como en la población pediátrica existe una relación proporcional entre el SM y la gravedad de la HS. Estos hallazgos enfatizan el hecho de que en los pacientes con HS se debería realizar un cribado del SM.

PIODERMA GANGRENOS SIMULANDO UN CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

González-Sabín M, Rodríguez-Díaz E, Gonzalvo-Rodríguez P, et al. *Actas Dermosifiliogr.* 2019 Jun;110(5):400-402. doi: 10.1016/j.ad.2018.02.022.

Recomendamos la lectura de este caso clínico de confrontación de patología inflamatoria y tumoral cutánea, y curiosamente solo descrito 2 veces previamente en la literatura. En él, los autores nos recuerdan que los hallazgos histopatológicos del pioderma gangrenoso pueden simular un carcinoma epidermoide por lo que es de vital importancia la correlación clínico-patológica para el diagnóstico definitivo de esta entidad, evitándose retrasos diagnósticos y el uso de tratamientos innecesarios o incluso intervenciones más invasivas como procedimientos quirúrgicos que puedan dar lugar a una exacerbación clínica de la enfermedad por el fenómeno de patergia.

Tabla 2

Pioderma gangrenoso	Carcinoma epidermoide
<ul style="list-style-type: none"> – La biopsia puede ser inespecífica, sobre todo en los casos poco inflamatorios o parcialmente tratados – Infiltrado neutrofílico dérmico estéril – Datos de leucocitoclasia sin vasculitis – En las úlceras completamente desarrolladas, hay marcada necrosis tisular con infiltrado de células mononucleares circundantes – Ausencia de organismos fúngicos, bacterianos o micobacterianos demostrables con tinciones especiales y cultivo – No marcadores IHQ específicos 	<ul style="list-style-type: none"> – Proliferación de células tumorales que invaden la dermis con algún grado de pleomorfismo y mitosis – Las células muestran un grado variable de queratinización (en función del grado de diferenciación) – Los grados de atipia nuclear y diferenciación celular varían dentro y entre los tumores – El infiltrado inflamatorio varía considerablemente en intensidad y consiste principalmente en linfocitos y células plasmáticas – IHQ: positividad para pancitoqueratinas AE1/AE3 y p63

SÍNDROME DE SJÖGREN



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

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

¿ES LA GANANCIA DE FUERZA BENEFICIOSA Y SEGURA PARA LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO?

Minali PA, Pimentel C, de Mello MT, et al.
Scand J Rheumatol. 2019 Jun 27:1-10. doi:
10.1080/03009742.2019.1602880

Este estudio pretende conocer la eficacia de un programa de ejercicio físico orientado a la ganancia de fuerza sobre la condición física y estado funcional global de los pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSp). Para ello los autores diseñan este ensayo clínico randomizado en el que se incluyeron un total de 51 pacientes con diagnóstico de SSp (26 se asignaron al grupo de intervención y 25 al grupo control) y que no realizaban actividad física regularmente. Los pacientes asignados al grupo de intervención realizaron un programa supervisado de trabajo de fuerza muscular en el que durante 16 semanas (2 sesiones/semana) ejercitaron los principales grupos musculares mediante 3 series de 10 repeticiones al 60-80% de su carga máxima; por su parte, los pacientes del grupo control recibieron las recomendaciones de estilo de vida cardiosaludables habituales aunque se les advirtió que no iniciaran ningún programa de ejercicio físico específico. Para conocer los efectos de dicho programa de ejercicio físico, a todos los participantes del estudio se les determinó al inicio de la intervención (T0) y a su finalización (T16)

los siguientes parámetros: condición física (valorada mediante el test de condición física de Fullerton, que valora capacidad aeróbica, fuerza en miembros superiores e inferiores, flexibilidad en miembros superiores e inferiores, agilidad y equilibrio), actividad física diaria (medida objetivamente mediante acelerometría), actividad de la enfermedad (ESSDAI) y calidad de vida (cuestionario SF-36). Tal y como los autores pretendían demostrar, los resultados mostraron que en el grupo de intervención todos los parámetros de condición física evaluados (a excepción de la flexibilidad en miembros superiores) y de calidad de vida (a excepción del componente emocional) mejoraron con respecto al grupo control. Por otra parte, aunque no se apreciaron cambios significativos en la actividad física diaria realizada, pudo observarse que la actividad de la enfermedad no empeoró ni durante ni tras el programa de ejercicio, por lo que los autores concluyen no solo que entrenar la fuerza muscular ayuda a mejorar la condición física y la calidad de vida de los pacientes con SSp, sino que es además una práctica segura.

Comentarios

Buscar e identificar estrategias no farmacológicas que contribuyan a la mejoría funcional y de la calidad de vida de los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas es actualmente un objetivo prioritario. La realización de ejercicio físico ha mostrado sus bondades en un buen número de ellas, pero no se conocía nada hasta el momento en relación

a los efectos de un programa de ejercicio para desarrollar la fuerza muscular en pacientes con SSp. Pese al reducido tamaño muestral, este estudio supone una interesante y prometedora primera aproximación acerca de la seguridad y los potenciales beneficios, tanto a nivel funcional como psicológico, derivados de la práctica regular de ejercicio físico de fuerza en esta población de pacientes.

AFECTACIÓN RESPIRATORIA EN EL SÍNDROME SJÖGREN

Jake G. Natalini, Chadwick Johr, Maryl Kreider. Clin Chest Med 2019; 40: 531-544.

La afectación pulmonar en el síndrome de Sjögren (SS) ha sido objeto de revisión y comentarios en estas mismas columnas, dado el interés por su frecuencia y trascendencia clínica y pronóstica. Las bronquiectasias y la neumopatía intersticial son los hallazgos más descritos en las distintas series. Sin embargo, además de las neumopatías y las bronquiectasias, los pacientes con SS pueden presentar síntomas relacionados con la afectación de otras estructuras del aparato respiratorio, y eso es precisamente lo que revisan los autores del estudio.

En múltiples estudios se ha intentado determinar la prevalencia exacta de la afectación respiratoria en SS. Se sabe que la tos es el síntoma más común y alcanza al 41-50% de

los pacientes con SS. Sin embargo, como decimos, los síntomas respiratorios en los pacientes con SS pueden ser muy variados, incluyendo los referidos a vías altas, enfermedad pulmonar intersticial, pleuritis, hipertensión pulmonar, neoplasias y otros y pueden afectar incluso al 75% de los pacientes según las series. La incidencia desciende al 9-22% si se requiere la presencia no solo de los síntomas sino también de alteraciones radiológicas o de las pruebas de función respiratoria (PFR).

La sequedad e inflamación de las vías respiratorias superiores son muy frecuentes en los pacientes con SS y se relacionan con la elevada presencia de tos seca e irritación nasal. La sequedad traqueal y bronquial son consecuencia de la inflamación mantenida, producen una alteración en los mecanismos de aclaramiento mucociliar y el desarrollo de tos crónica seca, aunque también se han descrito en pacientes asintomáticos.

En la afectación pulmonar, el hallazgo funcional más común en los pacientes con SS y afectación pulmonar es la reducción de DLCO. Frente a estudios que describen una mayor prevalencia del patrón restrictivo, otros sugieren que el obstructivo podría ser más común. Por otro lado, con no poca frecuencia existe discordancia entre las PFR y los hallazgos radiológicos, de modo que la presencia de alteraciones radiológicas, tanto en radiografía como en TACAR, pueden no asociarse a alteraciones funcionales, lo cual implica además que las alteraciones radiológicas a menudo no son predictivas de alteraciones funcionales. Entre otras pruebas de estudio, el lavado broncoalveolar (BAL) tiene una utilidad aún incierta, y no puede recomendarse su realización de forma cotidiana dadas las observaciones contradictorias. El hallazgo característico en el BAL es la presencia de linfocitosis, que algunos autores han relacionado con la presencia de tos y disnea, patrón restrictivo y hallazgos radiológicos de enfermedad pulmonar intersticial, así como mayor necesidad de tratamiento inmunológico y mayor riesgo de muerte; sin

embargo otros autores han relacionado esta linfocitosis con un mejor pronóstico.

Mención especial merecen las bronquiolitis, tanto folicular como constrictiva u obliterativa, descritas con distinta frecuencia en las distintas series, y con curso generalmente benigno pero en ocasiones grave, requiriendo el uso de corticoides sistémicos, inmunosupresores clásicos y rituximab, con resultados dispares e incluso fatales.

El linfoma pulmonar tiene incidencia de 1-2% y es más frecuente en pacientes con factores de riesgo de SS grave (hipocomplementemia, púrpura palpable, hipertrofia parotídea, crioglobulinemia). Frente al linfoma, el pseudolinfoma o hiperplasia linfoide nodular pulmonar puede presentar imagen radiológica similar al linfoma, pero es una entidad benigna y se asocia con la presencia de síndrome seco aislado.

Otras formas de afectación respiratoria son la pleuritis linfocitaria y la hipertensión pulmonar, ya sea por neumopatía intersticial, o menos frecuentemente por afectación arterial primaria, valvulopatía o enfermedad venooclusiva pulmonar.

Se ha descrito también el síndrome de pulmón encogido, similar al observado en pacientes con LES.

Comentarios

En definitiva, queremos destacar que las manifestaciones respiratorias, tanto pulmonares como extrapulmonares, son frecuentes en pacientes con SS y, para su diagnóstico, exigen un alto nivel de sospecha y los estudios complementarios que sean oportunos. En cuanto a su tratamiento, un vistazo a la literatura nos permite ver la disparidad de las conclusiones en los distintos estudios, es fundamental la individualización y la valoración de su riesgo y beneficio.

NEFROLOGÍA



Adoración Martín Gómez

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

BROTE RENAL EN PACIENTES CON VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA: IMPREDECIBLES PERO PREDICTORES DE PRONÓSTICO RENAL

Wester Trejo MAC, Floßmann O, Westman KW. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jan 1;58(1):103-109. doi: 10.1093/rheumatology/key260.

Gran cohorte multicéntrica internacional seguida prospectivamente de pacientes que han participado en ensayos clínicos del EUVAS (MEPEX, CYCARAZEM, CYCLOPS,

NORAM) y seguidos posteriormente durante una media de 52 años (p25-75=1,87-7 años). La variable principal es la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) definida como necesidad de tratamiento renal sustitutivo, y como secundaria, la recaída renal, definida como aumento de un 30% de creatinina desde línea base con sedimento activo, según el BVAS.

De un total de 535 pacientes, 54% eran mujeres, edad media 57,7 años, 53% poliangeitis granulomatósica, 43% poliangeitis microscópica y 4% vasculitis I al riñón. La media de

creatinina basal fue $3,85 \pm 3,63$ mg/dl de creatinina. Un 25% fallecieron durante el seguimiento, un 18,8% presentaron brote renal (11% al año, 24% a los 2 años y 37% a los 5 años) y un 19,7% desarrollaron ERCA, siendo la supervivencia renal de un 83% a los 5 años. El análisis multivariante, sólo la creatinina basal $> 3,12$ mg/dl y la recaída renal supusieron 7 ($p=0,006$) y 9 ($p<0,001$) veces más riesgo respectivamente de presentar ERCA (la primera al compararla con la creat $<1,69$ mg/dl). Ni el subtipo de ANCA ni el BVAS alcanzaron significación en este punto.

Ninguna característica basal incluida el BVAS resultó ser de riesgo para la presentación de recaídas, algo ya conocido pero que forma parte del título de este artículo, separando la actividad renal con la de otros órganos.

Comentarios

La fortaleza de este estudio es la procedencia de los sujetos que, aunque se origina de diferentes ensayos clínicos, el tratamiento de los datos es escrupuloso, haciendo que se hayan podido tratar como una sola cohorte.

Concluyen que así como ha descendido en los últimos 25 años la mortalidad en estos pacientes, no ha ocurrido lo mismo con el desarrollo de ERCA y el brote renal, al que intentan elevar en importancia por la consecuencia a ERCA que conlleva su presentación.

TERAPIA MULTIDIANA EN LA NEFRITIS LÚPICA: EFECTIVA Y SEGURA

Zhou T, Zhang X, Lin W, Lin S. J Pharm Pharm Sci 2019; 22: 365 - 375.

Se trata de una revisión sistemática y metanálisis de 11 ensayos clínicos controlados ECC ($n=1001$) en población exclusivamente asiática, para valorar la inducción de remisión de la Terapia Multidiana vs Ciclofosfamida intravenosa mensual (CFiv) en Nefritis Lúpica estadios II-V (ISN/RPS 2003) en primer brote o recaídas.

Definiciones:

Terapia Multidiana:

1. Micofenolato Mofetil (MMF) + Tacrolimus + Corticoides (vs CF + GC): 8 ECC, $n=767$.
2. Micofenolato Mofetil + Leflunomida +/- GC (vs CF +/- GC): 3 ECC, $n=234$.

Eficacia: Remisión Total (RT)= remisión completa (RC) o remisión parcial (RP); Remisión Completa (no lo detalla pero en la mayoría de los ensayos analizados: proteinuria $<0,5$ gr/d, sedimento activo) y SLEDAI.

Seguridad: síndrome gastrointestinal, hipertensión, hiperglucemia, leucopenia, infección de varios órganos o sistemas, herpes zoster o varicela, alopecia, y menstruación irregular.

Resultados:

- Terapia Multidiana Global con Corticoides (1+2) vs CF+GC: mejoría significativa a favor de la Multidiana en RC ($P<0,00001$), RT ($P<0,00001$) y SLE-DAI ($P=0,0004$). En Seguridad, también la Multidiana superó a la CF en efectos gastrointestinales ($p=0,01$), leucopenia ($p=0,0009$), menstruación ($p=0,01$) y fue significativamente inferior en hipertensión.
- Terapia Multidiana FK vs CF (1): mejoría significativa a favor de la Multidiana en RC ($P<0,00001$), RT ($P <0,00001$) y SLE-DAI ($P<0,00001$).
- Terapia Multidiana Leflunomida vs CF (2): mejoría significativa a favor de la Multidiana en RC CR ($P=0,0001$), RT ($P=0,0009$) y SLE-DAI ($P=0,0007$).

Conclusión: La Terapia Multidiana en comparación con la CFiv, mejora y acelera la inducción de remisión en la población china con nefritis lúpica, con unos índices de Heterogeneidad del 0% en el meta-análisis.

Comentarios

Según datos del estudio ALMS, los pacientes asiáticos toleran peor el MMF que la CF (22% vs 5% de retiradas por efectos secundarios), quizás por la elevada dosis de MMF

usada en este estudio (2-3 g/día). Es por ello razonable la estrategia de administrar un mayor número de fármacos a menores dosis cada uno, pauta ya definida con éxito y establecida en los protocolos de inmunosupresión para los trasplantes de órganos. No obstante, habría que tener en cuenta algunos aspectos:

Es llamativa la cifra alcanzada de RC en algunos de los ECC y, además, temprana, importante para la supervivencia renal a largo plazo. Pero en este análisis faltarían datos a largo plazo, que es lo que estamos esperando en nefrología para valorar la posible nefrotoxicidad a los anticalcineurínicos en riñones nativos.

No nombran las características basales (filtrado glomerular, nivel de proteinuria, IA, IC) de los estudios, pero si nos vamos a cada uno, son nefritis "leves-moderadas" ($>90-98\%$ con $ClCr > 30$ ml/min, IC bajo) y pacientes con cumplimiento terapéutico demostrado, a tener en cuenta ambos datos para el empleo de anticalcineurínicos (contraindicados en insuficiencia renal moderada-severa) y para la elección de la vía oral/intravenosa, respectivamente. En la raza negra, además, se ha objetivado mayor gravedad de las nefritis y mejor tolerancia a MMF que en la asiática.

MICRO-RNAS EN GLOMERULONEFRITIS

Nalewajska M, Gurazda K, Styczynska-Kowalska E, et al. In J Mol Sci 2019;20:5050.

Elijo este artículo aunque a los clínicos siempre nos cuesta abordar temas moleculares o genéticos, porque creo debemos entrar en este campo y así trasmitírselo a los más jóvenes.

Los fármacos van dirigidos a diferentes mecanismos moleculares de las enfermedades, y en las nefritis lúpica (NL) disponemos de una amplia batería de dianas inmunológicas en diferentes compartimentos renales sobre las que poder actuar. Pero desde hace años, y de forma

exponencial, la genética y epigenética van más allá y están llenando los trabajos científicos, pretenden modificar el concepto de tratamiento, y hemos de comenzar a entenderla.

Comentarios

Los microRNAs (miRNAs) regulan la expresión genética de un 30% de genes humanos codificantes para proteínas. Tan sólo hace 10 años que se comenzaron a nombrar en el

campo de la NL, y, desde entonces hasta este mismo año, varios trabajos han objetivado diferencias en la expresión y niveles de determinados miRNAs en las biopsias renales, orina y plasma de pacientes con NL, al compararlos con pacientes sanos. Un estudio muy interesante que nombran estos autores en su revisión es el de Khoshmirsafa M et al (Int J Rheum Dis. 2019), quienes objetivan una expresión significati-

vamente aumentada de miR-21 y miR-155 en células mononucleares de sangre periférica en pacientes con NL activa al compararlos con las NL inactivas, lúpicas sin nefritis y con sujetos sanos, pudiendo estos resultados suponer un diagnóstico precoz del brote renal, diferencia con proteinurias residuales no debidas a actividad lúpica y de por sí un factor de riesgo para su presentación.

SARCOIDOSIS



Carlos Romero

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

SARCOIDOSIS Y NEOPLASIA, UNA ASOCIACIÓN CASUAL Y ¿DE BUEN PRONÓSTICO?

M. Herron, S.G. Chong , L. Gleeson , et al.
QJM: An International Journal of Medicine,
2019, 1-3

Todos tenemos experiencia en el hallazgo de granulomas no caseiformes tipo sarcoideo en pacientes con cáncer. Aunque se ha postulado que representa una respuesta inmune frente al cáncer, no se conoce ni su patogenia o su significado pronóstico.

En este interesante trabajo se ha revisado en una cohorte de 344 pacientes con sarcoidosis confirmado por biopsia en un período de 6 años seleccionando a aquellos con antecedentes de neoplasias y los diagnosticaron en el mismo momento de neoplasia y sarcoidosis.

Tras excluir a 50 pacientes con granulomas necrotizantes, todos con tuberculosis, y otros 5 con granulomas de aspecto atípico, eligen 289 pacientes con granulomas no caseificantes sugerente de sarcoidosis.

Se obtuvo un total de 50 pacientes, 17%, de pacientes con sarcoidosis y cáncer. Ninguno de ellos tenía antecedentes de sarcoidosis y en todos se excluyó tuberculosis por la histología y microbiología. Un total de 25 paciente tenían neoplasia activa, mientras que los otros 25 estaban en remisión. En 16 pacientes (32%) el diagnóstico de sarcoidosis y cáncer fue sincrónico, siendo el los 34 restantes (68%), durante el seguimiento.

Las neoplasias asociadas fueron muy diversas siendo las más comunes colorrectal, hematológicas, pulmón no células pequeñas, cabeza y cuello, mama, renal y testículo. La afectación pulmonar ocurrió en el 75% todos con adenopatías hi-

liares y mediastínicas. Solo en dos pacientes con adenopatías hiliares y mediastínicas se asociaba a recurrencia del cáncer, mostrando el resto una reacción corticoidea benigna. La sarcoidosis presentó un curso benigno y sólo tres de los pacientes requirieron tratamiento con corticosteroides.

Los autores realizan una revisión de los diferentes estudios de asociación de sarcoidosis y cáncer con conclusiones muy dispares y en un metaanálisis que incluía a 5 estudios con 17000 pacientes no parece haber una asociación entre sarcoidosis y cáncer.

Ante la presencia de una relación temporal de la coincidencia de cáncer y sarcoidosis en el primer año del diagnóstico, y el relativo buen pronóstico de los pacientes con sarcoidosis y cáncer se concluye en la posibilidad del papel inmunológico y beneficioso de la reacción sarcoidea.

Comentarios

Con estos datos parece que el hallazgo de sarcoidosis en pacientes con antecedente de neoplasia podría indicar una evolución favorable y mantener una actitud de abstención terapéutica en general. No se afronta en este artículo la pregunta si el diagnóstico de sarcoidosis puede tener un papel de riesgo o protección para futuras neoplasias.

SARCOIDOSIS Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES: DIFERENCIAS, SIMILITUDES Y OVERLAPS

Korsten P, Tampe B, Konig MF et al. *Curr Opin Pulm Med* 2018, 24:504–512

La sarcoidosis puede presentar afectación de múltiples órganos y sistemas que con frecuencia pueden ser difíciles de diferenciar de las enfermedades infecciosas, neoplásicas o inflamatorias. Se revisa las diferencias, similitudes y asociación entre la sarcoidosis y las enfermedades autoinmunes.

Presentación habitual de la sarcoidosis

La sarcoidosis se puede presentar de forma aguda en forma de síndrome de Löfgren, con presencia de fiebre, eritema nudoso y adenopatías hiliares bilaterales, y el diagnóstico es sencillo. Sin embargo, con frecuencia se presenta de una forma más larvada, con febrícula, malestar o fatiga, y el diagnóstico basado en la anamnesis y exploración no es posible, precisando de una valoración más profunda.

La afectación pulmonar es muy frecuente y suele cursar con disnea y tos. La afectación cutánea puede ser en forma de lupus pernio, placas o nódulos eritematosos. La afectación ocular es común pero no siempre sintomática por lo que se recomienda una valoración por oftalmología. También es frecuente el aumento de adenopatías y de glándulas exocrinas, salivales o lagrimales. La pre-

sencia de artralgias o artritis, astenia, fiebre son comunes a múltiples enfermedades sistémicas

Enfermedades que pueden imitar a la sarcoidosis

Considerar la sarcoidosis en el diagnóstico diferencial depende del órgano afecto.

En presencia de enfermedad pulmonar intersticial con afectación sistémica hay que considerar las miopatías inflamatorias, como el síndrome antisintetasa y las dermatomiositis, la esclerodermia y la artritis reumatoide

Si predomina la afectación articular asociado a afectación cutánea se debe considerar la esclerodermia, con presencia habitual de engrosamiento de la piel o esclerodactilia y asociado a Raynaud, el lupus sistémico, si hay eritema malar o lesiones discoides, psoriasis cuando se asocie a placas psoriasiformes, entesitis o dactilitis, y síndrome antisintetasa en presencia de manos de mecánico o Raynaud.

En aumento de glándulas salivales debe considerarse la enfermedad relacionada con IgG4, y aunque no lo menciona el artículo también con el síndrome de Sjögren.

La afectación renal en la sarcoidosis es más común de lo que parece. En presencia de disfunción renal asociado a afectación pulmonar y síntomas sistémicos debe considerarse la vasculitis ANCA. Aunque tampoco refiere el artículo, la afectación renal de la sarcoidosis se puede diferenciar porque suele ser más en forma de afectación intersticial con proteinuria no selectiva.

Realizando el diagnóstico diferencial de la sarcoidosis con enfermedades autoinmunes sistémicas

Síntomas comunes de sarcoidosis con enfermedades autoinmunes son fiebre, pérdida de peso, adenopatías, síndrome seco, afectación pulmonar y cutánea. Debe adecuarse las pruebas de laboratorio, radiología y estudios patológicos en función de las características de cada paciente.

La sarcoidosis suele presentar linfopenia, elevación de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y del receptor soluble de interleukina

2 (sIL2), este último no disponible en la mayoría de los laboratorios. Estos parámetros pueden correlacionarse con la actividad de la enfermedad y pueden ser útiles para su monitorización. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que no son específicos y que pueden aparecer en otras enfermedades como la enfermedad relacionada con IgG4, Still del adulto y síndrome hemofagocítico.

Se debe valorar con cuidado los niveles de vitamina D debido a la actividad granulomatosa convierte la 25-OH vitamina D en 1,25-OH vitamina D, por lo que habría que medir ambos niveles (este último no disponible en la mayoría de los laboratorios). Al considerar solo los niveles de 25-OH vitamina D podríamos causar hipercalcemia.

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son típicamente negativos en la sarcoidosis, si bien se ha encontrado ANA hasta en un 30% de los pacientes, aunque habitualmente a título bajo, generalmente inferior a 1/320. Los ANCA son útiles en la diferenciación con vasculitis ANCA como la granulomatosis con poliangeítis (GPA) y la poliangeítis microscópica (PAM), teniendo en cuenta que la GPA limitada de área otorrinolaringológica puede cursar con ANCA negativo.

Los títulos de IgG4 pueden ser útil para el diagnóstico de la enfermedad relacionada con IgG4 pero es preciso considerar que hasta en el 50% los niveles de IgG4 pueden ser normales.

En casos de afectación pulmonar el TC de tórax es fundamental para el diagnóstico, evaluar la extensión y guiar la biopsia. En caso de afectación articular, la radiografía simple de manos y pies son útiles para valorar cambios que pueden ser diferentes de la artritis reumatoide. La asociación de uveítis y sacroileítis es características de la espondiloartritis, pero puede presentarse en caso de sarcoidosis, si bien en la sarcoidosis el HLA B27 es usualmente negativo y la sacroilitis suele ser asintomática. El PET con ¹⁸F-2-deoxy-[¹⁸F]fluouro-D-glucosa (FDG) se ha evaluado en sarcoidosis y vasculitis de grandes vasos donde puede ser de ayuda diagnóstica.

Se precisa para hacer un adecuado diagnóstico de sarcoidosis el hallazgo de granulomas no caseificantes en las muestras de biopsia. La biopsia puede, a su vez, permitir el diagnóstico de otras enfermedades autoinmunes.

Superposición entre sarcoidosis y otras enfermedades autoinmunitarias

No se conoce con exactitud con qué frecuencia aparece esta asociación. En un estudio realizado en Taiwan sobre 1237 pacientes con sarcoidosis, coincidirían en 17,6% con otras enfermedad autoinmune, siendo lo más frecuente la tiroiditis autoinmunitaria (11%), el síndrome de Sjögren (1,54%) y la espondilitis anquilosante (3,56%), y con menos frecuencia se han comunicado casos de superposición. Una frecuencia tan baja sugiere más bien la coincidencia que una asociación de enfermedades. Por otra parte se han comunicado casos de sarcoidosis inducida por tratamiento anti-TNF en paciente con enfermedades reumáticas, que puede causar afectación pulmonar, cutánea o incluso renal.

Comentarios

En esta interesante publicación, se revisa como realizar el diagnóstico diferencial entre la sarcoidosis y enfermedades autoinmunes según la presentación de diferentes órganos afectados. Se considera la posible asociación con enfermedades autoinmunes que parece ser más casual que real. Para llegar a un diagnóstico adecuado se precisa (como siempre) una valoración global de la clínica, hallazgos de laboratorio, pruebas de imagen y muestras de biopsia.

SARCOIDOSIS RENAL

Bergner R, Löffler C. *Curr Opin Pulm Med* 2018, 24:513-520

Entre las diferentes manifestaciones extrapulmonares de la sarcoidosis, la afectación renal ha sido

infravalorada con muchas discrepancias sobre su incidencia.

La sarcoidosis renal puede presentarse como una nefritis intersticial, asociados o no granulomas, glomerulonefritis, en formas de nefrolitiasis o nefrocalcinosis relacionados con alteración en la homeostasis del calcio, y con menos frecuencia en forma de masas renales o amiloidosis AA.

Nefritis intersticial

La forma más común de afectación renal de sarcoidosis es una nefritis intersticial granulomatosa, aunque los granulomas pueden no encontrarse, probablemente relacionado con una muestra no representativa en casos poco graves, estando relacionado el nivel de afectación renal con la probabilidad de encontrar granulomas en la biopsia.

Glomerulonefritis

La sarcoidosis se ha relacionado principalmente con una nefritis por IgA y glomerulonefritis membranosa. Otras formas de glomerulonefritis son tan infrecuentes que parecen ser meras coincidencias.

Nefrolitiasis y nefrocalcinosis

Como consecuencia de la actividad 1 alfa-OH que conduce a conversión en 1-25-OH-vitamina D, es frecuente encontrar hipercalcemia, asociada o no a hipercalcemia, causando nefrolitiasis cálcica o nefrocalcinosis.

Evaluación de la afectación renal

Se debe realizar medidas de creatinina, cálculo de aclaramiento de creatinina, calcio en suero y en orina de 24 horas, proteinuria, sedimento, niveles de vitamina D y ecografía.

En caso de proteinuria, alteración de la función renal y presencia de alteración en el sedimento el procedimiento sería realizar biopsia renal. En casos de hipercalcemia o hipercalcemia debe realizarse una ecografía abdominal.

Tratamiento

Solo se dispone de la información de estudios retrospectivos, comuni-

cación de casos o la extrapolación de la afectación no renal.

Los glucocorticoides (GC) constituyen, como en el caso de la afectación pulmonar, la base del tratamiento. Prednisona a dosis de 0,5-1 mg/kg de peso con desescalado progresivo hasta 5 mg en 6 a 12 meses se asocia a una mejoría de la función renal. Con esto se consiguen remisiones completas por encima del 66%, y en un 17% adicionales remisiones parciales. Las recurrencias son frecuentes. Se ha usado azatioprina, metotrexato, leflunomida o hidroxicloroquina como ahorradores de esteroides sin que haya estudios comparativos. El metotrexato se debe usar con precaución en casos de alteración de la función renal por debajo de 50 mL/min de aclaramiento de creatinina. Mico-fenolato se ha usado como alternativa.

Aunque hay evidencia de la utilidad de los anti-TNF, especialmente infliximab, en caso de afectación pulmonar, no se pueden extraer su utilidad en casos de afectación renal pero podría usarse en caso de ausencia de respuesta a inmunosupresores convencionales.

En general el pronóstico es bueno, con buena respuesta al tratamiento. Los factores pronósticos principales son el nivel de creatinina al inicio, el tipo de afectación histológica, el grado de fibrosis en la biopsia, y la respuesta al mes del tratamiento, siendo las tres primeras variables relacionadas con el daño al diagnóstico, pero la última variable, es la que más se relaciona con el pronóstico, ya que en caso de no observar mejoría a partir de las 4-6 semanas, es poco probable encontrar mejoría adicional.

Comentarios

Esta revisión trata sobre unas manifestaciones extrapulmonares menos consideradas en la sarcoidosis, probablemente por relativa poca incidencia, poca gravedad y buena respuesta al tratamiento de la enfermedad sistémica.

DIFERENTE FENOTIPO CLÍNICO DE LA SARCOIDOSIS SEGÚN EL ESTADIO RADIOLÓGICO

Pérez-Alvarez et al. *European Journal of Internal Medicine* 2019 Sep 11. pii: S0953-6205(19)30312-7.

Este estudio analiza la asociación entre los hallazgos de los estadios radiológicos establecidos por Karl Wurm and Guy Scadding en 1961 en el diagnóstico y el fenotipo de la enfermedad (epidemiología, presentación clínica y patrones extratorácicos de compromiso). Para ello evalúan los pacientes incluidos en el registro SARCOGEAS y que constituye una de las cohortes más grandes de pacientes con sarcoidosis procedente de 36 hospitales españoles, en la que participan mientras de la AADEA.

En el 57,9% de los pacientes eran mujeres, con edad media de 47 años (± 15.3), blancos en el 91% y nacidos en España el 86%. En el momento del diagnóstico los pacientes tenían estadio 0 en 8%, el estadio I en 32%, estadio II en 41%, estadio III en 16% y estadio IV en 3% de los pacientes.

Un 70% presentó manifestaciones extratorácicas (media de órganos afectados 1,2) y hasta en 33% más de dos órganos afectados (afectación multisistémica). Las afectaciones más frecuentes fueron piel (35%), adenopatías extratorácicas (18%), hepática (13%) y ocular (10%). Recibieron corticoides en el 46%, inmunosupresores en 7% y solo 1% biológicos.

Respecto al fenotipo de los pacientes en función de los estadios radiológicos, epidemiológicamente, los pacientes en estadios I y II fueron más jóvenes, en el estadio IV fueron mayores, y en los estadios 0 y I hubo predominio de mujeres.

Respecto al fenotipo, en el estadio 0, todos lógicamente con afectación extratorácica, la afectación era al menos de 2 órganos en el 50%, hubo predominio de afectación cutánea y neurológica y menor presentación hepatoesplénica. Los

pacientes con estadio I, presentaba predominio de mujeres y edad más joven. La afectación extratorácica predominante fue piel, articular y ganglionar (incluyéndose en este grupo el síndrome de Löfgren). Los estadios II y III presentaron con menos frecuencia afectación cutánea, musculoesquelética, ORL, cutánea, cardíaca y neurológica y una mayor afectación hepatoesplénica. El estadio IV, en el que los pacientes fueron de mayor edad, tenían mayor progresión y precisaban de un tratamiento más agresivo. En este grupo hubo mayor incidencia de afectación extratorácica si bien no fue estadísticamente significativo.

Comentarios

La principal conclusión es que la afectación sistémica está más diferenciada en función si hay o no afectación torácica. En los (estadios I al IV) con mayor afectación hepatoesplénica. Aunque los autores concluyen que el diferente estadiaje de Scadding podría sugerir el tipo de compromiso extratorácico, tras leer el estudio y observar la figura con mapa de frecuencias, lo más claro para comprender los resultados, el arriba firmante está más de acuerdo con otra conclusión: la expresión fenotípica absolutamente proteiforme de la sarcoidosis, ya sea intratorácica o extratorácica.

INMUNOLOGÍA



Francisco Javier Muñoz Vico

Servicio de Inmunología. Hospital Torrecárdenas. Almería

SÓLO ANTICUERPOS ANTIDFS70 MONOESPECÍFICOS AYUDAN A EXCLUIR ENFERMEDADES REUMÁTICAS ASOCIADAS A ANTICUERPOS ANTINUCLEARES. UNA EXPERIENCIA ITALIANA

Infantino M et al. *Clin Chem Lab Med* 2019 (aop). <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0454>

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son un marcador distintivo de conectivopatías (Cp). El método recomendado para su detección es la inmunofluorescencia indirecta (IFI),

aunque tiene varias limitaciones, entre ellas una especificidad limitada causada por anticuerpos (Ac) dirigidos contra el antígeno DFS70 (de "dense fine speckled"). Estos Ac fueron inicialmente identificados en diferentes enfermedades no reumatológicas y en individuos sanos a través de un patrón específico de IFI (AC-02 del ICAP, uno de los más frecuentes), caracterizado por una tinción típica moteada fina densa en el nucleoplasma de células en interfase, excluyendo el nucléolo, y en los cromosomas (mitosis). Este patrón se asocia a reactividad frente a una proteína de estrés de 70 kDa identificado como "Lens Epithelium-Derived Growth

Factor" (LEDGF). Los Ac dirigidos contra esta proteína pueden actuar como un sensor de estrés celular e inflamación y pueden ser identificados por varios métodos, entre ellos la quimioluminiscencia (QL).

Aún se debate su significación clínica. Alrededor del 70% de los patrones DFS son iguales o superiores a 1/320 pero, a diferencia de otros patrones, no se asocian con Cp. Por tanto han sido propuestos como biomarcador potencial para diferenciar los individuos sanos ANA(+) de los pacientes con Cp y se han convertido en un test prometededor en la exclusión de Cp, sobre todo cuando es mono-específico (es decir, sin otros Ac acompañantes), aunque es necesario clarificar este potencial.

En este trabajo los autores se han propuesto valorar la prevalencia de los antiDFS70 en una cohorte italiana de Cp y no-Cp para clarificar su utilidad en los algoritmos diagnósticos.

Se obtuvieron 786 muestras distribuidas de la siguiente manera: 333 afectados por Cp (Sjögren, esclerosis sistémica y LES), 51 conectivopatías indiferenciadas (Cpl), y 384 controles no-Cp emparejados por edad y género (autoinmunidad no reumatológica, enfermedades infecciosas y oncológicas e individuos sanos). Sobre ellas se realizaron por QL los Ac anti-DFS70, anti-ENA (Scl-70, Jo1, Ro52, Ro60, La, Sm y RNP) y anti-dsDNA.

Un 2,5% (19/768) de las muestras fueron positivas en el ensayo anti-DFS70 (7 en Cp, 3 en Cpl y 9 en no-Cp, sin diferencias significativas). Todos los pacientes Cp y 7 de los no-Cp mostraron un anti-ENA acompañante; los anti-DFS70 mono-específicos mostraron una tendencia clara entre los grupos (0% en Cp, 22% en no-Cp y 100% en Cpl). No se observaron diferencias en los niveles de Ac entre los grupos.

Comentarios

Se ha informado que la presencia de un antiDFS70 aislado se asocia negativamente con una Cp (LR+ de 10,9 para la ausencia de Cp),

por lo que es necesario identificar si un ANA(+) está causado por anti-DFS70 para, por ejemplo, no considerarlo como criterio de clasificación de LES. Además se ha informado que los antiDFS70 son un factor predictor negativo en la evolución de Cpl a Cp, pero sólo si los Ac son mono-específicos; no basta su mera presencia para excluir Cp.

Los autores sugieren el siguiente algoritmo: tras un test IFI positivo se deben determinar los anti-ENA. Sólo los enfermos con un patrón de IFI AC-02 de ICAP y anti-ENA(-) deben ser testados para anti-DFS70 mediante un método de segundo nivel (por ejemplo QL). Los pacientes con anti-DFS70 mono-específico, es decir, excluyendo Ac específicos de enfermedad, tendrían menor probabilidad de Cp.

Ninguno de los sistemas automatizados de IFI es capaz actualmente de reconocer el patrón DFS. Es importante reconocer este patrón y diferenciarlo de patrones similares como el homogéneo o cuasi-homogéneo para incrementar la precisión de la IFI y en consecuencia reducir consultas innecesarias a especialistas. En este sentido es necesario explicar claramente el significado de estos hallazgos en los informes de laboratorio pues muchos clínicos aún no están familiarizados con ellos.

AUTOANTICUERPOS ACTIVADORES DEL RECEPTOR ADRENÉRGICO $\beta 2$ SON CARACTERÍSTICOS DE PACIENTES CON GLAUCOMA

Hohberger B et al. *Front Immunol*, Octubre 2019, Vol 10, Artículo 2112 doi: 10.3389/fimmu.2019.02112

La fisiopatología del glaucoma es multifactorial: intervienen estrés oxidativo, disregulación vascular, alteraciones en la red trabecular (RT), y muy probablemente el recep-

tor adrenérgico $\beta 2$ (RA $\beta 2$), ya que timolol tópico, un β -bloqueante, es un elemento importante en su tratamiento. Recientemente se han descrito autoanticuerpos (autoAc) agonistas específicos frente a este receptor en pacientes con glaucoma de ángulo abierto primario (GAAP) e hipertensión intraocular (HIO). Los autores plantean la hipótesis de que la autoinmunidad contribuye a la etiopatogenia del glaucoma influyendo en la producción y salida del humor acuoso (HA); se ha observado que la presión intraocular (PIO) se redujo transitoriamente en estos enfermos tras eliminar la IgG mediante inmunoadsorción. El objetivo de este estudio ha sido estudiar la distribución de estos autoAc en pacientes con glaucoma.

A 108 individuos (33 pacientes con HIO, 11 GAAP preperimétrico, 28 GAAP diagnosticado por una PIO >21 mm Hg y alteraciones perimétricas, 11 GAA secundario-GAAS, y 25 individuos sanos) se les realizó un estudio oftalmológico completo (lámpara de hendidura, fondo de ojo, perimetría, medida de la PIO 5 veces al día, y OCT). Se purificaron por afinidad los autoAc anti-RA $\beta 2$ utilizando un péptido perteneciente al segundo bucle extracelular del receptor y se estudió su efecto funcional midiendo la modulación de la frecuencia de cardiomiocitos neonatales de rata que laten espontáneamente, tras añadir la fracción IgG de los autoAc purificados.

En sujetos normales, la velocidad de latido (VL) de los cardiomiocitos fue de $0,15 \pm 0,05$ latidos cada 15 segundos. En pacientes los resultados fueron: HIO $3,7 \pm 2,8$, GAAP preperimétrico $4,4 \pm 2,6$, GAAP $4,1 \pm 2,0$ y GAAS $4,7 \pm 1,7$ (todas las cifras indican latidos /15 seg). Con un punto de corte de 1,6 latidos/15 segundos, se observaban autoAc en 24/33 (73%) de pacientes con HIO, 9/11 (82%) de GAAP preperimétrico, 23/28 (82%) de GAAP y 10/11 (91%) de GAAS. No se observó correlación entre la VL y ninguno de los parámetros clínicos; por lo tanto la VL identifica to-

dos los pacientes con HIO independientemente del estadio y entidad del glaucoma.

Comentarios

Una PIO elevada no regulada constituye el mayor riesgo de padecer un glaucoma. Sin embargo, la mayoría de pacientes muestran progresión a pesar de normalizar la PIO. Los autores plantean la hipótesis de que los autoAc anti-RA β 2, elevados de forma característica en el glaucoma, participan en la progresión afectando a tres factores: la propia PIO, la microcirculación retinocoroidal, y la degeneración astrocitaria y neuronal. En primer lugar estos autoAc activarían el cotransporta-

dor Na-K-Cl en dos lugares: 1) el cuerpo ciliar, produciendo un incremento en el flujo de HA que es inhibido al bloquear específicamente el RA β 2, y 2) la RT, incrementando allí el volumen celular, reduciéndose así el espacio extracelular y la salida de HA, lo que incrementa la PIO. En segundo lugar, está reducido el flujo sanguíneo en el nervio óptico y la coroides en pacientes con GAAP e HIO. Por último, el RA β 2 de los astrocitos parecen estar implicados en el metabolismo de la glucosa. Estos autoAc provocan la activación de los receptores que, a diferencia de la inducida por sus ligandos naturales, dan lugar a una señal relativamente estable.

Este estudio nos muestra cómo autoAc que ejercen un efecto endocrinológico pueden constituir un elemento fundamental en la fisiopatología de enfermedades sin aparente componente autoinmune. Ya se han descrito otras enfermedades con estos autoAc anti-RA β 2 y de seguro en un futuro próximo se identificarán nuevos autoAc funcionales asociados a otras enfermedades. Para su detección es fundamental emplear bioensayos específicos no convencionales, ya que otras alternativas (immunoblotting, inmunoprecipitación o ELISA) no discriminan entre los autoAc agonistas y los que se unen al receptor sin activarlo.

HIPERTENSIÓN PULMONAR



Julio Sánchez Román¹

Francisco J. García Hernández^{1,2}

Grupo de Investigación CTS-279¹

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

PREVISIÓN PRECOZ DE DISFUNCIÓN DEL VENTRÍCULO DERECHO EN EL LUPUS

Buonauro A, Sorrentino R, Esposito R, et al. Lupus. 2019 ; 28:538-544

Estudio caso/control llevado a cabo por investigadores del Hospital Universitario Federico II de Nápoles orientado a la identificación de alteraciones subclínicas del ventrículo derecho (VD) en 50 pacientes con lu-

pus eritematoso sistémico (LES) sin enfermedad cardíaca concomitante y 50 controles sanos, emparejados para edad y sexo mediante la combinación de ecocardiografía (ECG) estándar (2D) y tridimensional (3DE). El daño de la enfermedad se evaluó mediante marcadores inflamatorios e Índice de daño en LES. A todos los pacientes ellos se le practico tanto examen eco-Doppler 2D como tridimensional 3DE para la valoración anatómica y funcional de VD.

El diámetro medio transversal de VD y la presión arterial pulmonar fueron significativamente mayores en pacientes con LES en comparación con los controles. Por 3DE, el volumen telediastólico fue mayor ($p = 0,037$), mientras que el volumen sistólico ($p = 0,023$), la fracción de eyección ($p < 0,0001$) y la tensión longitudinal, septal y lateral, (ambas $p < 0,0001$) fueron menores en el grupo con LES. La existencia de un índice de daño SLE ≥ 1 se asoció

negativamente con la excursión sistólica del plano anular tricúspideo (TAPSE; $p < 0,002$), con el cociente tricúspide E / A ($p = 0,003$), con la fracción de eyección de VD ($p < 0,05$), con la tensión longitudinal lateral ($p < 0,0001$) y con la tensión longitudinal septal ($p = 0,04$). Mediante modelos multivariados separados, después de ajustar por edad y por valor de proteína C reactiva y de proBNP, el índice de daño del LES se asoció independientemente con TAPSE ($p = 0,009$) y la tensión longitudinal lateral del VD ($p = 0,007$).

Concluyen los autores que, mediante ECG 3D, es posible detectar una disfunción sistólica subclínica, muy incipiente, del VD, que la tensión de la pared lateral del RV es un parámetro clave para esta valoración y que la disfunción del VD está asociada con la acumulación de daño por la enfermedad.

Comentarios

Como indican los autores los pacientes con LES tiene un riesgo significativamente mayor que el resto de la población de desarrollar diferentes complicaciones cardiovasculares. Entre ellas, objeto de interés especial para nosotros, hipertensión arterial pulmonar (HAP) en porcentajes variables, que oscilan según distintas series entre un 9.3% y un 14 %, aunque estos valores son probablemente inferiores (cuestión que ya hemos abordado en esta revista) y realmente se sitúan alrededor de un 5 %. Al contrario que para el ventrículo izquierdo (VI), la disfunción de VD es técnicamente difícil de valorar mediante ECG 2D. La ECG tridimensional en tiempo real (3DE) posibilita, de manera mucho más exacta, la detección de anomalías estructurales y funcionales subclínicas de VD en pacientes con LES, especialmente casos muy incipientes de HAP, que estarían infravaloradas con ECG 2D convencional. Esta precocidad en el diagnóstico permitiría un seguimiento más cuidadoso y una instauración más precoz del tratamiento, esencial para una mayor supervivencia.

BENEFICIOS DEL ENTRENAMIENTO FÍSICO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR

Koudstaal T, Wapenaar M, van Ranst D, et al. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2019 Oct 4. doi: 10.1097/HCR.0000000000000443. [Epub ahead of print].

Este estudio, realizado en dos centros holandeses, se dirige a valorar los posibles beneficios del ejercicio físico programado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) en régimen ambulatorio.

La HAP se caracteriza por insuficiencia ventricular derecha, que conduce a disnea de esfuerzo, debilidad del músculo esquelético y mala calidad de vida (CDV). Además del tratamiento con medicamentos específicos para la HAP, las guías actuales recomiendan la instauración de un programa de rehabilitación pulmonar (RP) en centros expertos. Estos programas han demostrado una mejoría en la capacidad funcional (CF) y la calidad de vida (CDV). Sin embargo, se sabe poco sobre la efectividad de un programa de RP para pacientes externos. El objetivo del estudio que comentamos fue evaluar la efectividad de un programa de RP multidisciplinario ambulatorio, de 10 semanas de duración y en un centro de rehabilitación, en un grupo de pacientes con HP, de los que lo completaron veintiuno (13 mujeres), con HAP ($n = 16$) o hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC; $n = 5$). Todos ellos se encontraban en una situación estable, en clase funcional III de la New York Heart Association (NYHA), con tratamiento farmacológico optimizado, y su edad media era de 45 ± 16 años. El programa de RP se diseñó para mejorar la capacidad de ejercicio y el estado de salud, por medio de ciclismo de baja carga (CBC), prueba de la marcha de 6 minutos (PM6M) y entrenamiento muscular (EM) dos veces por semana, combinado con asesoramiento psicológico (APs). La calidad de vida se midió mediante el cuestionario de Cambridge Pulmonary Hypertension Result Review (CAMPHOR).

Tras concluir el programa de RP, el tiempo medio de resistencia al CBC aumentó en 4,4 min ($P < 0,001$), la distancia recorrida en la PM6M 12.2 se incrementó en 12,2 m ($P < 0,05$) y la presión inspiratoria máxima en 5.8 cm H₂O ($P = 0.01$). La función del músculo esquelético aumentó significativamente. Mediante el cuestionario CAMPHOR se comprobó una disminución significativa en los síntomas y una mejoría en la CDV. Los biomarcadores solubles no mostraron ningún cambio después de la RP con respecto a la situación basal.

Los autores concluyen que la PR ambulatoria podría ser un instrumento eficaz para mejorar la capacidad de ejercicio y el estado de salud en pacientes con HAP o HPTEC.

Comentarios

Durante mucho tiempo, se aconsejó a los pacientes con HAP que evitaran el ejercicio por temor a descompensación de insuficiencia cardiaca derecha. Posteriormente, se comprobó que un programa de rehabilitación altamente supervisado mejora significativamente los síntomas, la calidad de vida, la capacidad de ejercicio e incluso puede mejorar la hemodinámica en pacientes estables seleccionados tratados con regímenes avanzados de medicamentos dirigidos a la HAP. Como consecuencia de ello, la RP realizada en centro experto se ha incluido en las nuevas guías de tratamiento. Es imprescindible que la RP se realice en centros especializados ya que estos pacientes suelen sobreestimar su capacidad física. Los pacientes con HAP tienden a sobreestimar su capacidad física, sin percibir sus propios límites, por lo que los efectos del ejercicio, no controlado, pueden ser muy perjudiciales. Recomendamos, además del trabajo que comentamos, una lectura atenta del de K Stephan et al, que trata de una forma muy clara y didáctica los aspectos fisiopatológicos que subyacen en el efecto favorable del ejercicio en pacientes con HAP, y que es de libre acceso en la red.

https://smw.ch/journalfile/download/article/ezm_smw/en/smw.2017.14462/3d3dfb6bcd67b1e7f394d196deaa3c27c615ae49/smw_2017_14462.pdf/rsrc/jf

EMBARAZO EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Milagros Cruz Martínez

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

LA HIDROXICLOROQUINA PUEDE SER BENEFICIOSA EN LA PREECLAMPSIA Y EL ABORTO RECURRENTE

De Moreuil C, Alavi Z, Pasquier, E. BJCP
2019. <https://doi.org/10.1111/bcp.14131>

En este artículo se realiza una revisión sobre los escasos estudios que existen sobre la utilización de la HCQ en el embarazo para prevenir ciertas complicaciones obstétricas, como son el aborto espontáneo recurrente y algunos trastornos vasculoplacentarios, como la preeclampsia.

Su utilización se basa en que la hidroxicloroquina (HCQ) actúa como un fármaco antiinflamatorio e inmunomodulador en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, tales como lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide. Aunque este fármaco también ha sido utilizado para prevenir efectos tromboembólicos venosos en cirugía ortopédica, disminuir el riesgo de desarrollar diabetes en pacientes obesos y disminuir los niveles de colesterol y LDL-colesterol en pacientes con artritis reumatoide que toman corticoides.

Ambas patologías objeto de esta revisión (preeclampsia y aborto recurrente) podrían estar relacionadas con alteraciones inmunológicas, por ello quizás igual que la HCQ es eficaz en la prevención de

los brotes, también podría ser eficaz en estas patologías por su efecto inmunomodulador, vasculoprotector y antitrombótico, independientemente del estado de autoinmunidad materna.

LA HCQ ha sido ampliamente utilizada en el embarazo, siendo considerada un fármaco seguro para el feto, a pesar de que atraviesa la placenta y llega al feto.

Su efecto tanto en la preeclampsia como en los abortos recurrentes podría ser prevenir la aparición de inflamación al inhibir los receptores TLR (toll-like receptor) lisosomial y extralisosomial, ya que durante la preeclampsia, la activación de TLR9 aumenta debido a la presencia de ácidos nucleicos de trofoblastos liberados en la circulación materna en respuesta a la hipoxemia placentaria. Además, TLR4 se sobreexpresa en el sincitiotrofoblasto en la preeclampsia. La sobreexpresión de TLR interrumpe la tolerancia inmune materno-fetal.

También podría prevenir la disfunción endotelial tanto en la preeclampsia como en el aborto recurrente a través de la inhibición de la secreción de endotelina 1 inducida por TNF α y la inhibición de la expresión de VCAM-1 para evitar la adhesión de monocitos al endotelio. Además, como la HCQ presenta un efecto antiagregante plaquetario, que reduce la viscosidad de la sangre, podría ser beneficioso para las

mujeres con aborto recurrentes con un estado protrombótico basal.

Los estudios clínicos sobre HCQ en abortos recurrentes y preeclampsia se han realizado principalmente en mujeres con enfermedades autoinmunes.

En un estudio retrospectivo de 170 embarazos en 96 mujeres con positividad persistente para los anticuerpos aPL, Sciascia et al. encontraron que la HCQ (200-400 mg/día) redujo los resultados adversos del embarazo (OR = 2,2; IC 95% = 1,2-136), especialmente las pérdidas fetales mayores a 10 semanas de gestación (2% vs. 11%; p = 0,05) y complicaciones mediadas por la placenta, como la preeclampsia, desprendimiento de placenta y el crecimiento intraútero retardado (2% vs. 11%; p = 0,05). La duración del embarazo fue mayor en las mujeres tratadas con HCQ (27,6 vs. 21,5 semanas; p = 0,03) y el peso del recién nacido también fue superior (3 kg frente a 2,3 kg; p = 0,04).

Resultados parecidos obtuvieron en un estudio chino (Seo et al.) retrospectivo de 152 embarazos en 122 mujeres con lupus eritematoso sistémico en el que consiguieron una reducción del 89% de preeclampsia en los embarazos tratados con HCQ versus embarazadas no tratadas con HCQ.

Dos ensayos clínicos aleatorizados doble ciego multicéntricos en fase 3 están en curso, investigando

el efecto preventivo de la HCQ en la pérdida fetal en mujeres con antecedentes de aborto recurrente. Uno es un ensayo francés para la prevención de los abortos recurrentes con HCQ, que compara HCQ frente a un placebo en mujeres con historia de ≥ 3 pérdidas en el primer trimestre del embarazo, independientemente de su estado de trombofilia. La HCQ se administra por vía oral antes del inicio de la concepción a una dosis diaria de 400 mg hasta el final de la décima semana de gestación. El resultado primario es medir recién nacidos vivos y viables. El otro ensayo

es un estudio danés, en el que utilizan la HCQ en mujeres con pérdidas fetales repetidas sin positividad de anticuerpos aPL.

Tres próximos ensayos se van a realizar en mujeres con enfermedades autoinmunes que tendrán como objetivo evaluar el impacto de HCQ añadida a la terapia convencional para la prevención de complicaciones obstétricas.

Comentarios

La revisión realizada en este artículo nos abre nuevas perspectivas del uso de la HCQ durante el embarazo,

no sólo como tratamiento de gestantes con enfermedades autoinmunes, sino que basándose en sus propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras, antitrombóticas y vasculoprotectoras podrían permitirnos utilizarla para prevenir tanto la preeclampsia como los abortos recurrentes en gestantes con antecedentes de estas complicaciones obstétricas independientemente de su estado de autoinmunidad.

Estaremos atentos a los resultados de estos cinco estudios para aplicarlos a nuestra práctica clínica diaria.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS



Juan González Moreno
Inés Losada López

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

LA FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR SE ASOCIA A UN AMPLIO ESPECTRO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS: RESULTADOS DE UN EXTENSO ESTUDIO DE COHORTES

Atas N, et al. Rheumatol Int 2019

La fiebre mediterránea familiar (FMF) se caracteriza por episodios inflamatorios recurrentes de corta duración y autolimitados. Algunos de estos pacientes asocian enfermedades inflamatorias, sin embargo los datos publicados son escasos.

En este estudio se analiza la prevalencia de las enfermedades inflama-

torias en pacientes con FMF. Se trata de un estudio retrospectivo multicéntrico llevado a cabo en Turquía en un período de un año. Se incluyeron en total 971 pacientes con FMF, de los cuales 205 (21%) presentaban enfermedades inflamatorias asociadas. De éstos, la mayoría (178) presentaban una única enfermedad inflamatoria asociada a la FMF, pero en 4 pacientes se detectaron hasta 3 concomitantes. El grupo más frecuentes de enfermedades inflamatorias asociadas a la FMF fueron las enfermedades reumáticas en 140 pacientes, siendo las más frecuentes las espondiloartropatías, observada en 126 pacientes. En 32 pacientes se diagnosticaron vasculitis (enfermedad de Behçet y vasculitis IgA sobre todo), en 30 pacientes enfermedades inflama-

torias de la piel, en 10 glomerulonefritis y en 26 un grupo misceláneo de enfermedades (enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central y neumonía organizada criptogénica sobre todo). Comparando los pacientes con FMF y enfermedad inflamatoria asociada con los que no la tenían, en el primer grupo la edad es mayor, asocian más artritis y más dolor lumbar inflamatorio, la FMF es de mayor duración, tiene mayor gravedad, más resistencia a la colchicina e inflamación más persistente.

Comentarios

Este estudio es el primer análisis sistemático de la prevalencia de las enfermedades inflamatorias en pacientes con FMF. A tenor de los resultados,

se podría recalcar la importancia de la anamnesis y las exploraciones dirigidas a descartar enfermedades inflamatorias en el seguimiento de los pacientes con FMF. Esto podría prevenir posibles complicaciones de las enfermedades inflamatorias como la amiloidosis.

FACTORES PREDICTORES DE SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA EN LA ENFERMEDAD DE STILL.

Yang XP et al. Clin Exp Rheumatol 2019.

El síndrome de activación macrofágica (MAS) o linfocitosis hemofagocítica secundaria es la complicación más grave de la enfermedad de Still del adulto (AOSD) y puede estar precipitada por la misma enfermedad, fármacos o infecciones. En los estadios iniciales comparte aspectos clínicos con la AOSD, por lo que es difícil distinguirlas, si bien su curso es progresivo y puede complicarse con coagulación intravascular diseminada, hemofagocitosis, disfunción multiorgánica y muerte, por lo que su reconocimiento y tratamiento precoz es fundamental.

En este trabajo los autores revisan retrospectivamente 182 pacientes con AOSD (79% mujeres, media de 32 años). En esta cohorte 11 pacientes (6%) desarrollaron MAS, 3 durante el primer ingreso y el resto durante el seguimiento. En 6/11 se constató hemofagocitosis en el aspirado de médula ósea.

Compararon las poblaciones con y sin MAS y en el análisis multivariante encontraron que la esplenomegalia (OR 5,75, 95%, 1,38-23,98), la pericarditis (6.49, 95%, 1.43-29.46) y la ferritina > 2000 ug/l (OR 4,72, 95%, 1,12-19,86) eran predictores independientes de desarrollo de MAS. Asimismo, la presencia de MAS fue un factor de mal pronóstico, reduciendo significativamente la supervivencia (observaron una mortalidad en torno a 27%).

Los autores discuten hallazgos previos de otros autores, que habían relacionado la presencia de adenopatías, hepatomegalia, trombocitopenia, anemia, aumento de B2microglobulina y dolor abdominal con un mayor riesgo de MAS. Todo ello sugiere que la activación del sistema retículo endotelial se activa durante el desarrollo de la enfermedad.

Comentarios

En ocasiones, sobretudo en estadios iniciales, es difícil diferenciar un AOSD de un MAS, dado que comparten ca-

racterísticas clínicas y de laboratorio. Trabajos como este son importantes porque nos dan pistas para poder hacer un diagnóstico más precoz, o al menos controlar más estrechamente al paciente. Este trabajo, junto con algunos previos que son citados en la discusión, definen al paciente con mayor afectación clínica (esplenomegalia, pericarditis, hepatomegalia...) y analítica (ferritina más elevada, alteraciones hematológicas) como el de mayor riesgo de desarrollar MAS, por lo que cabría una vigilancia estrecha y un tratamiento más agresivo.

PEDIATRÍA



Marisol Camacho Lovillo

María José Lirola Cruz

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

UN PRIMER PASO HACIA UNA NUEVA CLASIFICACIÓN DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW3, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. J Rheumatol. 2019;46:190-197.

“Hacia nuevos criterios de clasificación para la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ): primeros pasos”

La Organización Internacional de Ensayos en Reumatología Pediátrica (PRINTO) ha puesto en marcha un proyecto para la revisión de los criterios de clasificación de la AIJ, basándose en la evidencia científic-

ca existente y utilizando hallazgos clínicos y de laboratorio disponibles en todo el mundo, con el objetivo de distinguir aquellas formas de artritis crónica que se ven típicamente en niños de aquellas que representan la contrapartida infantil de enfermedades observadas en adultos.

El proyecto general consta de 4 pasos, en este trabajo se presentan los resultados de los 2 primeros: Paso 1 consenso basado en la web de Delphi y Paso 2, conferencia de consenso internacional de técnica de grupo nominal para los nuevos criterios de clasificación.

En el Paso 3, se prevé que se reclutará una cohorte prospectiva de 1000 pacientes con AIJ de inicio,

con un seguimiento longitudinal de 1 a 5 años. Una vez que se haya finalizado la recopilación de datos, se organizará una conferencia de consenso final para discutir los resultados y validar los nuevos criterios de clasificación (paso 4).

Definición general de AIJ: Grupo de trastornos inflamatorios que comienza antes de los 18 años y persiste durante al menos 6 semanas (debe cumplir con 1 de los criterios A-E); se excluirán otras causas conocidas. No se incluye el término artritis, ya que hay algunas AIJ sistémicas en las que nunca se objetiva dicha artritis.

A) AIJ sistémica (AIJs)(10-15%): definición. Fiebre de origen desconocido (excluyendo enfermedades autoinflamatorias, infecciosas, neoplásicas, autoinmunes o monogénicas) que se documenta diariamente durante un mínimo de 3 días consecutivos y recurrente durante al menos 2 semanas y que se acompaña de **2 criterios mayores** (erupción eritematosa evanescente y artritis) o **1 criterio mayor y 2 criterios menores** (adenopatías y/o hepatomegalia y/o esplenomegalia; serositis; artralgia que dura ≥ 2 semanas (en ausencia de artritis); y leucocitosis ($\geq 15,000 / \text{mm}^3$) con neutrofilia).

Dado que la AIJs es el equivalente de la Enf de Still del adulto, se ha elegido una versión modificada de los criterios de Yamaguchi. La duración de la artritis no se especifica, es muy probable que un niño con AIJs y artritis sea tratado antes de que hayan transcurrido 6 semanas de artritis.

B) AIJ FR + (5%): Artritis durante ≥ 6 semanas + 2 pruebas positivas para FR con al menos 3 meses de diferencia o al menos 1 prueba positiva para anticuerpos contra el péptido citrulinado cíclico (PCC). Se obvia el término poliartitis (el n° no es determinante)

C) AIJ relacionada con entesitis/ espondilitis (5-10%):

- Artritis periférica (≥ 6 semanas) y entesitis o
- Artritis o entesitis, más ≥ 3 meses de dolor de espalda inflamatorio y sacroileítis en imágenes o
- Artritis o entesitis más 2 de los siguientes: (1) sensibilidad de la articulación sacroilíaca; (2) dolor inflamatorio de espalda; (3) presencia de antígeno HLA-B27; (4) uveítis anterior aguda (sintomática); (5) historia de espondilopatía en un pariente de primer grado.

D) AIJ de inicio precoz ANA + (50%):

- Artritis durante ≥ 6 semanas, y
- Comienzo temprano (≤ 6 años), y
- Presencia de 2 pruebas ANA positivas con un título $\geq 1/160$ (probado por inmunofluorescencia) con al menos 3 meses de diferencia.

Este grupo representa una **nueva entrada** y parece existir solo en niños, a diferencia de los 3 primeros. En esta categoría entrarían algunos pacientes actualmente incluidos en el grupo de las poliarticulares FR- y algunas de las artritis psoriásicas.

E) Otras AIJ: Artritis durante ≥ 6 semanas y que no perteneces a los grupos A-D.

Se pospone la identificación potencial de otras entidades hasta después del análisis de los datos de la validación prospectiva, cuando los pacientes que pertenecen a la categoría "otras JIA" se analizarán utilizando una larga lista de descriptores para ver si la agrupación de algunos de ellos podría identificar entidades homogéneas

F) AIJ sin clasificar: Artritis durante ≥ 6 semanas + hallazgos de más de un grupo A-D.

Comentarios

Los autores nos presentan los primeros pasos para el desarrollo de una nueva clasificación de la AIJ basada en la evidencia. Se pretende hacer grupos más homogéneos

que faciliten los tratamientos y futuros estudios. Destacar que en esta nueva clasificación se sitúa la edad de inicio en menores de 18 años y que el número de articulaciones y la existencia o no de psoriasis no es determinante.

GUÍAS ACR 2019 PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL (AIJ) POLIARTICULAR, SACROILEITIS Y ENTESITIS

Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker M et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jun;71(6):717-734.

Guías basadas en la elaboración de preguntas PICO y en la revisión de la literatura utilizando el sistema GRADE, para determinar el nivel de evidencia de las recomendaciones. Para las recomendaciones finales se utilizó un sistema de votación en el que participaron expertos en reumatología pediátrica, pacientes y padres de pacientes.

Se elaboraron 39 recomendaciones, de las cuales sólo 8 son recomendaciones fuertes y 31 condicionales. El 90% de ellas con un nivel de evidencia bajo o muy bajo. Las recomendaciones no son para categorías concretas ILAR, sino para AIJ con afectación de 5 o más articulaciones, sacroileítis activa o presencia de entesitis.

Entre las recomendaciones para las formas poliarticulares destaca la recomendación de utilizar AINES solo como tratamiento sintomático y el uso de metotrexate en monoterapia preferentemente subcutáneo como FAME de inicio. La recomendación de hexacetónido de triamcinolona sobre triamcinolona para las inyecciones de corticoides intraarticulares es fuerte. Se reco-

mienda utilizar los biológicos como terapia combinada con FAME sobre su empleo en monoterapia, siendo esta recomendación fuerte en caso de infliximab a pesar de tener un nivel de evidencia bajo.

En caso de sacroileitis y entesitis activa hay una recomendación fuerte de iniciar tratamiento con AINES frente a no iniciarlos, y si no hay respuesta a AINE, iniciar tratamiento con anti TNF.

En todos los casos se recomienda utilizar corticoides orales como terapia puente durante un periodo menor de 3 meses al inicio o cuando se escala tratamiento.

Comentarios

Estas son las primeras guías que se publican desde las recomendaciones ACR 2011. A diferencia de las de 2011 no se dan recomendaciones según las categorías ILAR, sino grupos mas homogéneos de pacientes. La definición de factores de riesgo (FR o anti CCP positivo o daño articular) o moderada/alta actividad (cJADAS-10>2.5) también difiere de las anteriores, incluyendo la escalada de tratamiento en casos de baja actividad, dando una especial relevancia al control absoluto de la actividad de la enfermedad. Para las formas

poliarticulares dan mucha importancia al inicio precoz de FAME, no incluyendo la opción de tratamiento inicial con AINES. Otra novedad es que tienen en consideración las preferencias de los padres/pacientes. Quedarían por determinar que grupo de pacientes con formas poliarticulares se beneficiaría de iniciar el tratamiento directamente con biológicos. Estas guías son una estupenda herramienta para homogeneizar el manejo de los pacientes con AIJ y de apoyar la toma de decisiones ante la falta de evidencia en la literatura en la mayoría de los casos.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



Francisco J. García Hernández^{1,2}

Julio Sánchez Román¹

Grupo de Investigación CTS-279¹

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

DESCRIBEN UN MECANISMO POR EL QUE LAS ESTATINAS INCREMENTAN LA SUSCEPTIBILIDAD A MIOPATÍA

Lotteau S, Ivarsson N, Yan Z et al. J Am Coll Cardiol Basic Trans Science 2019; 4:509-23.

Trabajo realizado por un amplio equipo de investigadores de las Universidades de Leeds y de Manchester (Reino Unido), el Instituto Karolinska de Estocolmo (Suecia), la Universidad de Lyon (Francia) y,

la Universidad de Sapporo (Japón)

Entre los efectos secundarios de las estatinas figuran el dolor y la debilidad, con un amplio rango en su intensidad, desde muy leve a una seria destrucción del tejido muscular y cuyas consecuencias van desde obligar a la suspensión del tratamiento a graves lesiones del músculo.

Según la investigación de los autores, las estatinas causan fugas espontáneas e irregulares de calcio de los compartimentos de almacenamiento dentro de las células musculares. En condiciones

normales, las liberaciones coordinadas de calcio hacen que los músculos se contraigan. Estas fugas de calcio pueden causar daño a las células musculares, lo que puede provocar dolor muscular y debilidad.

El equipo investigó las biopsias musculares de pacientes que tomaban estatinas a largo plazo y de ratas tratadas con estatinas durante 4 semanas para observar sus efectos. Comprobaron que el tratamiento con estatinas comprometía unas proteínas llamadas receptores de rianodina (RyR1), que con-

trolan la liberación de calcio desde los compartimentos de almacenamiento en las células musculares, mediante la pérdida de la proteína moduladora FKBP. Esta liberación de calcio espontánea e irregular puede desencadenar señales que promueven la muerte celular. La pérdida de FKBP se asoció con liberación de especies de nitrógeno reactivo / oxígeno reactivo y con incremento de señalización proapoptótica, pero no se observó evidencia de impacto directo en la función muscular. Las señales de muerte celular se elevaron sensiblemente en los músculos humanos y de las ratas tratadas con estatinas, en comparación con los controles no tratados. El ejercicio moderado (de rueda de carrera para las ratas) previno los efectos del tratamiento con estatinas en el complejo FKBP / RyR1, y en la fuga de calcio desde el retículo sarcoplásmico y en el desencadenamiento de señalización proapoptótica. Los investigadores apuntan que, en su opinión, sus datos muestran que el tratamiento con estatinas induce una fuga potencialmente dañina de calcio del retículo sarcoplásmico que podría desencadenar miopatía en individuos susceptibles, pero que podría ser prevenida por ejercicio moderado. Identificar cómo las estatinas afectan la biología de las células musculares es el primer paso para prevenir los posibles efectos secundarios musculares, y garantizar que las personas susceptibles a esos efectos secundarios no pierdan la protección que brindan las estatinas.

Comentarios

Es un trabajo de investigación básica, complejo de interpretar pero muy minucioso en las explicaciones que apoyan con gráficos y esquemas muy útiles. Lo más adecuado es una lectura directa y paciente del artículo original, que es de libre acceso en la red:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452302X19301317?via%3Dihub>

TACROLIMUS EN EL TRATAMIENTO INICIAL DE NEUMOPATÍAS ASOCIADAS A DERMATOMIOSITIS/ POLIMIOSITIS

Takada K, Katada Y, Ito Set al. *Rheumatology* (Oxford). 2019 Sep 20. pii: kez394. doi: 10.1093/rheumatology/kez394. [Epub ahead of print].

La neumonía intersticial (NI) presente con una frecuencia de 23 a 65% en pacientes con dermatomiositis / polimiositis (PM/DM) tiene una alta mortalidad, a corto plazo, a pesar del tratamiento con glucocorticoides (GC). Algunos estudios retrospectivos sugirieron que el uso temprano de fármacos inmunosupresores asociados con GC podría mejorar su mortalidad a corto plazo.

IMPACT (Investigation in Myositis-associated Pneumonitis of Prednisolone and Concomitant

Tacrolimus) es un trabajo multicéntrico (entre un buen número de instituciones japonesas) de un solo brazo y de 52 semanas de duración encaminado a valorar si la combinación inicial de tacrolimus (0,075 mg / kg / día, ajustado para unos niveles mínimos entre 5 y 10 ng/ml en sangre total) con GC (0,6 a 1,0 mg/kg/día de prednisolona seguido de disminución gradual) mejora la mortalidad, a corto plazo, en 26 pacientes con PM/DM o con DM clínicamente amiópática (DMCA) asociada a NI.

La tasa de supervivencia a las 52 semanas, con el tratamiento combinado, fue del 88,0% (IC 95%, 67,3, 96,0). Los perfiles de seguridad del tratamiento combinado fueron comparables con los conocidos con dosis altas de tacrolimus y GC individualmente. Se produjeron eventos adversos graves, que incluyeron cuatro infecciones oportunistas, en 11 pacientes (44,0%). Solo 16 pacientes, se registraron como controles históricos, incluyendo 1 paciente fallecido, lo que impidió una valoración comparativa significativa respecto a los pacientes del ensayo clínico.

Concluyen los autores que su estudio proporciona datos que permiten suponer que el tratamiento

inicial con tacrolimus y GC puede mejorar la alta mortalidad a corto plazo de pacientes con NI asociada a PM / DM con perfiles de seguridad aceptable.

Comentarios

El que analizamos es el primer estudio realizado, según las directrices de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Guías de Buena Práctica Clínica, que investigó prospectivamente los tratamientos para la NI- PM/DM. El número de pacientes estudiados es muy bajo (lógico para un proceso con baja incidencia). El diseño del estudio no permitió utilizar (por razones éticas) un grupo control tratado prospectivamente con GC solos y, el uso de controles históricos (por las razones que apuntan los autores), presenta unas dificultades que hacían inviable una valoración estadística comparativa. Así y todo, los resultados del tratamiento, son superiores a los que proceden de trabajos relativos a tratamiento con GC, solos o asociados con inmunosupresores diferentes de tacrolimus (incluida ciclosporina). Por otra parte, en este trabajo se excluyen pacientes con síndrome antisintetasa y no es posible una valoración específica del resultado con pacientes con DMCA (con un pronóstico especialmente grave), y no considera el efecto de asociar rituximab al tratamiento (de eficacia demostrada en otros trabajos) y, por último, no establece la predicción previa de gravedad y el ajuste de tratamiento basados en marcadores biológicos (como se analiza en el trabajo de Kawasumi et al, en *Recent Treatment of Interstitial Lung Disease with Idiopathic Inflammatory Myopathies*. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2015; 9(Suppl 1):9-17, que recomendamos consultar). Pensamos que es aún pronto para aceptar estos resultados como definitivos, pero es conveniente tenerlos en cuenta.

Pueden tener acceso al trabajo de los autores, de libre acceso, en:

<https://academic.oup.com/rheumatology/advance-article/doi/10.1093/rheumatology/kez394/5572269>

DIGESTIVO



María del Pilar Martínez Tirado¹
Adelina García Robles²

¹Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

²Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Jaén.

ESTUDIO VARSITY: VEDOLIZUMAB FRENTE A ADALIMUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE COLITIS ULCEROSA MODERADA-GRAVE

Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, et al.
N Engl J Med 2019; 381: 1215-26.

Los agentes terapéuticos disponibles para el tratamiento de la colitis ulcerosa cuando los tratamientos convencionales (salicilatos, inmunomoduladores y corticosteroides) fallan, incluyen a los inhibidores de factor de necrosis tumoral (anti-TNF) como infliximab, adalimumab y golimumab, el anticuerpo anti-integrina vedolizumab y el tofacitinib, un inhibidor Janus Kinasa. Todos ellos han mostrado su eficacia en numerosos ensayos clínicos controlados aleatorizados, pero hay gran escasez de ensayos clínicos que comparen directamente la eficacia entre dos fármacos.

En el estudio Varsity comparan directamente la eficacia y seguridad de vedolizumab frente al adalimumab en pacientes con colitis ulcerosa moderada-grave.

Se trata de un ensayo clínico en fase 3b, aleatorizado, doble ciego, llevado a cabo en 245 centros de 34 países con el objetivo de determinar la superioridad o no del vedolizumab frente a adalimumab. La exposición previa a otro agente anti-TNF distinto a adalimumab sólo se permitió en el 25% de pacientes.

Los pacientes fueron asignados a recibir infusiones de 300 mg de vedolizumab el día 1 y en las semanas 2, 6, 14, 22, 30, 38 y 46 (además de inyecciones de placebo) o inyecciones subcutáneas de 40 mg de adalimumab, con una dosis total de 160 mg en la semana 1, 80 mg en la semana 2, y 40 mg cada 2 semanas hasta la semana 50 (además de infusiones de placebo). El objetivo primario fue la remisión clínica en la semana 52 (definida como una puntuación en el índice Mayo <2 (rango 0 a 12) y ninguna puntuación >1 (rango 0-3) en ninguno de los 4 subapartados de la escala de Mayo. Las variables a analizar fueron: remisión clínica, mejoría de actividad endoscópica (puntuación 0 a 1 en el subapartado de actividad endoscópica del índice Mayo) y remisión libre de corticosteroides en la semana 52.

Un total de 769 pacientes fueron incluidos en el estudio (383 recibieron al menos una dosis de vedolizumab y 386 adalimumab). En la semana 52, el 31,3% de los pacientes que habían recibido vedolizumab habían conseguido remisión clínica, comparado con el 22,5% de los que recibieron adalimumab ($p=0.006$). Además, el 39,7% de pacientes tratados con vedolizumab obtuvieron curación mucosa en la semana 52, comparado con el 27,7% que recibió adalimumab ($p<0.001$). La remisión clínica libre de corticosteroides ocurrió, sin embargo, en el 12,6% de pacientes del grupo de ve-

dolizumab frente al 21,8% del grupo tratado con adalimumab. También se evaluaron las tasas de infección ajustadas a exposición de los dos fármacos: 23,4% en el grupo vedolizumab frente a 34,6% en el de adalimumab.

Comentarios

El estudio Varsity es el primer ensayo clínico controlado que compara directamente la eficacia y seguridad de dos agentes biológicos con distintos mecanismos de acción (anti-TNF y anti-integrina) para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Con los resultados de este estudio, en el que se han obtenido diferencias significativas en remisión clínica y mejoría de la actividad endoscópica con vedolizumab comparado con adalimumab y, dado el elevado perfil de seguridad de vedolizumab, podríamos empezar a considerar a éste como la primera opción de tratamiento en la colitis ulcerosa moderada-grave, especialmente en pacientes anti-TNF naive. Aunque con adalimumab se han obtenido peores resultados, no debemos aún extrapolar los resultados de este estudio a todos los anti-TNF, como infliximab. Además, hay que tener en cuenta que en este ensayo clínico no se permitió una escalada en las dosis de los fármacos durante el período de seguimiento, por lo que no se corresponde exactamente con la práctica clínica real donde sí es frecuente la subida de dosis para alcanzar la remisión.

Próximos eventos:



I Seminario Multicéntrico sobre Hipertensión Pulmonar
Sevilla, 13 y 14 de diciembre de 2019

X Congreso de la AADEA
Málaga, febrero de 2020



**II CURSO NACIONAL DE
GLOMERULONEFRITIS
SECUNDARIAS**

Organización: 
Asociación Española de Hígado y Riñón

Dirección: 
Rebeca García Agudo
Nuria Rodríguez Mendiola
Adoración Martín Gómez

Hotel Intur 
Avda. de Herencia s/n
13600 Alcázar de San Juan (Ciudad Real)

24 y 25 de enero de 2020 



www.aehr.es

AYUDANDO A COMPRENDER LA ENFERMEDAD

ESTRÉS Y ENFERMEDAD

María Isabel Peralta Ramírez

Profesora Titular Psicología

Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento
Psicológico

OSTEOPOROSIS EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES: ¿PODEMOS PREVENIRLA?

José-Luis Callejas Rubio

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas
Hospital Universitario San Cecilio

Presentación:

Norberto Ortego Centeno

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas
Hospital Universitario San Cecilio

**ORGANIZA: UNIDAD DE ENFERMEDADES
AUTOINMUNES SISTÉMICAS (UEAS)**
UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA MEDICINA INTERNA

29 de Abril 17,00 horas

**Salón de Actos Hospital Universitario Clínico San Cecilio
(PTS)**

 **HOSPITAL
UNIVERSITARIO
SAN CECILIO**



Asociación Andaluza de
Enfermedades Autoinmunes