

— | — | —

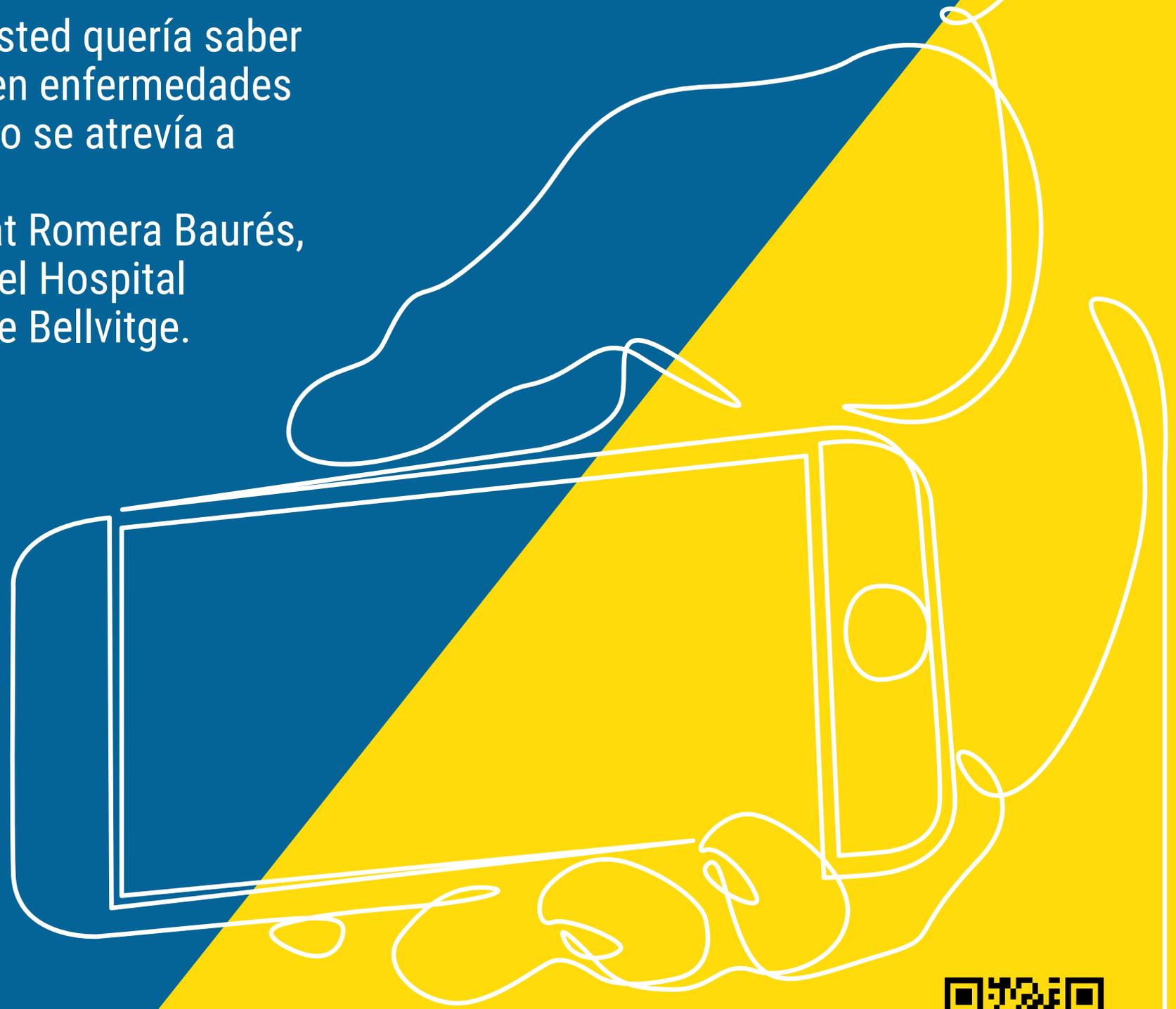
— N° 5 | primavera 2020 —

El Reumatólogo

NO TE PIERDAS EL VÍDEO-ARTÍCULO:

“Todo lo que usted quería saber sobre el sexo en enfermedades reumáticas y no se atrevía a preguntar”.

Dra. Montserrat Romera Baurés,
reumatóloga del Hospital
Universitario de Bellvitge.



Sumario

4

INVESTIGACIÓN

Bibliografía comentada

10

ARTÍCULOS

La dieta en la gota: mitos y realidades

22

BLOC DE NOTAS

¿Por qué discretizar variables continuas?

23

FORMACIÓN

Cien alumnos van a participar en la segunda edición del 'Máster SER en enfermedades reumáticas mediadas por el sistema inmune'

29

NOTICIAS

COVID-19 y enfermedades reumáticas

#AplausoSanitario

Estamos viviendo tiempos difíciles. La mayoría de vosotros os encontráis apoyando en primera línea en vuestros hospitales, además de atendiendo a los pacientes reumáticos y tratando de evitar, en la medida de lo posible, que tengan que acercarse al hospital. Algunos estáis ayudando en la búsqueda de posibles tratamientos para el COVID-19. Todos estáis dando lo mejor de vosotros. Por eso, desde estas líneas queremos unirnos a todos los ciudadanos que a diario agradecen con aplausos, a quienes ellos mismos llaman "héroes sanitarios", que cada día sigan, sigáis, enfrentando esta batalla.

Desde la Sociedad Española de Reumatología hemos publicado recomendaciones tanto para pacientes, como para reumatólogos. Asimismo, estamos muy pendientes de toda la información que se publica y en comunicación directa con organismos públicos, como la Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario (AEMPS) para, de esta manera, tratar de difundir, a través de nuestros canales, información que puede ser útil en estos momentos y, también, desmontar algunos de los bulos que circulan estos días entre la población general.

Debido a la actual pandemia por coronavirus, este número de 'El Reumatólogo' llega un poco más tarde de lo habitual y solo en formato digital. Asimismo, parte de su contenido ha tenido que modificarse, de acuerdo con las medidas acordadas por la Junta Directiva de la SER, en la reunión Extraordinaria celebrada el pasado 20 de marzo. Entre ellas, la de posponer la celebración del XLVI Congreso Nacional de la SER al 22, 23, 24 y 25 de octubre en Madrid.

Un abrazo,

Dr. Juan J. Gómez-Reino Carnota, presidente de la SER.

El Reumatólogo

El Reumatólogo® es una publicación oficial de la Sociedad Española de Reumatología destinada a los profesionales sanitarios, buscando la actualización de los conocimientos sobre las patologías reumáticas.

El Reumatólogo no se identifica necesariamente con todas las opiniones expuestas por sus colaboradores.

AbbVie no ha participado ni influido en el desarrollo de los contenidos.

Edita Sociedad Española de Reumatología. C/ Marqués de Duero, 5 - 1º. 28001 Madrid. Tel: 91 576 77 99. Fax: 91 578 11 33. **Editores** Dra. Montserrat Romera Baurés, Dr. Santiago Muñoz Fernández. **Consejo Asesor** Dres. Juan J Gómez-Reino Carnota, José Luis Andréu Sánchez, José María Álvaro-Gracia, Marcos Paulino Huertas y María Luz García Vivar. **Colaboradores** Dres. Tatiana Cobo Ibáñez y Ángel María García Aparicio. **Coordinación y redacción** Ana De las Heras, Sonia Garde García. **Publicidad** Raúl Frutos Hernanz.

elreumatologo@ser.es
www.ser.es

Asesoría, diseño gráfico y maquetación
Departamento de Publicaciones

ATREVIÀ

ISSN 2659-6814
Nº depósito legal M-12676-2019



Dra. Tatiana Cobo Ibáñez

Hospital Universitario Infanta Sofía.
Universidad Europea.
San Sebastián de los Reyes (Madrid).

Bibliografía COMENTADA

En esta sección se revisarán por el comité editorial artículos destacados publicados en los últimos 3 meses anteriores al cierre de la edición de la revista. Por supuesto, el hecho de destacar determinados artículos siempre será algo subjetivo que depende de muchas variables entre las que se incluyen cuestiones personales, como no puede ser de otra manera. No obstante, esperamos que esta sea una sección de interés para los lectores de nuestra revista.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

CITA: *Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus.* Moran EF et al. N Engl J Med. 2020; 382:211-221.

RESUMEN: El primer ensayo clínico internacional, randomizado, doble-ciego, placebo-controlado en fase III que comparaba la eficacia y seguridad de anifrolumab vs. placebo (TULIP-1) en paciente con lupus eritematoso sistémico (LES) activo no alcanzó el desenlace primario [Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI) 4 superior en los pacientes con anifrolimub vs. placebo en la 52 s]. Este es el 2º ensayo clínico en fase III (TULIP-2) usando como desenlace primario la respuesta BICLA (BILAG-based Composite Lupus Assessment) que fue un desenlace secundario favorable a anifrolumab en el ensayo TULIP-1.

Un total de 382 pacientes recibieron la intervención randomizada: 180 anifrolumab vs. 182 placebo. El ensayo TU-

LIP-2 mostró que anifrolumab (a una dosis de 300 mg i.v cada 4 semanas) en pacientes con LES activo fue superior a placebo a la 52s tanto en el desenlace primario (BICLA 47,8% con anifrolumab vs. 31,5% con placebo (diferencia, 16,3 IC 95%, 6,3 – 26,3; P = 0.001), como en la reducción de la dosis de glucocorticoides y la reducción en la gravedad de la afectación cutánea. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la reducción del número de articulaciones dolorosas y tumefactas y en la tasa anual de brotes. Dos de los eventos adversos que se produjeron con más frecuencia en el grupo de anifrolumab fueron la infección por herpes zoster y la bronquitis (7,2% y 12,2%, respectivamente).

COMENTARIO: Por el papel que desempeña el interferón tipo I en la patogenia del LES tiene sentido usar como diana terapéutica un fármaco como anifrolumab que inhibe su señalización. En el TULIP-2 se consiguió mejor respuesta BICLA con anifrolumab en los pacientes con sello genético de inter-

ferón elevado (el 83,1%). Suponemos que el diseño de los ensayos clínicos en LES puede ser complicado cuando hay que elegir la mejor herramienta para evaluar respuesta terapéutica en una enfermedad tan heterogénea. Los autores del TULIP-2 apuntan a que se decidió el cambio del desenlace primario de SRI a BICLA en una enmienda del protocolo cuando los datos todavía eran ciegos. BICLA y SRI difieren claramente. Mientras que BICLA se basa en el BILAG 2004 que puede registrar mejorías tanto parciales como completas en cada órgano-sistema, SRI se centra en el SLEDAI que únicamente captura mejorías completas en cada órgano-sistema. Posiblemente esto justifica en parte las diferencias al utilizar SRI y BICLA en los ensayos TULIP. Nos puede originar inquietud que no se alcanzara la mejoría de la afectación articular ni un efecto preventivo reduciendo la tasa de brotes, aunque ambos eran desenlaces secundarios. Si finalmente se comercializa anifrolumab, su uso en práctica clínica nos dará la respuesta definitiva.

CITA: EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies.

Ramos-Casals M et al. Ann Rheum Dis 2020; 79: 3-18.

RESUMEN: Las recomendaciones EULAR se basan en la revisión de la evidencia sobre cuestiones en el manejo de pacientes con Síndrome de Sjögren (SS) realizadas y posteriormente discutidas por un grupo de trabajo de expertos internacionales. Se han elaborado 3 recomendaciones generales y 12 recomendaciones específicas que a continuación se muestran:

COMENTARIO: A lo largo del artículo se sugiere que para alcanzar la excelencia en la evaluación de pacientes con SS deberíamos usar una lista de varios instrumentos de medida (función salivar, daño corneal, fatiga, dolor, calidad de vida y enfermedad sistémica) que nos puede abrumar si queremos implementarla en la práctica habitual. En este sentido, echo de menos sugerencias sobre intervalos de tiempo en los que evaluar la respuesta a los tratamientos usando todos esos instrumentos de medida. Me gustaría subrayar que en la explicación de las recomendaciones se deja muy claro que NO

se recomienda el uso de hidroxiclороquina, inmunosupresores sintéticos o rituximab para el tratamiento de la sequedad oral y ocular. En general el nivel de evidencia de la literatura revisada es bajo, a excepción de las recomendaciones relacionadas con el tratamiento de la sequedad oral, ocular y las terapias dirigidas a las células B.

Overarching (A-C) and specific (1-12) recommendations	LoE	GoR	Vote (%)	LoA(0-10)
A. Patients with SjS should be managed at, or in close collaboration with, centres of expertise following a multidisciplinary approach	NA	NA	90	9.2
B. The first therapeutic approach for dryness should be symptomatic relief using topical therapies	NA	NA	93	8.9
C. Systemic therapies may be considered for the treatment of active systemic disease	NA	NA	90	9.1
1. Baseline evaluation of salivary gland function is recommended before starting treatment for oral dryness	5	D	81	8.7
2. The preferred first therapeutic approach for oral dryness according to salivary gland function may be:				
2.1. Non-pharmacological stimulation for mild dysfunction;				
2.2. Pharmacological stimulation for moderate dysfunction;				
2.3. Saliva substitution for severe dysfunction				
3. The first-line therapeutic approach to ocular dryness includes the use of artificial tears and ocular gels/ointments	1a	B	98	9.5
4. Refractory/severe ocular dryness may be managed using topical immunosuppressive-containing drops* and autologous serum eye drops	1a/*1b	B/D	94	9.1
5. Concomitant diseases should be evaluated in patients presenting with fatigue/pain, whose severity should be scored using specific tools	5	D	93	9.0
6. Consider analgesics or other pain-modifying agents for musculoskeletal pain, considering the balance between potential benefits and side-effects	4	C	89	8.9
7. Treatment of systemic disease should be tailored to organ-specific severity using the ESSDAI definitions	4	C	89	9.0
8. Glucocorticoids should be used at the minimum dose and length of time necessary to control active systemic disease	4	C	85	9.6
9. Immunosuppressive agents should be mainly used as GC-sparing agents, with no evidence supporting the choice of one agent over another	4	C	82	8.9
10. B-cell targeted therapies may be considered in patients with severe, refractory systemic disease	1b	B	98	8.6
11. The systemic organ-specific therapeutic approach may follow, as a general rule, the sequential (or combined) use of GCs, immunosuppressive agents and biologics	5	D	98	8.6
12. Treatment of B-cell lymphoma should be individualised according to the specific histological subtype and disease stage	4	C	88	9.7

LoE and GoR according to the Oxford Centre for Evidence-based Medicine—LoE (March 2009). Vote (%): % of participants scoring the recommendation as at least 'important' (score of ≥4 on 5-point scale). LoA: mean score (scale of '0' as no agreement, '10' full agreement). ESSDAI, EULAR Sjögren's syndrome disease activity index; EULAR, European League Against Rheumatism; GC, glucocorticoid; GoR, grade of recommendation; LoA, levels of agreement; LoE, levels of evidence; NA, not applicable.



En la explicación de las recomendaciones no se recomienda el uso de hidroxiclороquina, inmunosupresores sintéticos o rituximab para el tratamiento de la sequedad oral y ocular”

CITA: Novel ultrasonographic Halo Score for giant cell arteritis: assessment of diagnostic accuracy and association with ocular ischaemia.

van der Geest KSM, et al. Ann Rheum Dis. 2020 Jan 3. pii: annrheumdis-2019-216343. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216343. [Epub ahead of print].

RESUMEN: Estudio prospectivo monocéntrico en el que se evaluó si la extensión de la inflamación vascular por ecografía, determinada mediante recuentos según el grado del grosor del halo (RHa) y un nuevo índice del halo (IHa), podría estar relacionada con la gravedad de la enfermedad medida por la presencia de isquemia ocular e inflamación sistémica. Se incluyó 89 pacientes con sospecha de arteritis de células gigantes (ACG), de los que 58 tuvieron una confirmación diagnóstica clínica a los 6 meses de seguimiento. A todos los pacientes se les realizó ecografía bilateral de los 3 segmentos de la arteria temporal (AT) y de la arteria axilar (AX). Basado en la elección arbitraria del percentil 20%, 40%, 60% y 80% del grosor máximo del halo, se asignó una puntuación que graduaba al halo de 0 a 4 para la AT común superficial, la rama frontal, la rama parietal y la AX. Con la suma de todas las puntuaciones según el grado del grosor del halo en estos 4 segmentos arteriales se obtuvieron los RHa (0-32). Para dar igual peso a las puntuaciones de los segmentos de la AT y las AX, los RHa de estas últimas se multiplicaban por 3, obteniendo el IHa (0-48).

Tanto los RHa como el IHa consiguieron una precisión para el diagnóstico clínico de ACG moderada, pero el IHa permitió establecer el diagnóstico de ACG en más pacientes. La precisión de ambos fue superior para el diagnóstico por biopsia de la AT. El IHa se correlacionó mejor que los RHa con la inflamación sistémica (niveles de PCR, recuento plaquetario y niveles de hemoglobina). Valores superiores de los RHa y del IHa se asociaron a un mayor riesgo de isquemia ocular (neuropatía óptica isquémica anterior, posterior, y defecto pupilar aferente). Los RHa y el IHa permitieron identificar subgrupos de pacientes con bajo riesgo y alto riesgo de isquemia ocular. Además se confirmó que estos resultados no se modificaban si se excluía la evaluación de la AX.

COMENTARIO: Estudios previos han mostrado que la afectación ecográfica de grandes arterias en la ACG se asociaba a manifestaciones sistémicas. Además parecía que la afectación de la AX disminuía la asociación a complicaciones oculares. No se pudo demostrar que la detección de halo en un mayor número de segmentos arteriales de la AT se asociara a complicaciones oculares. Pero este trabajo amplía nuestro conocimiento en este sentido, ya que incorpora el grosor del halo en el análisis de gravedad de la enfermedad. Parece que el número de segmentos afectados y su grosor en la AT si se asocia a isquemia ocular, e igualmente dar más peso a los hallazgos ecográficos de las AX (IHa en vez de RHa) se correlaciona mejor con manifestaciones sistémicas. Dos limitaciones que me parecen importantes del estudio son que el ecografista no era ciego para la información clínica, y que no se realizó examen oftalmológico a todos los pacientes, sólo a los que presentaron alguna manifestación oftalmológica. Tanto los RHa como el IHa deben ser validados en estudios multicéntricos prospectivos antes de utilizarlos en práctica clínica.



ESPONDILOARTRITIS

CITA: Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial.

Deodhar A et al. Lancet 2020; 395: 53-64.

RESUMEN: Ensayo clínico internacional fase III randomizado, doble-ciego, placebo-controlado y de grupos paralelos que compara la eficacia y seguridad de ixekizumab (IXE) vs. placebo en pacientes adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa naive a biológico (COAST-X). La duración del ensayo fue de 52s, permitiendo desde la 16s, a criterio del médico, intensificar el tratamiento por actividad de la enfermedad ajustando la medicación no biológica, o cambiando a estudio abierto con IXE cada 2 semanas (2S), o cambiando a un anti-TNF.

Se randomizaron 96 pacientes en el grupo IXE 80 mg cada 4S, 102 pacientes en el grupo IXE 80 mg cada 2S y 105 pacientes en el grupo placebo. Se consiguió el desenlace primario de alcanzar respuesta ASDAS 40 a la 16s [35% grupo IXE cada 4S (p=0,0094 vs. placebo), 40% grupo IXE cada 2S (p=0,0016 vs. placebo), y 19% en el grupo placebo] y a la 52s [30% grupo IXE cada 4S (p=0,0045 vs. placebo), 31% grupo IXE cada 2S (p=0,0037 vs. placebo), y 13% en el grupo placebo]. También se consiguieron los desenlaces secundarios principales a las 16s y 52s

en ambos grupos de IXE vs. placebo para el cambio respecto a la basal en el ASDAS PCR, BASDAI, componente físico del SF36, índice SPARCC de RMN de sacroilíacas, y en el porcentaje de pacientes que alcanzaron ASDAS <2,1 (actividad baja). La frecuencia de eventos adversos graves y la suspensión por los mismos fue similar en los 3 grupos de tratamiento. Los eventos adversos más comunes con IXE fueron nasofaringitis y reacción en el punto de la inyección.

COMENTARIO: Las diferencias a favor de IXE en alcanzar la respuesta ASDAS 40 se produjeron desde la primera semana del ensayo, sugiriendo rapidez de acción. Entre la 16s y 52s, hasta en el 41% de los pacientes randomizados al grupo IXE cada 2s se decidió cambio al tratamiento abierto con IXE cada 2s porque sus médicos consideraron que no estaba siendo eficaz. Sin embargo en más del 80% de estos pacientes el cambio se produjo precozmente entre la 16s y 24 s. Los autores sugieren que estos cambios fueron tan frecuentes porque en el diseño no se contempló unos criterios de rescate terapéutico predefinidos. A pesar de esta posible limitación, ya que a estos pacientes se les consideró como no respondedores, se mantuvieron las diferencias respecto a placebo en la respuesta ASDAS 40 a la 52 s. Parece que Ixekizumab es una alternativa terapéutica en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica activa.

ARTRITIS REUMATOIDE

CITA: *Comparative Profiling of Serum Protein Biomarkers in Rheumatoid Arthritis-associated Interstitial Lung Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis.*

Kass DJ, et al. Arthritis Rheumatol. 2019 Sep 18. doi: 10.1002/art.41123. [Epub ahead of print].

RESUMEN: Se trata de un estudio estadounidense caso-control anidado en cohortes. El objetivo fue definir los perfiles de biomarcadores de proteínas séricas en la enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide (EPID-AR) y compararlos con los de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Se utilizaron dos cohortes independientes de pacientes con AR [cohorte de veteranos (VE-AR) y cohorte hospitalaria (HOS-AR)], y una cohorte de pacientes con FPI. Para las dos primeras, los casos eran los pacientes con EPID-AR y los controles no EPID-AR, para la tercera los casos eran pacientes con FPI y los controles personas sanas.

Los pacientes provenientes de la cohorte VE-AR eran con más frecuencia que en el resto de las cohortes fumadores y de sexo masculino. Los ensayos múltiples con ELISA revelaron en los modelos ajustados por edad, sexo, DAS28 y hábito tabáquico un conjunto de biomarcadores asociados a EPID diferentes entre la cohorte VE-AR [citocinas / quimiocinas proinflamatorias (eotaxina, GRO-1, MIP1 e IL-8) y MMP (MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-9 y MMP-10)] y la cohorte HOS-AR [fractalkine/CX3CL1, IL-1 α , IL-2, IL-7, IL-15, IFN α 2, Flt3L, FGF2, y VEGF]. Se evidenció que la cohorte VE-AR compartía un mayor número de biomarcadores con la cohorte FPI [eotaxina, IL-8, MMP-2, MMP-7, MMP-9] que la cohorte HOS-AR [Flt3L]. El análisis de componentes principales reveló varios grupos funcionales distintos de marcadores asociados a EPID-AR que, en la cohorte VE-AR, abarcaban citocinas / quimiocinas proinflamatorias (MIP1B, MCP-3, y TNF α), así como dos subconjuntos diferentes de MMP (MMP-1 y MMP-7 vs. MMP-1, MMP-9 y MMP-10). Finalmente, el modelo de regresión LASSO reveló distintas combinaciones de biomarcadores capaces de discriminar EPID-RA de no EPID-RA en la

cohorte VE-AR [MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-9, IL-1RA, sCD40L, y CXCL9; área bajo la curva = 0,93] y HOS-AR [FGF2, sCD40L, IP10, MCP-1, MMP-2, MMP-7, y MMP-9; área bajo la curva = 0,93]

COMENTARIO: Con este artículo se intenta añadir información sobre biomarcadores que ayuden a identificar pacientes en los que deberíamos sospechar EPID-AR. Parece que los biomarcadores asociados a EPID en la cohorte de VE-AR tienen un perfil más pro-fibrótico que se asemeja al de la cohorte de FPI, mientras que los de la cohorte HOS-AR tiene un perfil más pro-inflamatorio. Los autores reflexionan que estas observaciones podrían reflejar diferencias en las exposiciones ambientales (tanto medidas como no medidas en el estudio) que finalmente se traducen en la activación de distintas vías de señalización correspondientes a subgrupos de EPID-AR que no se pueden caracterizar únicamente por hallazgos radiográficos.

CITA: *Impact of Cumulative Inflammation, Cardiac Risk Factors, and Medication Exposure on Coronary Atherosclerosis Progression in Rheumatoid Arthritis.*

Karpouzas GA, et al. Arthritis Rheumatol. 2019 Sep 18. doi: 10.1002/art.41122. [Epub ahead of print].

RESUMEN: Estudio prospectivo de una cohorte monocéntrica de pacientes con artritis reumatoide (AR) sin síntomas o antecedentes cardiovasculares. Los objetivos del estudio fueron explorar la incidencia y progresión de la aterosclerosis coronaria (placa coronaria) e identificar los determinantes de la misma en pacientes con AR. El periodo de inclusión de pacientes fue 03/2010-03/2011. Se realizó el estudio de la placa coronaria mediante angio-TAC coronario tanto basalmente como en el periodo 03/2017-03/2018. Se recogieron diferentes variables clínicas asociadas a riesgo cardiovascular y relacionadas con la AR tanto en la visita basal como en todas las de seguimiento.

Se incluyeron 101 pacientes con AR que tuvieron una media de seguimiento de 7 años, 48 considerados con progresión en la placa. La tasa de incidencia de la placa en pacientes sin placa basal fue de 4,7 (IC 95% 2,2-8,6)/100 PY. La tasa de progresión de la placa en pacientes que ya tenían fue de 7,8 (IC 95% CI 5,5-10,7)/100 PY. La tasa de progresión de calcio en la arteria coronaria (CAC) fue de 6,0 (IC 95% CI 4,3-8,1)/100 PY. Hubo en total 97 placas nuevas, siendo 20 no calcificadas, 21 mixtas, y 53 calcificadas.



Parece que los biomarcadores asociados a EPID en la cohorte de VE-AR tienen un perfil más pro-fibrótico que se asemeja al de la cohorte de FPI”

La progresión de la placa coronaria se asoció con la edad avanzada, mayor carga inflamatoria acumulada (promedio de la PCR en el tiempo) y la dosis total de prednisona ($p < 0.05$). Los progresores de CAC eran mayores, más obesos, hipertensos, con mayor carga inflamatoria acumulada en comparación con los no progresores ($p < 0.05$). Una exposición más prolongada a tratamientos biológicos se asoció con una menor probabilidad de progresión de la placa no calcificada, remodelación de la lesión y cambio a CAC en pacientes sin calcificación inicial independientemente de la inflamación, la dosis de prednisona o la exposición a las estatinas (todas $p < 0.05$). El tratamiento prolongado con estatinas restringió aún más la progresión de la placa no calcificada y atenuó el efecto de la inflamación sobre el aumento de la placa y el CAC ($p < 0.05$). El estricto control de la presión arterial sistólica debilitó aún más el efecto de la inflamación en la progresión total de la placa.

COMENTARIO: Estudio de gran interés al evaluar la placa coronaria directamente mediante angio-TAC. Reafirma la necesidad de un control estricto y mantenido de la actividad de la AR con la menor dosis acumulada de corticoides posible. Los resultados también apuntan a que la exposición prolongada a tratamiento biológico o estatinas, así como el control riguroso de la presión arterial sistólica, pueden moderar aún más el efecto de la inflamación en la progresión de la aterosclerosis y producir efectos ateroprotectores coronarios adicionales más allá del control de la AR.

OSTEOPOROSIS

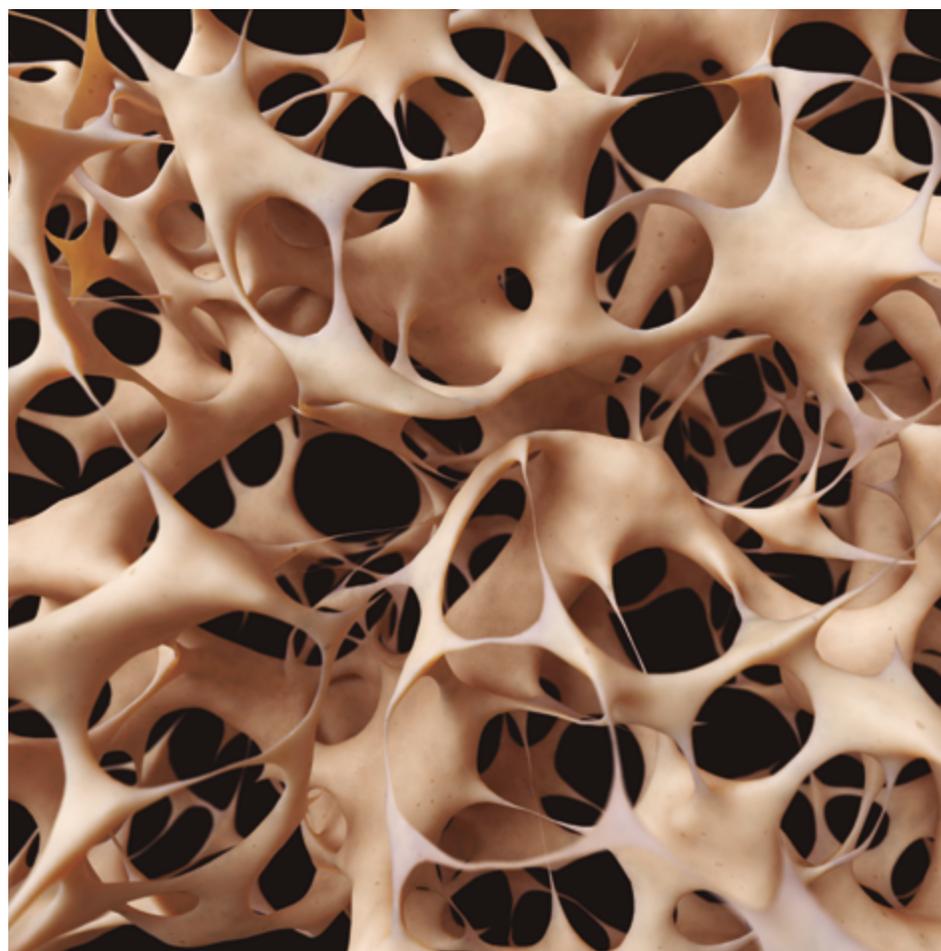
CITA: *Association Between Drug Treatments for Patients With Osteoporosis and Overall Mortality Rates: A Meta-analysis.*

Cummings SR, et al. JAMA Intern Med. 2019 Aug 19. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.2779. [Epub ahead of print].

RESUMEN: Hay información contradictoria sobre si el tratamiento farmacológico en pacientes con osteoporosis (OP) además de reducir el riesgo de fractura también puede reducir la mortalidad. Si se confirmara, nos podría inducir a modificar la prescripción de estos tratamientos. Los autores llevaron a cabo una revisión sistemática y metaanálisis para dar respuesta a su hipótesis de que el tratamiento con bifosfonatos o zoledronato reduce la tasa de mortalidad global (por todas las causas). Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en MEDLINE, Science Direct, Embase, Cochrane, y resúmenes de congresos de OP desde 2009 a abril de 2019. Se incluyeron los ensayos clínicos randomizados, doble-ciego y placebo-controlado (ECAS) de tratamientos para OP con eficacia anti-fractura probada de al menos 1 año de duración, y que contenían información sobre la tasa de mortalidad.

Se incluyó 38 ECAS (21 ECAS con bifosfonatos) en el metaanálisis con 101.642 pacientes (45.594 grupo placebo y 56.048 grupo de tratamiento). No hubo asociación significativa entre la tasa de mortalidad global y recibir: a) cualquier tratamiento para osteoporosis (RR 0,98; IC 95%, 0,91-1,05; P = 0,56; I²=0); b) cualquier bifosfonato (RR 0,95; IC 95%, 0,86-1,04; P=0,17; I²=); y c) zoledronato (RR 0,88; IC 95%, 0,68-1,13; P = 0,31). Sin embargo, con zoledronato los resultados mostraron heterogeneidad (I²= 48,2%). Los resultados de los análisis exploratorios por subgrupos reiteraban la no asociación con la tasa de mortalidad global con alendronato, con bifosfonatos excluyendo zoledronato, con bifosfonatos que contienen nitrógeno (alendronato, risedronato, ibandronato y zoledronato), con cualquier tratamiento para la osteoporosis tomado ≥ 3 años, con bisfosfonatos (incluyendo zoledronato) tomados ≥ 3 años, o con bifosfonatos (excluyendo zoledronato) tomados ≥ 3 años.

COMENTARIO: Con los resultados del metaanálisis no se confirmaría la hipótesis de los autores, ya que el tratamiento con bifosfonatos no está asociado a una reducción en la tasa de mortalidad global además de la reducción en el riesgo de fractura. Debido a la heterogeneidad de los ECAS con zoledronato sigue sin aclararse si se asocia o no a la reducción de la tasa de mortalidad global.



MISCELÁNEA

CITA: *The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease.*

Wallace ZS, et al. Ann Rheum Dis 2020; 79:77-87.

RESUMEN: El objetivo del trabajo fue desarrollar y validar un conjunto de criterios de clasificación para la enfermedad relacionada con IgG4 (ER- IgG4), con el propósito de facilitar la identificación de grupos de sujetos más homogéneos. ACR y EULAR reunieron un grupo internacional de 86 médicos de varias especialidades que utilizaron ejercicios de consenso; la literatura existente; cohortes de derivación y validación de 1879 sujetos (1086 casos, 793 imitadores); y un análisis de decisión multicriterio para identificar, ponderar y evaluar los criterios de clasificación potenciales. Se desarrolló un proceso de clasificación en tres pasos: 1º cumplir los criterios de entrada, 2º No cumplir ninguno de los criterios de exclusión y 3º cumplir los criterios de inclusión con un puntaje ≥ 20 que otorga una especificidad de 97,8% y una sensibilidad del 82%.

En la tabla publicada en la siguiente página se resumen los nuevos criterios de clasificación ACR/EULAR.

COMENTARIO: De acuerdo con los autores, los criterios son para clasificar sujetos con objeto de inclusión en ensayos clínicos, estudios prospectivos o epidemiológicos. Con el punto de corte ≥ 20 alcanzan suficiente especificidad y sensibilidad, siendo la lista de criterios de exclusión uno de los elementos que colabora en incrementar la especificidad. Nos puede llamar la atención que en estos criterios no sea imprescindible ni una biopsia característica ni un nivel elevado de IgG4 en suero, algo que probablemente intentemos demostrar en nuestros pacientes para alcanzar el diagnóstico. No obstante, pueden proporcionar un marco útil cuando consideramos el diagnóstico de ER-IgG4 en la práctica clínica.

The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-RD

Step	Categorical assessment or numeric weight	Step	Categorical assessment or numeric weight
Step 1. Entry criteria		Step 3. Inclusion criteria: domains and items^e	
Yes ^b or No			
Characteristic ^a clinical or radiologic involvement of a typical organ (e.g., pancreas, salivary glands, bile ducts, orbits, kidney, lung, aorta, retroperitoneum, pachymeninges, or thyroid gland [Riedel's thyroiditis]) OR pathologic evidence of an inflammatory process accompanied by a lymphoplasmacytic infiltrate of uncertain etiology in one of these same organs		Histopathology	
Step 2. Exclusion criteria: domains and items^c		Uninformative biopsy	
Yes or No ^d		Dense lymphocytic infiltrate	
Clinical		Dense lymphocytic infiltrate and obliterative phlebitis	
Fever		Dense lymphocytic infiltrate and storiform fibrosis with or without obliterative phlebitis	
No objective response to glucocorticoids		Immunostaining ^f	
Serological		Serum IgG4 concentration	
Leucopenia and thrombocytopenia with no explanation		Normal or not checked	
Peripheral eosinophilia		> Normal but <2x upper limit of normal	
Positive antineutrophil cytoplasmic antibody (specifically against proteinase 3 or myeloperoxidase)		2–5x upper limit of normal	
Positive SSA/Ro or SSB/La antibody		>5x upper limit of normal	
Positive double-stranded DNA, RNP, or Sm antibody		Bilateral lacrimal, parotid, sublingual, and submandibular glands	
Other disease-specific autoantibody		No set of glands involved	
Cryoglobulinemia		One set of glands involved	
Radiological		Two or more sets of glands involved	
Known radiologic findings suspicious for malignancy or infection that have not been sufficiently investigated		Chest	
Rapid radiologic progression		Not checked or neither of the items listed is present	
Long bone abnormalities consistent with Erdheim-Chester disease		Peribronchovascular and septal thickening	
Splenomegaly		Paravertebral band-like soft tissue in the thorax	
Pathological		Pancreas and biliary tree	
Cellular infiltrates suggesting malignancy that have not been sufficiently evaluated		Not checked or none of the items listed is present	
Markers consistent with inflammatory myofibroblastic tumour		Diffuse pancreas enlargement (loss of lobulations)	
Prominent neutrophilic inflammation		Diffuse pancreas enlargement and capsule-like rim with decreased enhancement	
Necrotizing vasculitis		Pancreas (either of above) and biliary tree involvement	
Prominent necrosis		Kidney	
Primarily granulomatous inflammation		Not checked or none of the items listed is present	
Pathologic features of macrophage/histiocytic disorder		Hypocomplementemia	
Known diagnosis of the following:		Renal pelvis thickening/soft tissue	
Multicentric Castleman's disease		Bilateral renal cortex low-density areas	
Crohn's disease or ulcerative colitis (if only pancreaticobiliary disease is present)		Retroperitoneum	
Hashimoto thyroiditis (if only the thyroid is affected)		Not checked or neither of the items listed is present	
		Diffuse thickening of the abdominal aortic wall	
		Circumferential or anterolateral soft tissue around the infrarenal aorta or iliac arteries	
		Step 4: Total inclusion points	

If case meets entry criteria and does not meet any exclusion criteria, proceed to step 3

A case meets the classification criteria for IgG4-RD if the entry criteria are met, no exclusion criteria are present, and the total points is ≥20.

* 0–16, as follows:

Assigned weight is 0 if the IgG4+:IgG+ ratio is 0–40% or indeterminate and the number of IgG4+ cells/hpf is 0–9;^g Assigned weight is 7 if 1) the IgG4+:IgG+ ratio is ≥41% and the number of IgG4+ cells/hpf is 0–9 or indeterminate; or 2) the IgG4+:IgG+ ratio is 0–40% or indeterminate and the number of IgG4+ cells/hpf is ≥10 or indeterminate. Assigned weight is 14 if 1) the IgG4+:IgG+ ratio is 41–70% and the number of IgG4+ cells/hpf is ≥10; or 2) the IgG4+:IgG+ ratio is ≥71% and the number of IgG4+ cells/hpf is 10–50. Assigned weight is 16 if the IgG4+:IgG+ ratio is ≥71% and the number of IgG4+ cells/hpf is ≥51.

^aRefers to enlargement or tumor-like mass in an affected organ except in 1) the bile ducts, where narrowing tends to occur, 2) the aorta, where wall thickening or aneurysmal dilatation is typical, and 3) the lungs, where thickening of the bronchovascular bundles is common. ^bIf entry criteria are not fulfilled, the patient cannot be further considered for classification as having IgG4-related disease (IgG4-RD). ^cAssessment for the presence of exclusion criteria should be individualized depending on a patient's clinical scenario. ^dIf exclusion criteria are met, the patient cannot be further considered for classification as having IgG4-RD. ^eOnly the highest-weighted item in each domain is scored. ^fBiopsies from lymph nodes, mucosal surfaces of the gastrointestinal tract, and skin are not acceptable for use in weighting the immunostaining domain. ^g"Indeterminate" refers to a situation in which the pathologist is unable to clearly quantify the number of positively staining cells within an infiltrate yet can still ascertain that the number of cells is at least 10/high-power field (hpf). For a number of reasons, most often pertaining to the quality of the immunostain, pathologists are sometimes unable to count the number of IgG4+ plasma cells with precision yet even so, can be confident in grouping cases into the appropriate immunostaining result category.

“
ACR y EULAR
reunieron
un grupo
internacional
de 86 médicos
de varias
especialidades”

La dieta en la gota: mitos y realidades



Dr. Enrique Calvo Aranda
Servicio de Reumatología.
Hospital Universitario Infanta Leonor (Madrid).

La gota es una enfermedad sistémica con alteración del metabolismo de las purinas que da lugar al depósito de cristales de urato monosódico (UMS) en los tejidos. Aparte de producir daño articular o tofos en tejidos, tiene también importantes repercusiones renales y cardiovasculares, desembocando en aterosclerosis acelerada, nefrolitiasis y enfermedad renal crónica en un considerable porcentaje de enfermos. De hecho, además de acarrear una importante pérdida de calidad de vida y un alto índice de comorbilidad, la mortalidad en gota, a diferencia de otras artropatías inflamatorias como la artritis reumatoide, no ha dejado de aumentar.

Con una prevalencia estimada en nuestro país del 2'4%, la incidencia global de la gota va en ascenso, especialmente en países desarrollados¹. Esto se debe, en parte, a los cambios en la alimentación y hábitos de vida experimentados en las últimas décadas, con tendencia al sedentarismo y a dietas occidentales con exceso de azúcares y grasas saturadas.

Aunque existe evidencia desde hace más de 50 años que demuestra la relación entre dietas ricas en purinas y aumento del riesgo de desarrollar gota, hay cierta controversia en cuanto a qué alimentos o en qué cantidades deben

consumirse o evitarse. De hecho, a lo largo de la historia, la gota es una de las enfermedades que más se ha rodeado de mitos y falsas creencias en torno a la alimentación. En este artículo intentaremos desgranar qué hay de cierto y falso en cuanto a gota y nutrición.

Comenzando con las bebidas, se ha probado una asociación clara entre el consumo de alcohol, la hiperuricemia y la gota. Un estudio estadounidense (*Health Professional Follow-up Study* [HPFS]) con más de 50.000 adultos encontró una relación dosis-respuesta entre alcohol y gota (riesgo relativo [RR] de 1'17 por cada 10 gramos/día)². La cerveza resultó ser la bebida alcohólica que más riesgo de gota comportaba (RR=1'49 por 340 g/día; IC95% 1'32-1'70), por encima de espirituosos y otros licores (RR= 1'15 por bebida/chupito diario; IC95% 1'04-1'28), mientras que no se encontró aumento del riesgo con el consumo moderado de vino (RR=1'04 por 113g/día; IC95% 0'88-1'22). Los mismos autores extraen conclusiones similares al analizar los resultados del también estadounidense NHANES-III (*Third National Health and Nutritional Examination Survey*) en cuanto a relación entre uricemia y bebidas alcohólicas, incrementándose los niveles de ácido úrico sérico (AUS) con el aumento de ingesta de cerveza o



licores, pero no con la toma de vino³. El tipo de componentes de la cerveza (rica en guanosina, purina de rápida absorción) y su procesado, no solo el alcohol, determinan su papel nocivo en gota.

El consumo de bebidas ricas en fructosa o sacarosa (refrescos/zumos/batidos) también ha demostrado asociación con una mayor incidencia de gota. Esto ha sido probado tanto en un trabajo de Dalbeth y colaboradores (que explica la influencia de estos azúcares en la excreción renal de ácido úrico, afectando al intercambiador SLC2A9), así como en los estudios HPFS (RR = 1'29 para 5-6 consumiciones/semana, 1'85 para ≥ 2 consumiciones/día, 1'45 para 1 consumición/día) y ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*), en los que no se ha encontrado relación entre el consumo de refrescos *light* y el riesgo de gota^{4,5}.

Por otro lado, aunque en HPFS y NHANES-III se encontró una relación inversa entre el consumo de café y la hiperuricemia y la gota, un metaanálisis posterior que incluía 9 estudios observacionales adicionales no encontró diferencias significativas entre la uricemia y las categorías de mayor y menor ingesta, aunque sí confirmaba una relación inversa significativa entre el consumo de café y la incidencia de gota. Otro metaanálisis publicado en el mismo año mostraba que el consumo de ≥ 1 tazas de café al día se asociaba con una reducción del riesgo de gota, necesitando las mujeres más cantidad que los hombres para disminuir la uricemia (4-6 frente a 1-3 tazas/día, respectivamente)⁶. Un reciente estudio de aleatorización mendeliana confirma la relación inversa entre consumo de café y gota. Curiosamente, ni en HPFS ni en NHANES-III se asociaba la cantidad total de cafeína con el riesgo de gota, lo cual ha hecho que varios autores hayan sugerido que el posible beneficio vendría dado por otros componentes (el ácido cafeico y vinilfenoles, como el vinilcatecol, tienen actividad inhibidora de xantina-oxidasa [XO]).



Con el té la evidencia es insuficiente y más contradictoria. Se ha postulado que los polifenoles que contiene esta infusión pueden tener un efecto dual en la uricemia, dependiendo de los propios niveles de AUS. Así, los extractos del té podrían incrementar el AUS en sujetos normouricémicos y disminuirlos en hiperuricémicos. Sin embargo, los estudios HPFS y NHANES-III no encuentran relación entre el té y la hiperuricemia o la gota⁷. Un metaanálisis que analiza 15 estudios observacionales tampoco encuentra dicha relación, aunque admite que son necesarios más y mejores estudios que analicen los diferentes tipos de esta bebida (el té rojo y el verde derivan de la misma planta, pero el procesado es distinto, con diferencias en los polifenoles).

En cuanto a comidas, existen muchos mitos o inexactitudes y no son pocos los pacientes que acuden a consulta refiriendo que han suprimido o introducido en su dieta habitual determinados alimentos, siguiendo consejos leídos u oídos de terceros, para así evitar los ataques de gota

o mejorar la uricemia. Según los estudios disponibles, parece que resulta más importante la cantidad y el tipo de purinas consumidas que la ingesta total de proteínas. En relación con esto, cabe resaltar el trabajo de Choi y colaboradores, que además de confirmar la ya conocida influencia de las purinas en el riesgo de desarrollar ataques de gota (una ingesta excesiva de purinas durante un período de dos días quintuplica dicho riesgo), destaca el papel patogénico predominante de los alimentos animales por encima de los vegetales⁸. Esto viene refrendado por un estudio previo del mismo grupo, que no encontró asociación entre el consumo a largo plazo de vegetales y el riesgo de gota⁹. Más aún, un estudio chino encontró asociación negativa entre el consumo de vegetales y gota, misma conclusión que arroja un metaanálisis reciente. Por todo ello, y por otras propiedades beneficiosas (la fibra y ciertas grasas saludables pueden favorecer la pérdida de peso y una disminución de la resistencia a la insulina), se recomienda potenciar el consumo de vegetales en gota.

“

Una ingesta excesiva de purinas durante un período de dos días quintuplica el riesgo de sufrir un ataque de gota”

“
Cereales,
cacahuets, nueces,
margarina o pan
integral también
han demostrado
reducir el AUS”

Dicho esto, cabe comentar algunos aspectos sobre dos vegetales concretos: tomate y soja. En un estudio neozelandés con más de 2000 gotosos el tomate aparece referido por los pacientes en cuarto lugar (detrás de marisco, alcohol y carne roja) como desencadenante de ataque, encontrando los autores del trabajo una asociación entre el consumo de tomate y los niveles de AUS de una cohorte con pacientes europeos de los estudios ARIC, CHS (Cardiovascular Health Study) y FHS (Framingham Heart Study); aunque hablan de plausibilidad biológica (contiene glutamato, que estimula la síntesis de úrico, y ácido fenólico, que aumenta la uricosuria) admiten que son datos observacionales, insuficientes para determinar que el tomate pueda actuar como desencadenante de gota. En cuanto a la soja, es una leguminosa con contenido moderado en purinas que, a pesar de la creencia popular de que puede elevar los niveles de AUS, no ha demostrado asociarse con hiperuricemia. De hecho, además de ser antioxidante y aportar amplios beneficios cardiovasculares, en algunos estudios se asocia con reducción de uricemia y menor riesgo de gota¹⁰. Cereales, cacahuets, nueces, margarina o pan integral también han demostrado reducir el AUS.

Volviendo a las purinas de origen animal, diversos estudios confirman cómo el consumo de ciertos tipos de carne (sobre todo ternera y procesados, como beicon y embutidos; también cerdo y cordero) y de marisco y pescado (gambas y caracoles contienen más purinas que bivalvos y pescado) se asocia con un aumento de la uricemia y del riesgo de gota, no siendo así con la carne blanca (pollo, pavo)⁸⁻¹⁰. Otro trabajo demuestra una asociación negativa entre consumo de carne magra (pollo, pavo, algunos cortes de ternera, algunas piezas del cerdo, ciertas partes del cordero) y uricemia. Los huevos pueden reducir el AUS. En cuanto al pescado, el mayor contenido purínico se halla en piel y vísceras. Debe evitarse el exceso de pescado azul (arenques, sardinas, caballa, anchoas), más rico en purinas. Curiosamente, un trabajo ha demostrado que hervir el pescado puede conseguir reducir las mismas.

Por otro lado, debe resaltarse el beneficio que han demostrado los lácteos en pacientes con gota. Varias investigaciones en esta línea han hallado conclusiones similares: la ingesta de lácteos (especialmente los bajos en grasas) mejora los niveles de uricemia (tiene componentes uricosúricos: caseína, lactoalbúmina, ácido orótico) y reduce el número de ataques en gotosos^{9,11,12}. En el NHANES-III, los individuos que consumían leche una o más veces al día tenían menor uricemia que aquellos que no la bebían, y los que tomaban al menos un yogurt cada dos días tenían también menores niveles de AUS que aquellos que no consumían (11). Dalbeth y colaboradores, además, han probado a nivel experimental *in vitro* e *in vivo* (modelos murinos) cómo las proteínas (caseína más que lactoalbúmina) y lípidos (fosfolípidos, gangliósidos) de los lácteos son capaces de modular la respuesta inflamatoria frente a cristales de UMS mediante inhibición de la interleuquina-1 β .

En relación con las frutas, algunos investigadores han encontrado beneficio en las cerezas, asociándose su consumo a un menor riesgo de ataques de gota. Las cerezas inhiben la XO hepática y en varios estudios con sujetos

sanos, con hiperuricemia o incluso con gota demuestran reducción de AUS, aunque un ensayo clínico en gota no ha conseguido reproducir esta reducción de uricemia. Se ha postulado que la vitamina C y antocianinas (antiinflamatorias y antioxidantes) que contienen son las que podrían contribuir a la prevención de ataques, aunque esto debe confirmarse en estudios a largo plazo^{13,14}. El exceso de otras frutas con alto contenido de fructosa, como naranjas y manzanas, puede incrementar el riesgo de gota⁴. En general, podemos decir que para el gotoso el consumo moderado de fruta es beneficioso (evitando exceso de aquellas más dulces o ricas en fructosa), en base a lo ya explicado sobre vegetales y también a su contenido en vitamina C, que es antioxidante y ha demostrado disminuir la uricemia (aumenta el filtrado glomerular y es uricosúrica) y el riesgo de desarrollar gota.

Por último, enfatizar las virtudes de la dieta mediterránea, tanto a nivel cardiovascular como, concretamente, en hiperuricemia y gota. Además de ser equilibrada en nutrientes, es antioxidante, antiinflamatoria y rica en omega-3 (aceite de oliva, pescados grasos), que puede ayudar a reducir los ataques de gota.

Aclarar, finalmente, que además de una alimentación adecuada, un estilo de vida saludable y ejercicio físico, el paciente con gota debe seguir la mayor parte de las veces un tratamiento farmacológico a largo plazo para reducir la uricemia y conseguir así disolver los depósitos de urato. Las medidas farmacológicas y no farmacológicas deben ser complementarias y no excluyentes, pues sólo el 20% de las purinas son exógenas y no existen remedios milagrosos nutricionales para curar de forma inmediata esta enfermedad en la que influyen función renal, medicamentosa, comorbilidades, sexo y genética¹⁵.



MITOS Y FALSOS REMEDIOS

“ La gota sólo es de gente rica, es la enfermedad de los reyes ”

“ Si tienes gota seguro que bebes alcohol ”

“ La gota se cura con la dieta de la alcachofa ”

“ La gota no aparece en gente delgada ”

“ Si tienes gota no puedes comer tomates, espárragos, espinacas, coliflor ni champiñones ”

“ La gota se cura con un jugo de limón con apio, jengibre y pepino ”

“ Elimina el ácido úrico de tu cuerpo para siempre tomando té con manzana, cáscara de limón y canela ”

“ La gota se cura en 7 días con un litro de jugo de cerezas, un jugo de cítricos y agua de cebolla (media cebolla, agua y una cucharadita de miel) ”

REALIDADES

PERJUDICIALES

Lácteos muy grasos (nata, quesos cremosos o curados)

Cordero

Alcohol

Marisco

Cerveza sin alcohol

Exceso de pescado azul

Ternera

Bebidas azucaradas y exceso de frutas ricas en fructosa (naranja, manzana)

Embutidos y carnes procesadas

Bollería industrial

Cerdo

BENEFICIOSOS

Lácteos bajos en grasa

Carne blanca

Carne magra

Vegetales (cerezas, cereales, legumbres, cacahuetes, nueces)

Huevos

Pescado blanco

Café

Aceite de oliva

REFERENCIAS

1. EPISER2016 GdTdP. Prevalencia de las enfermedades reumáticas en población adulta en España. Estudio EPISER2016. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2018.
2. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet*. 2004;363(9417):1277-81.
3. Choi HK, Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis and rheumatism*. 2004;51(6):1023-9.
4. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *Bmj*. 2008;336(7639):309-12.
5. Batt C, Phipps-Green AJ, Black MA, Cadzow M, Merriman ME, Topless R, et al. Sugar-sweetened beverage consumption: a risk factor for prevalent gout with SLC2A9 genotype-specific effects on serum urate and risk of gout. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2101-6.
6. Park KY, Kim HJ, Ahn HS, Kim SH, Park EJ, Yim SY, et al. Effects of coffee consumption on serum uric acid: systematic review and meta-analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2016;45(5):580-6.
7. Choi HK, Willett W, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(6):2049-55.
8. Zhang Y, Chen C, Choi H, Chaisson C, Hunter D, Niu J, et al. Purine-rich foods intake and recurrent gout attacks. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1448-53.
9. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *The New England journal of medicine*. 2004;350(11):1093-103.
10. Teng GG, Pan A, Yuan JM, Koh WP. Food Sources of Protein and Risk of Incident Gout in the Singapore Chinese Health Study. *Arthritis & rheumatology*. 2015;67(7):1933-42.
11. Choi HK, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52(1):283-9.
12. Dalbeth N, Wong S, Gamble GD, Horne A, Mason B, Pool B, et al. Acute effect of milk on serum urate concentrations: a randomised controlled crossover trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1677-82.
13. Stamp LK, Chapman P, Frampton C, Duffull SB, Drake J, Zhang Y, et al. Lack of effect of tart cherry concentrate dose on serum urate in people with gout. *Rheumatology*. 2019.
14. Zhang Y, Neogi T, Chen C, Chaisson C, Hunter DJ, Choi HK. Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(12):4004-11.
15. Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM. Crystal arthritis: Environment and genetics in gout: a maze for clinicians? *Nature reviews Rheumatology*. 2014;10(1):8-9.

Biosimilares: ¿Son realmente intercambiables? Datos a favor y en contra



Dr. Miguel Ángel Abad Hernández

FEA Reumatología.
Unidad de Reumatología. Hospital Virgen del
Puerto. Plasencia (Cáceres)

INTRODUCCIÓN

Un biosimilar (BS) es un medicamento muy similar a otro medicamento biológico ya autorizado, denominado medicamento de referencia (FR). Los BS pueden presentar pequeñas diferencias respecto al FR, que no influyen en su eficacia y seguridad. Para su aprobación y comercialización deben demostrar biosimilitud en términos de estructura, actividad biológica, eficacia, seguridad e inmunogenicidad. La demostración de biosimilitud se realiza a través de estudios de comparabilidad, que están regulados por distintas guías de la agencia europea del medicamento (EMA)¹.

La EMA fue pionera en la regulación de BS y la UE aprobó el primer BS en 2006. Sin embargo, no es hasta 2013 cuando se comercializa el primer BS de un anticuerpo monoclonal (Infliximab-CTP13). Tras su comercialización se produjo un amplio debate sobre aspectos como complejidad estructural, seguridad, inmunogenicidad, extrapolación de indicaciones, intercambiability y sustitución.

La controversia sobre la complejidad estructural ha sido superada, debido al mayor conocimiento adquirido por los médicos acerca del proceso de desarrollo, evaluación y autorización de los BS. Respecto a la extrapolación, la publicación de revisiones sistemáticas del uso de CTP13 en enfermedad inflamatoria intestinal que han demostrado el mismo perfil de eficacia y seguridad que su FR, ha disipado las dudas iniciales².

No obstante, persisten incertidumbres sobre la seguridad, fundamentalmente en el posible desarrollo de inmunogenicidad y la intercambiability del FR por su BS. Sabemos que el desarrollo de inmunogenicidad es una capacidad innata de los fármacos biológicos y que son múltiples los factores que influyen en su desarrollo, algunos relacionados con el paciente (genética, edad, enfermedad...), y otros relacionados con el fármaco (fabricación-formulación, uso concomitante de inmunosupresores...)³. La EMA ha desarrollado guías con los requerimientos necesarios para comparar la inmunogenicidad de los BS frente al FR¹.

La intercambiability de un FR por su BS sigue siendo una de las principales dudas de clínicos y pacientes. Distintos estudios muestran el desconocimiento que se tiene de los BS, siendo la seguridad y eficacia, los aspectos en los que se centran las preocupaciones⁴. Una revisión sistemática encuentra que los médicos aún nos acercamos a los BS con precaución, demostrando que nuestro conocimiento es limitado⁵. Por tanto, la formación se constituye en un proceso básico para abordar las lagunas en el conocimiento de los BS⁵. Con este objetivo, la EMA y la Comisión Europea han publicado una guía de BS para profesionales de la salud¹. Las preocupaciones de los pacientes acerca de la seguridad y eficacia de los BS observada en distintos estudios pueden impedir su aceptación⁴. Para aumentar el conocimiento sobre BS, la EMA ha publicado una guía para pacientes y EULAR ha realizado un posicionamiento para resolver sus dudas¹.

La EMA, a diferencia de la FDA que sí define y regula el concepto de intercambiability e indica que características son

las recomendadas en los estudios que evalúan intercambiability, delega la intercambiability y sustitución en los Estados Miembros de la UE¹.

La intercambiability es la práctica médica de cambiar un medicamento por otro con el cual se espera lograr el mismo efecto, por iniciativa o con la aprobación del médico prescriptor y la sustitución es la práctica de sustituir el medicamento prescrito por otro equivalente por parte del farmacéutico en el acto de la dispensación, sin previa consulta o sin conocimiento del médico prescriptor¹. La intercambiability debe ser una decisión clínica del médico, realizada de forma individual, basada en la evidencia científica y con conocimiento y consentimiento del paciente¹.

En España, no existe ninguna ley específica que regule el uso de los BS, por lo que se aplica la Ley 29/2006 de 26 de julio, de uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Solo hay un orden Ministerial 2874/2007 publicada por la AEMPS que incluye a los medicamentos biológicos entre aquellos no susceptibles de sustitución por parte del farmacéutico sin la autorización expresa del médico prescriptor. En cuanto a la intercambiability, el artículo 89.5 de la Ley de Garantías (Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio) indica que "en el caso de los medicamentos BS, se respetarán las normas vigentes según regulación específica en materia de sustitución e intercambiability", que a día de hoy no han sido definidas.

DATOS A FAVOR

Distintos países han publicado documentos indicando que los FR pueden ser intercambiados con sus BS bajo la supervisión del médico y con una adecuada información al paciente⁶. Asimismo, las sociedades médicas han publicado recomendaciones sobre el uso de BS y apoyan la intercambiabilidad bajo la supervisión médica^{6,7}. Finalmente, un consenso para el uso de BS en enfermedades reumatólogas, afirma que, con la evidencia disponible, el cambio simple de un FR a uno de sus BS es seguro y eficaz y no existe justificación científica para esperar que el cambio entre biosimilares del mismo FR produzca un resultado clínico diferente⁸.

En los ensayos clínicos pivotaes de los BS, se evalúa el impacto sobre la seguridad y eficacia del cambio del FR a su BS⁹. Dos revisiones sistemáticas publicadas recientemente valoran si el intercambio del FR por adalimumab BS o infliximab BS influye en la eficacia y seguridad, sin haber hallado diferencias^{10,11}. Respecto a los BS de etanercept hay publicados 3 ECA que evalúan estos mismos aspectos, sin demostrar diferencias. En todos los estudios de extensión de los ECA pivotaes y en 3 ECA que evaluaron múltiples cambios entre el FR y su BS tampoco se observaron⁹. Solo un ECA ha estudiado el cambio de un FR a su BS (Remicade[®] a CTP13), el estudio NOR-SWITCH, que incluyó a 482 pacientes en tratamiento estable con Remicade[®] durante al menos 6 meses que se aleatorizaron a seguir con Remicade[®] (n = 241) o cambiar a CTP-13 (n = 241). Un 26% del grupo con Remicade[®] empeoró vs. 30% del grupo CTP-13. La diferencia ajustada de tratamientos con un IC del 95% fue de -12,7% al 3,9%, dentro del margen de no inferioridad del 15% establecido, indicando que CTP-13 no es inferior al Remicade[®]. El perfil de efectos adversos, inmunogenicidad y las variables de eficacia fueron similares entre grupos. El resultado del estudio respalda el intercambio de Remicade[®] a CTP-13. La extensión a 78 semanas de este ensayo tampoco observó cambios en perfil de eficacia y seguridad.

Se han publicado múltiples estudios de intercambio de BS en vida real^{9,10}. En cuanto a CTP13 hay dos estudios relevantes. El primero realizó un cambio obligado de

Remicade[®] a CTP-13 en 802 pacientes, no observándose diferencias en medidas de eficacia, ni en número de brotes antes y después de la transición. Las tasas de retención fueron ligeramente más bajas en la cohorte CTP-13 (84,4%) versus la cohorte histórica con Remicade[®] (86,6%), con una diferencia de riesgo absoluto ajustada del 3,4% (p = 0,03). Los autores atribuyen la diferencia al efecto nocebo. En otra cohorte prospectiva de 222 pacientes, 192 (88%) aceptó el intercambio de Remicade[®] a CTP-13. Tras 6 meses no se observaron modificaciones en DAS28PCR (2,2 ± 0,9 vs 2,2 ± 0,8), aunque sí un ligero aumento en BASDAI (3,8 ± 2,0 vs 4,3 ± 2,1). Durante el seguimiento un 24% suspendió CTP13, la mayoría de efectos adversos fueron subjetivos, y no se observaron diferencias en niveles de infliximab ni de anticuerpos anti-fármaco (ADA). Respecto al cambio a SB4 hay dos estudios con un número considerable de pacientes. El estudio BIO-SPAN, que incluyó a 642 pacientes evaluó supervivencia y eficacia del cambio de Enbrel[®] a SB4. La tasa de persistencia a los 6 meses de SB4 fue del 90% (IC 88-93%) versus una cohorte histórica de Enbrel[®] del 92% (IC 90-96%), siendo el riesgo relativo de discontinuación del tratamiento 1,57 (IC 95% 1,05-2,36). Los autores consideran las diferencias clínicamente irrelevantes y explican que las suspensiones en la cohorte de SB4 fueron por causas subjetivas inducidas por el efecto nocebo y por sesgos de calendario por una mayor implantación de estrategias "Treat-to-target" en la cohorte de SB4 vs la cohorte histórica. El otro estudio incluyó a 2061 pacientes tratados con Enbrel[®], de los cuales 1621 (79%) cambiaron a SB4 y fueron comparados con la cohorte que mantuvo el tratamiento y una cohorte histórica sin observarse diferencias en actividad clínica o número de brotes. Las tasas de retención ajustada a un año fueron del 83% en la cohorte de transición versus 90% en la cohorte histórica, relacionándose con falta de eficacia subjetiva, ya que no se observaron diferencias en medidas de desenlaces objetivos. Respecto al intercambio de otros BS de etanercept solo hay un resumen en ACR 2019 no encontrándose diferencias en eficacia ni seguridad.

Respecto a la posible inmunogenicidad tras el cambio de FR a BS, dos grupos independientes han demostrado que los ADA contra infliximab son capaces de

reconocer CTP13, revelando una reactividad cruzada⁷. Otro estudio encontró que los ADA de pacientes tratados con CTP-13 o cambiados de Remicade[®] a CTP-13 muestran una reactividad cruzada completa con CTP-13 y SB2, lo que sugiere que los epítomos inmunodominantes del FR y CTP-13 están igualmente presentes en SB2⁷. En el ECA que comparó Enbrel[®] con SB4 se observaron ADA en 2 pacientes (0,7%) tratados con el SB4 vs 39 (13,1%) en el grupo de Enbrel[®] sin relevancia clínica. Hallazgos similares se han descrito con GP2015⁹. Finalmente, una revisión sistemática de BS de adalimumab no encontró diferencias en inmunogenicidad¹¹.

Hay pocos datos del impacto de intercambio entre distintos BS del mismo FR. Solo se han publicado 4 estudios en forma de resumen, dos de ellos en enfermedades reumáticas, publicados en forma de abstract en el último congreso ACR. El estudio PERFUSE, incluyó a 44 pacientes que cambiaron de CTP13 a SB2, con una tasa de retención del 94% a los 12 meses. El otro estudio evaluó 2 cohortes, una en

“
En los ensayos clínicos pivotaes de los BS, se evalúa el impacto sobre la seguridad y eficacia del cambio del FR a su BS”



“
**La evidencia sobre
 el intercambio
 entre distintos BS
 es muy escasa y
 se deberían evitar
 intercambios
 frecuentes por
 razones de
 trazabilidad”**

mantenimiento con 256 pacientes que cambiaron del FR a CTP13, de los cuales 140 lo hicieron a un 2º BS (SB2) y otra cohorte *naive* a infliximab que iniciaron CTP13 (n=44) y cambiaron a SB2 (n=29). El cambio a un 2º BS no se asoció a un aumento de la inmunogenicidad.

La principal ventajas del uso de los BS es su potencial ahorro económico. En países del norte de Europa se han producido descuentos de hasta el 80%, y los fabricantes de los biológicos originales han modificado la estrategia de competencia y, en algunos casos, han rebajado los precios de los medicamentos originales hasta en un 89%. La fundación Weber ha realizado un estudio “La introducción de los biosimilares en España. Estimación del ahorro para el Sistema Nacional de Salud”, donde se indica que el ahorro producido por la introducción de los BS en España en el período 2009-2016 ascendió a 478,35 millones de euros, y estima que la introducción de BS en el período 2017-2020 ahorrará unos 1.965,07 millones de euros. En Reino Unido la introducción de los BS de infliximab y etanercept ha supuesto un ahorro de unos 38,8 millones de libras entre marzo 2014 y febrero 2017 y las estimaciones realizadas tras la introducción de BS de adalimumab son de 300 millones de libras.

DATOS EN CONTRA

No todos los clínicos son favorables al cambio sistemático del FR a su BS, sobre todo en pacientes estables. Algunos autores sugieren que el ahorro a corto plazo conducirá a mayores costes a la larga¹³. Benucci, en un editorial, indica que en Italia, la diferencia de precio anual entre el BS de etanercept y su FR es de 1.900€ (7.580 vs 9.480). Señala que hay datos que muestran, que el coste del tratamiento para los pacientes que cambiaron del tratamiento inicial durante el primer año de seguimiento fueron más elevados que para los pacientes que no lo hicieron (12.710€ frente a 11.332€), con una diferencia de 1.378€, aunque no señala que el cambio del tratamiento se realizó de un FR a otro¹³. Una revisión sistemática ha evaluado el impacto económico del intercambio, objetivando un aumento de costes y recursos de salud, aunque la mayoría de los estudios incluidos fueron modelos de impacto presupuestario, simulaciones o estudios de cálculo de costes. Solo se incluyeron 3 estudios de vida real, donde el uso de recursos y el coste fue mayor. Los autores indican que son necesarios más estudios de vida real¹⁴.

La suspensión de los BS (CTP13 y SB4) tras el intercambio debido a efectos adversos y/o a falta de eficacia

oscila entre un 3 y un 88% según los estudios, con una media aproximada al 15% que podrían aumentar el coste final^{9,10}. Asimismo, ciertos autores indican que se subestiman los datos de aquellos estudios que muestran mayores tasas de abandono tras el cambio y que esto puede sesgar el resultado de algunas de las revisiones sistemáticas publicadas recientemente que apoyan el intercambio^{10,13}.

La seguridad es un factor muy importante a la hora de plantearse el intercambio. La mayoría de los ECA y de los estudios de vida real no han mostrado diferencias en eficacia, seguridad o inmunogenicidad. Pero debemos tener en cuenta que la mayoría de estos estudios no tienen el diseño ni el poder adecuado para demostrar diferencias, por lo que son precisos programas de farmacovigilancia que confirmen estos datos⁹. Por otra parte, la evidencia sobre el intercambio entre distintos BS es muy escasa y se deberían evitar intercambios frecuentes por razones de trazabilidad¹.

El efecto nocebo se define como el efecto negativo de un tratamiento inducido por expectativas negativas no relacionadas con la acción fisiológica del tratamiento y puede inducir, aumento de efectos adversos, percepción de empeoramiento de los síntomas, disminución de adherencia, pérdida de la confianza en la relación médico-paciente y aumento de costes sanitario. Múltiples factores contribuyen a la aparición del efecto nocebo y pueden depender del paciente (creencias, factores genéticos, personalidad y expectativas), de la enfermedad de base y su actividad, del médico (inducción incertidumbres, comunicación no verbal), de las características del fármaco. Los estudios observacionales están más influidos por las expectativas de los pacientes y de los médicos y la menor tasa de persistencia tras el cambio al BS ha sido atribuida a este efecto. Un desconocimiento o un manejo inadecuado de este efecto podría provocar la aparición de efectos adversos subjetivos y una mayor suspensión del BS tras el cambio que podría originar a una mayor utilización de recursos sanitarios.



CONCLUSIÓN

No hay ninguna duda que los BS han demostrado su biosimilitud bajo unos estándares regulatorios muy estrictos y que presentan las mismas garantías que sus FR.

Se han publicado muchos estudios, ECA, extensión de dichos ensayos y estudios observacionales de vida real que demuestran que el intercambio de un FR por su BS es seguro y eficaz.

La intercambiabilidad debe ser una decisión clínica del médico, realizada de forma individual, basada en la evidencia científica y con conocimiento y consentimiento del paciente.

Pese a la consistencia de los datos de la literatura, un intercambio puede inducir un efecto nocebo en forma de aumento de actividad y efectos adversos debidos a síntomas subjetivos. Si los clínicos no somos conscientes del efecto nocebo y no intentamos minimizarlo utilizando estrategias adecuadas de comunicación con el paciente, pueden producirse efectos adversos y gastos debidos al uso de fármacos para el control de los mismos y/o a cambios del tratamiento del paciente por pérdida de eficacia. Por lo tanto, es necesaria una adecuada formación de los profesionales de salud acerca de los BS.

No cabe duda que la introducción de los BS ha producido un gran impacto económico, debido por una parte a la disminución de precio del BS y por otra a la reducción indirecta del precio del FR. Los datos de los estudios que sugerían un mayor aumento de recursos de salud tras el cambio no han sido confirmados por dos recientes estudios de vida real de la cohorte DANBIO donde se cambió de forma obligada del FR a CTP13 y SB4.

Sin embargo, los factores que pueden influir en la reducción de costes en los pacientes reumatológicos son diversos tal y como muestra un reciente estudio realizado en nuestro país. El estudio observa que la reducción de costes entre los años 2011-2016 se debió a varios factores, como el impacto económico de la optimización de la terapia biológica al extender el intervalo de dosificación y/o reducir la dosis, el uso de TNFi biosimilar y la implementación de descuentos oficiales y negociación de reembolsos¹⁵.

Los médicos tenemos una responsabilidad ética en la sostenibilidad de nuestro sistema de salud y realizar la prescripción de medicamentos en la forma más apropiada para el beneficio de los pacientes, a la vez que protegemos la sostenibilidad del sistema tal y como se indica en el posicionamiento de BS de la Sociedad Española de Reumatología y como se recoge en el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio⁷. De esta forma, el ahorro producido por el uso adecuado de los BS puede contribuir a una mayor accesibilidad de nuestros pacientes a estos u otros tratamientos más caros.

REFERENCIAS

1. Los biosimilares en la UE. Guía informativa para profesionales sanitarios. Elaborada conjuntamente por la Agencia Europea de Medicamentos y la Comisión Europea. Actualizada 27 de abril 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf. Consultado 21 enero de 2020.
2. Gisbert JP, Chaparro M. Switching from an originator anti-TNF to a biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: Can it be recommended? A systematic review. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(6):389–405. doi:10.1016/j.gastrohep.2018.04.005
3. Chamberlain P. Assessing immunogenicity of biosimilar therapeutic monoclonal antibodies: Regulatory and bioanalytical considerations. *Bioanalysis*. 2013;5:561–74
4. Waller J, Sullivan E, Piercy J, Black CM, Kachroo S. Assessing physician and patient acceptance of infliximab biosimilars in rheumatoid arthritis, ankylosing spondyloarthritis and psoriatic arthritis across Germany. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:519–530. Published 2017 Mar 13. doi: 10.2147/PPA.S129333
5. Leonard E, Wascovich M, Oskouei S, Gurz P, Carpenter D. Factors Affecting Health Care Provider Knowledge and Acceptance of Biosimilar Medicines: A Systematic Review. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25(1):102–112. doi:10.18553/jmcp.2019.25.1.102.
6. Medicines for Europe. Positioning statements on physician-led switching for biosimilar medicines Septiembre 2019. <https://www.medicinesforeurope.com/docs/M-Biosimilars-Overview-of-positions-on-physician-led-switching.pdf> consultado 23 de enero 2020
7. Abad Hernández MÁ, Andreu JL, Balsa Criado A, et al. Update of the Position Paper of the Spanish Society of Rheumatology on Biosimilar Drugs [published online ahead of print, 2019 May 1]. Actualización del Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre fármacos biosimilares [published online ahead of print, 2019 May 1]. *Reumatol Clin*. 2019;S1699-258X(19)30059-2. doi:10.1016/j.reuma.2019.03.007
8. Kay J, Schoels MM, Dörner T, et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):165–174. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211937
9. Edwards CJ, Hercogová J, Albrand H, Amiot A. Switching to biosimilars: current perspectives in immune-mediated inflammatory diseases. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(10):1001–1014. doi:10.1080/14712598.2019.1610381
10. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs*. 2018;78(4):463–478. doi:10.1007/s40265-018-0881-y
11. Zhao S, Chadwick L, Mysler E, Moots RJ. Review of Biosimilar Trials and Data on Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(10):57. Published 2018 Aug 9. doi:10.1007/s11926-018-0769-6.
12. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial [published correction appears in *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2286]. *Lancet*. 2017;389(10086):2304–2316. doi:10.1016/S0140-6736(17)30068-5
13. Benucci M, Cantini F. Non-medical switching: save today and pay tomorrow. *J Med Econ*. 2019;22(11):1160–1161. doi:10.1080/13696998.2019.1651132
14. Liu Y, Yang M, Garg V, Wu EQ, Wang J, Skup M. Economic Impact of Non-Medical Switching from Originator Biologics to Biosimilars: A Systematic Literature Review. *Adv Ther*. 2019;36(8):1851–1877. doi:10.1007/s12325-019-00998-3
15. González-Fernández M, Villamañán E, Jiménez-Nácher I, et al. Cost evolution of biological agents for the treatment of spondyloarthritis in a tertiary hospital: influential factors in price. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(6):1528–1538. doi:10.1007/s11096-018-0703-z



La intercambiabilidad debe ser una decisión clínica del médico, realizada de forma individual, basada en la evidencia científica y con conocimiento y consentimiento del paciente”

Aproximación a las inmunodeficiencias primarias



Dr. Ángel Robles Marhuenda
Servicio de Medicina Interna,
Hospital Universitario La Paz (Madrid).

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) integran un grupo de enfermedades causadas por errores congénitos, cualitativos o cuantitativos, de uno o más componentes del sistema inmune; determinando una mayor susceptibilidad a enfermedades infecciosas, pero favoreciendo también el desarrollo de manifestaciones autoinmunes, enfermedades autoinflamatorias, alergias y / o neoplasias malignas. Se han descrito más de 400 entidades, monogénicas, poligénicas o incluso sin una clara alteración genética identificada¹.

La presencia de fenómenos inflamatorios y autoinmunes obliga a plantear el diagnóstico diferencial con procesos inmunomediados sistémicos. Por otro lado, algunos pacientes tratados con diversos fármacos muy utilizados en el campo de la Reumatología, pueden acabar desarrollando una inmunodeficiencia secundaria, algunas de ellas con un perfil de complicaciones similares a las IDP. Cabe destacar la hipogammaglobulinemia crónica secundaria al uso de rituximab.

Las IDP son, en general, enfermedades raras, pero sabemos que la prevalencia real de las mismas es mayor, pues se encuentran infradiagnosticadas. La incidencia total del conjunto de IDP en la población se estima entorno a 1/2.000

personas. El déficit de IgA es la más prevalente, con un caso por cada 400-600 personas. Mientras que la frecuencia de la IDP sintomática más común de la edad adulta, la inmunodeficiencia variable común (IDVC), oscila entre 1 caso cada 10.000-25.000 personas según raza y localización geográfica. Otras son ultrararas como el síndrome de Wiskott-Aldrich o el síndrome de Hiper-IgM, que se presentan en 1 caso por cada 400.000 personas.

Las IDP se clasifican en 9 grupos, acorde con su perfil clínico e inmunogenético (Tabla1). Las inmunodeficiencias combinadas son aquellas causadas por un defecto predominantemente del linfocito T que repercute en el resto del sistema inmunitario. Las más frecuentes son las inmunodeficiencias combinadas graves (causadas por defectos de enzimas fundamentales con janus kinasas, o la adenosin deaminasa-ADA-) y el síndrome de Omenn. Implican una disfunción severa inmunitaria, debutan de manera muy precoz y son mortales si no se asisten precozmente, precisando mayoritariamente trasplante hematopoyético.

Los síndromes con inmunodeficiencias bien definidas incluyen un grupo heterogéneo de enfermedades que asocian al defecto inmunitario manifestaciones específicas. Destacan el síndrome de

Wiskott-Aldrich (infecciones, eccema y microtrombocitopenia) o el síndrome de DiGeorge (cardiopatía congénita, hipocalcemia neonatal e inmunodeficiencia, predominantemente celular).

Los déficits predominantemente de anticuerpos constituyen el grupo más frecuente de IDP, representando casi más de la mitad de las mismas. Las entidades más importantes son el déficit selectivo de IgA, la inmunodeficiencia común variable y la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (enfermedad de Bruton). El espectro inmunológico es amplio, pudiendo evidenciar pacientes con una reducción severa de todos los isotipos de inmunoglobulinas séricas y ausencia de linfocitos B (agammaglobulinemia) o pacientes con un déficit selectivo de producción específica de anticuerpos con cifras normales de inmunoglobulinas séricas (Inmunodeficiencia por deficiencia selectiva de anticuerpos anti-polisacáridos).

Tabla 1. Clasificación de las IDP según el Comité de Clasificación de Inmunodeficiencias Primarias de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS)

1. Inmunodeficiencias combinadas
2. Síndromes con inmunodeficiencias bien definidos
3. Déficits predominantemente de anticuerpos
4. Enfermedades de desregulación inmune
5. Defectos congénitos de fagocitos: número y/o función
6. Defectos en la inmunidad innata
7. Desórdenes autoinflamatorios
8. Defectos en el sistema del complemento
9. Fenocopias de IDP

Esto determinará la profundidad de la alteración inmunológica, con infecciones más frecuentes y graves, pero también una pérdida de la regulación inmunológica, lo que establecerá la presencia de procesos autoinmunes e inflamatorios.

Las enfermedades de desregulación inmune se caracterizan, ya sea por un defecto de la tolerancia inmune central o periférica, por la presencia de manifestaciones autoinmunes con presencia de autoanticuerpos, precisando del uso de inmunosupresores para su manejo. Las entidades más importantes son el síndrome de inmunodesregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al cromosoma X (IPEX), el síndrome autoinmune de poliendocrinopatía, candidiasis y displasia ectodérmica (APECED), o el síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS). Este último es el que más probablemente pueda llegar sin diagnóstico a la edad adulta, evidenciándose un defecto en la apoptosis de los linfocitos que cursa con linfadenopatía, esplenomegalia y manifestaciones autoinmunes (nefritis, hepatitis, artritis, uveítis, Guillen-Barre, síndromes cerebelosos autoinmunes, convulsiones, fibrosis pulmonar y bronquiolitis obliterante, enfermedad inflamatoria intestinal-like, anemia hemolítica autoinmune...).

Los siguientes grupos son poco frecuentes. En los defectos congénitos de la fagocitosis incluiremos alteraciones en número (neutropenia cíclica) o en función (enfermedad granulomatosa crónica, linfocitosis hemofagocítica familiar). Entre los defectos en la inmunidad innata destacan la candidiasis mucocutánea crónica o defectos de la vía del receptor Toll-like 3 que se asocian a infecciones herpéticas a nivel del sistema nervioso central.

Los desórdenes autoinflamatorios, causados por una hiperfunción a nivel del sistema inmunitario, se manifiestan como episodios inflamatorios recurrentes. Entre las entidades más frecuentes

están la fiebre mediterránea familiar, el síndrome PFAPA y las criopirinopatías.

Entre los defectos en el sistema del complemento distinguiremos los de los primeros factores de la vía clásica, que se manifiestan principalmente como fenómenos autoinmunes, de los defectos de los últimos factores de esta vía y los de la vía alterna, donde predominan las infecciones recurrentes, especialmente por bacterias encapsuladas. En este grupo destacamos el angioedema hereditario por defecto del C1 inhibitor, o los cuadros "lupus-like" asociados a déficits de C2.

Las fenocopias de IDP, son cuadros integrables en algunos de los anteriores grupos, pero con algunas características particulares. El más conocido es el síndrome de Good, una panhipogammaglobulinemia asociada a la presencia de timoma.

Como se dijo previamente, la semiología clínica más frecuente será la de complicaciones infecciosas (Tabla 2). Estas se manifiestan como infecciones frecuentes o recurrentes, que responden mal al tratamiento antibiótico o incluso precisan del uso de la vía intravenosa. No siempre están producidas por microorganismos oportunistas. En la mayoría de ocasiones las infecciones están producidas por gérmenes habituales (neumococo, *haemophilus influenza*, *E.coli*...), no debiéndose obviar una IDP solo por el perfil microbiológico. No obstante, ciertos patógenos pueden orientar a una IDP concreta, como la meningococemia al déficit de C5, la aspergilosis o la candidiasis recurrente a la enfermedad granulomatosa crónica o el síndrome HiperIgE, la leishmania al síndrome HiperIgM, o la infección fulminante o crónica a la linfocitosis hemofagocítica familiar².

Tabla 2. Las 10 señales de alarma de las IDP de la Jeffrey Modell Foundation

Edad INFANTIL	Edad ADULTA
2 ó más sinusitis graves en 1 año	2 ó más sinusitis graves en 1 año, en ausencia de alergia
4 ó más otitis en 1 año	2 ó más otitis en 1 año
2 ó más meses tomando antibióticos con malos resultados	Infecciones virales recurrentes (herpes, verrugas, condilomas, resfriados)
2 ó más neumonías en un año	1 neumonía por año durante más de 1 año
Retraso ponderoestatural	Diarrea crónica con repercusión ponderal
Aftas persistentes en la boca o micosis cutáneas en mayores de 1 año	Candidiasis persistente o infección por hongos en cualquier localización
Abscesos cutáneos profundos o de órganos recurrentes	Abscesos cutáneos profundos o de órganos internos
2 o más infecciones profundas incluidas septicemias	Infecciones por micobacterias no tuberculosas
Necesidad de antibióticos intravenosos para tratar las infecciones	Necesidad de antibióticos intravenosos para tratar las infecciones
Antecedentes familiares de IDP	Antecedentes familiares de IDP

“
Los desórdenes autoinflamatorios, causados por una hiperfunción a nivel del sistema inmunitario, se manifiestan como episodios inflamatorios recurrentes”

Muy frecuentemente, las infecciones se acompañan de manifestaciones no infecciosas (tabla 3). Son de destacar los fenómenos inflamatorios e inmunomediados. Pese a que parezca paradójico, las manifestaciones autoinmunes son frecuentes en las IDP, particularmente cuando la función celular está afectada. Este hecho se debe a la carencia o alteración de los mecanismos inmunorreguladores en un sistema inmune disfuncionante³.

Es en la IDVC donde más estudiado está en fenómeno autoinmune, pudiendo presentarse hasta en el 25-35% de dichos pacientes^{2,3}. Las citopenias inmunes en sangre periférica, afectando a una o más de las tres series, son probablemente el fenómeno autoinmune más común en las IDP. En la IDVC, las citopenias pueden ser evidentes varios años antes de que aparezcan otras manifestaciones clínicas de la enfermedad, e incluso haber sido diagnosticados de anemia hemolítica autoinmune o purpura trombocitopénica inmune, y tratadas como tales con inmunosupresores. Los fenómenos autoinmunes no son exclusivos de IDP humorales, algunas IDP celulares como el síndrome de DiGeorge, las deficiencias de ADA y el síndrome de Wiskott-Aldrich, presentan con frecuencia fenómenos autoinmunes variados.

En el caso de la IDVC, junto a las citopenias, es frecuente encontrar enfermedades autoinmunes organoespecíficas, como la tiroiditis autoinmune o gastritis atrófica autoinmune. Menos frecuentes son las enfermedades autoinmunes sistémicas, siendo las más prevalentes la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sistémico⁴. También se han descrito casos de síndrome antifosfolípido, esclerosis sistémica, miopatías inflamatorias y vasculitis necrotizantes. En estas enfermedades sistémicas, con objeto de su diagnóstico, se debe ser sagaz en la búsqueda de signos y síntomas clínicos, y se debe informar al patólogo, si se hace alguna biopsia, de la condición de hipogammaglobulinemia del paciente. Pues, con frecuencia, la histología no es la habitual, al estar ausentes las células plasmáticas. En este mismo sentido, la presencia de

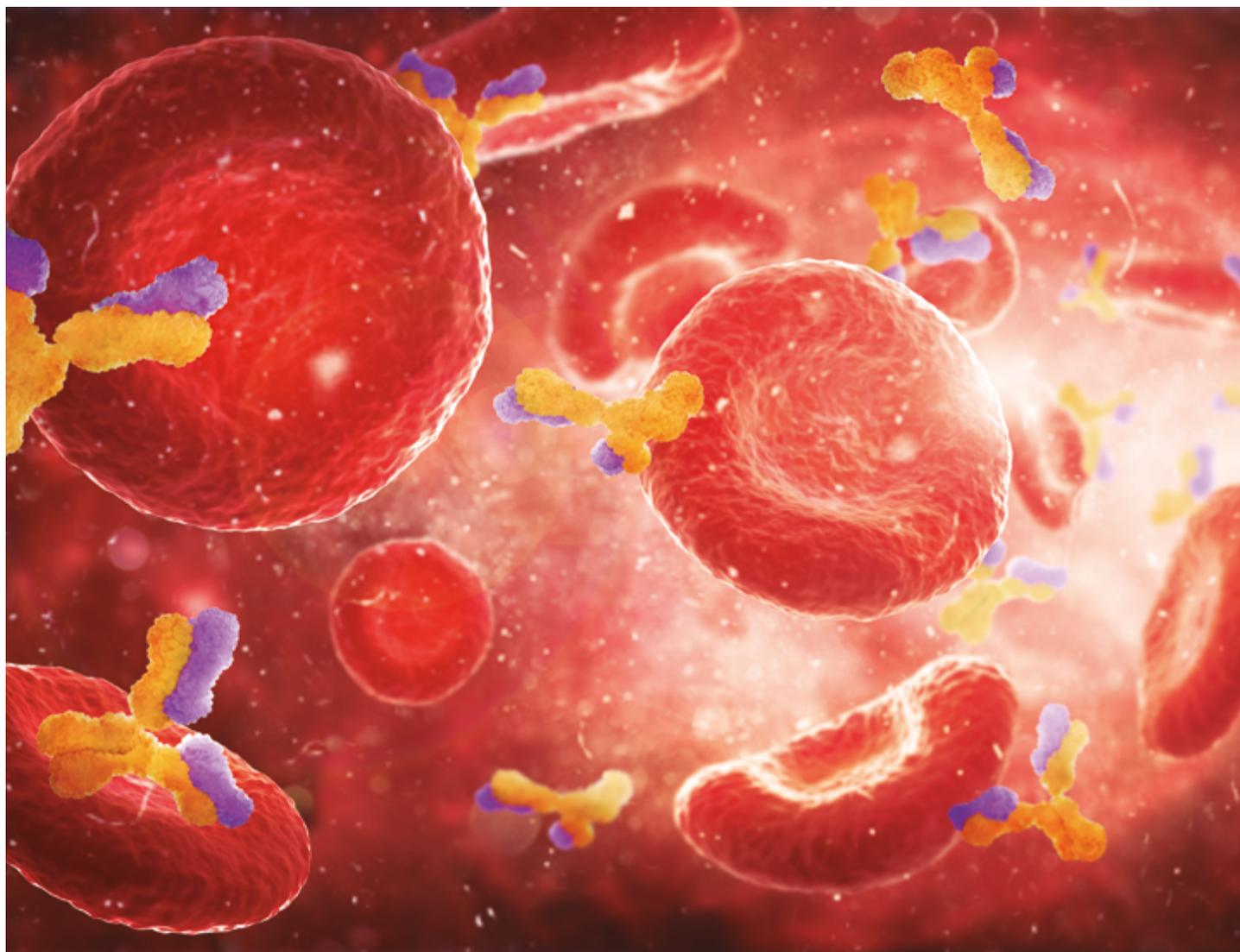


Tabla 3. Otros signos guía para la sospecha de una IDP

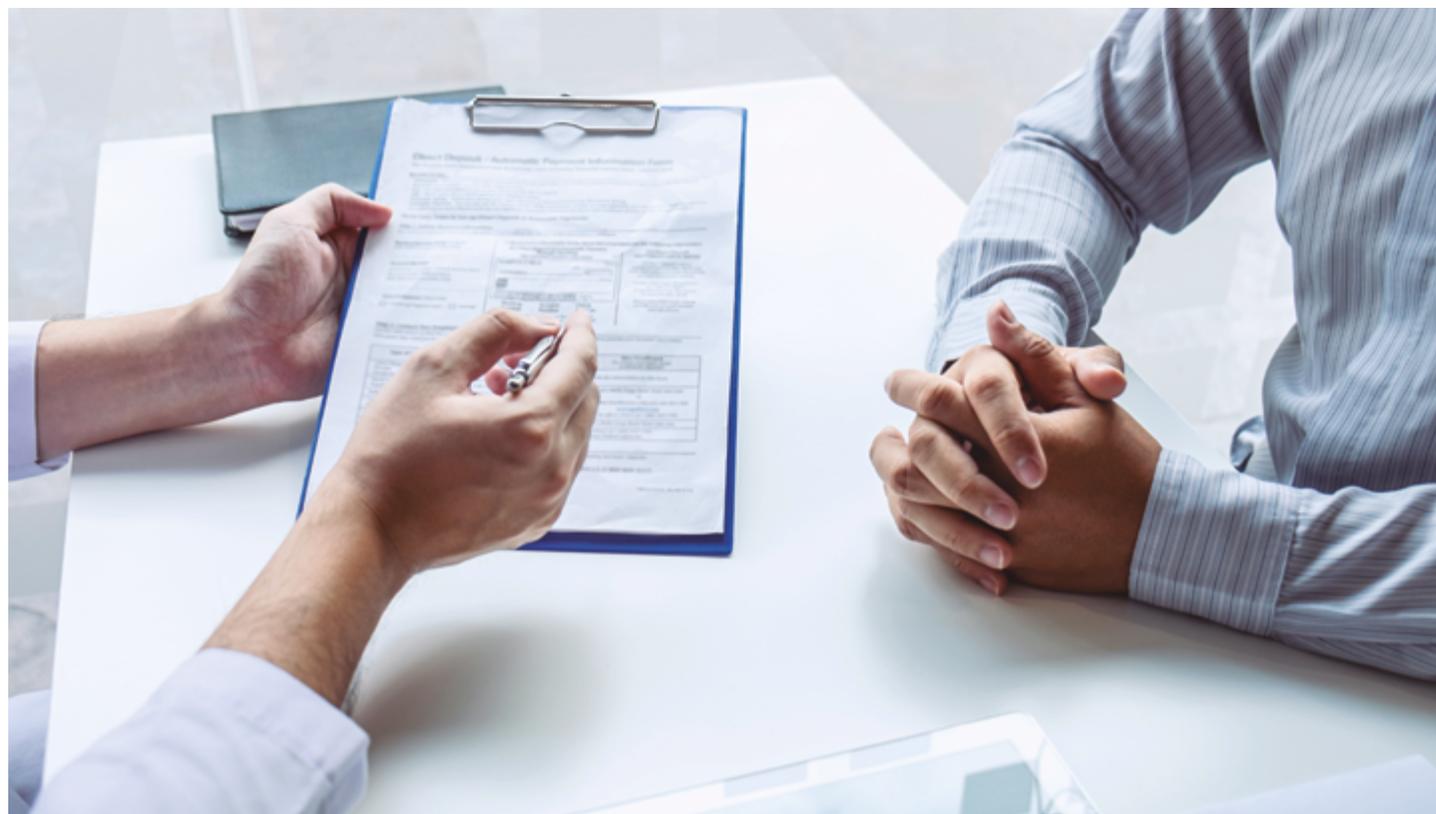
Reacciones sistémicas ante vacunas de microorganismos vivos
Ausencia de respuestas a vacunas
Retraso ponderal de etiología no aclarada
Dificultad en la cicatrización de las heridas
Lesiones cutáneas extensas, incluyendo atopía o eccemas
Distrofia ungueal
Telangiectasias difusas cutáneas y conjuntivales
Albinismo óculocutáneo
Rasgos dismórficos asociados a infecciones frecuentes
Anomalías dentales y esqueléticas
Periodontitis o estomatitis o aftosis persistente
Granulomas
Amiloidosis secundaria
Fiebre inexplicada o de origen desconocido
Neoplasia de origen linfático
Hipoplasia del tejido linfoide (amígdalas, ganglios) en niños
Timoma con hipogammaglobulinemia en el adulto (Síndrome de Good)
Neutropenia persistente
Neutrofilia persistente/recurrente en ausencia de infección
Hipogammaglobulinemia
IgE > 2.000 UI/L sin otra causa aparente (especialmente con infecciones cutáneas o respiratorias graves o recurrentes)
Bronquiectasias sin causa aparente
Cuadros inflamatorios sistémicos con escasa autoinmunidad en el laboratorio.
Diarrea inflamatoria sin patógeno ni histología clásica de enfermedad inflamatoria intestinal
Inflamación en biopsias con ausencia de células plasmáticas

anticuerpos clásicos de estos procesos (ANA, anticardiolipinas...) pueden estar ausentes o a títulos bajos o fluctuantes, pese a cumplir criterios clasificatorios clínicos. Los pacientes con IDVC también pueden presentar otros desarreglos inflamatorios, destacando procesos infiltrativos policlonales (linfocíticos y granulomatosos, siendo el más representado el conocido como GLILD (enfermedad pulmonar intersticial granulomatosa-linfocítica en sus siglas en inglés). En estos casos coexisten a nivel pulmonar datos histológicos de enfermedad granulomatosa y enfermedad linfoproliferativa no clonal (neumonía intersticial linfocítica, bronquiolitis folicular, hiperplasia nodular linfoide), acompañándose frecuentemente con adenopatías mediastínicas, hiliares, axilares, abdominales y hepatoesplenomegalia. Esta complicación requiere una intensa estrategia inmunosupresora.

Si bien es verdad que la aproximación doctrinal a las IDP puede ser compleja, la realidad, particularmente entre los médicos que asisten a pacientes adultos, limita el campo de estudio. Entre los adultos, la mayoría de pacientes (casi un 65% o más dependiendo de las series) padecerán un déficit de anticuerpos, especialmente un déficit de IgA o una inmunodeficiencia variable común (IDVC). En este sentido, la aproximación diagnóstica, se simplifica, pues las pruebas de laboratorio básicas suelen estar al alcance. El hemograma puede identificar alteraciones en cualquiera de las 3 series, evidenciando neutropenia o linfopenia, pero también anemia macrocítica o plaquetopenia que sugieran la presencia de procesos inmunes asociados. La cuantificación de inmunoglobulinas es fundamental, y debe

incluirse en las peticiones de primer nivel ante sospecha de una IDP del adulto. No debe faltar una radiografía de tórax, que pueda evidenciar daño estructural pulmonar precoz, que nos ponga en alerta sobre una probable IDP. Para el resto de estudios, desde estudios funcionales a estudios inmunogenéticos, conviene contactar con el inmunólogo.

Se estima que un 50-70% de las IDP no han sido diagnosticadas, en la mayoría de los casos no por ausencia de expresión clínica. Este retraso diagnóstico es uno de los factores pronósticos más relevantes, impactando no solo en la calidad de vida, si no también en su esperanza de vida. La inclusión de estos desórdenes en nuestro argumentario clínico y diagnóstico diferencial se define como fundamental para mejorar el pronóstico de estos pacientes.



BIBLIOGRAFÍA

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020 Jan 17. [Epub ahead of print]
2. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1186-205.
3. Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in primary immune deficiency: taking lessons from our patients. *Clin Exp Immunol.* 2011;164 Suppl 2:6-11.
4. Azizi G, Abolhassani H, Asgardoost MH, Alinia T, Yazdani R et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016; 13: 101–15.

¿Por qué discretizar variables continuas?

En los estudios a veces nos encontramos variables continuas, (muchas veces de tiempo como edad o tiempo de evolución de la enfermedad) y a la hora de ver el efecto de estas variables nos las encontramos tanto con su medición original, como presentadas en categorías. ¿Por qué se hace esto, y qué ventajas e inconvenientes tiene elegir una u otra forma de analizar la información?

Vamos a empezar viendo la interpretación de las medidas de efecto de este tipo de variables. Tomemos como ejemplo la Odds ratio (OR). Si nos encontramos en una tabla el valor:

Variable: OR (IC95%)
Edad (en años): 1.05 (1.03 – 1.07)

Esto quiere decir que para cada año de más que tenga el individuo, su riesgo aumenta en un 5%. Es una interpretación sencilla, que además nos da información del efecto para todos los posibles valores de edad y todas sus posibles variaciones.

Si tenemos una interpretación clara del efecto, y tomar la variable original de manera continua recoge más información ¿por qué agruparla?

Un motivo puede ser la falta de la linealidad. Tal como lo hemos expuesto, el aumento del riesgo por cada año que se envejezca es el mismo. Esta puede ser una asunción demasiado exigente, ya que es posible que el aumento de riesgo no se mantenga constante. Para resolver esto, podemos usar distintas estrategias. Transformar la variable original, estimar distintos efectos lineales por tramos, o bien simplificar y establecer grupos y comparar el riesgo entre grupos.

Otro motivo puede ser buscar puntos de corte a partir de los cuales consideramos que el riesgo cambia lo suficiente como para tomar decisiones clínicas, como establecer los valores de colesterol o tensión arterial a partir de los que el aumento de riesgo es lo suficientemente alto como para recomendar medicación, o la edad a partir de la que recomendar pruebas de cribado.

Estas son dos de las razones principales por las que en ocasiones se decide discretizar variables continuas, en las que a costa de perder parte de la información original, ganamos interpretabilidad.

100 alumnos van a participar en la segunda edición del ‘Máster SER en enfermedades reumáticas mediadas por el sistema inmune’

La segunda edición de esta iniciativa formativa, organizada por la SER y la URJC, cuenta con la colaboración de Novartis, AbbVie y UCB. Durante el máster, los alumnos realizarán una lectura crítica de estudios y guías de práctica clínica publicados en el ámbito de las enfermedades reumáticas mediadas por el sistema inmune y dispondrán de una base metodológica de investigación que posibilite el inicio y desarrollo de proyectos de investigación sencillos, entre otros temas.



De izquierda a derecha: Dr. Carlos Goicoechea, director académico del Máster, D. Gonzalo Reverte, director de la División de Inmunología de AbbVie, Dra. Francisca Sivera, directora científica del Máster, Dr. Juan J. Gómez-Reino, presidente de la SER, Dr. Javier Ramos, Excmo. Sr. y Magfco. Rector URJC, Dr. Julio Zarco, director general de la FCU-URJC, Dña. Carlota Vidal, Marketing Manager Reumatología de Novartis, D. Pablo Ouro, Área Head Inmunología de UCB, y Dr. Joan Miquel Nolla, director científico del Máster.

En su constante compromiso con la educación y formación de los especialistas en Reumatología, y en pro de una mejor asistencia y calidad de vida para los pacientes reumáticos, la Sociedad Española de Reumatología, en colaboración con la Universidad Rey Juan Carlos, lanzan la segunda edición del “Máster SER

en Enfermedades Reumáticas mediadas por el Sistema Inmune”, que cuenta con el apoyo de Novartis, AbbVie y UCB.

Se trata de un programa formativo que refuerza el conocimiento de reumatólogos y residentes R4 en Reumatología en estas patologías cuya prevalencia, cronicidad y

potencial merma de calidad de vida han convertido en un problema de salud creciente.

De metodología *online*, aunque también cuenta con algunas sesiones presenciales, y 24 meses de duración, el programa, que tuvo una gran acogida en su primera edición y

está teniendo una alta demanda en esta segunda, consta de cuatro módulos en los que se abordarán las espondiloartritis y la artritis psoriásica, las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) y las vasculitis, la artritis reumatoide y la metodología de investigación, tras los que los alumnos deberán realizar un trabajo de fin de máster (TFM).

“

Los alumnos que han finalizado la primera edición se encuentran altamente satisfechos con los conocimientos y habilidades adquiridas”

Ya está disponible el campus virtual del Plan Docente de Reumatología



Dr. Joan Miquel Nolla
Responsable de la Subcomisión de Grado y Máster de la SER.

¿CUÁL FUE EL ORIGEN DEL PLAN DOCENTE DE REUMATOLOGÍA (PDR) Y POR QUÉ ERA NECESARIO?

El PDR deriva de una de las líneas estratégicas del plan funcional de la Subcomisión de Grado y Máster de la SER. En concreto, la que se refiere a la necesidad de alinear los contenidos de la asignatura de Reumatología con la realidad actual de la especialidad y con las directrices que emanan del Espacio Europeo de Educación Superior. Existe una gran heterogeneidad en la universidad española en cuanto a la relevancia que se concede la Reumatología en los planes de estudio. Desafortunadamente, en muchas facultades de Medicina, el papel que juega nuestra especialidad es aún secundario. Era necesario, pues, que en un contexto de trabajo colaborativo, los reumatólogos nos dotáramos de una herramienta docente con la que pudiéramos poner de manifiesto los estándares de excelencia que deseamos incorporar a la enseñanza de grado.

El Dr. Joan Miquel Nolla Solé, jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de Bellvitge y director del PDR, explica el desarrollo, novedades y beneficios de este proyecto pionero e innovador, que ha contado con el apoyo de Janssen.

AQUELLOS QUE ACCEDAN AL CAMPUS VIRTUAL, ¿QUÉ CONTENIDOS SE VAN A ENCONTRAR?

A grandes rasgos, el campus se divide en dos bloques: uno con la asignatura propiamente dicha y otro que contiene diversos elementos de apoyo a la docencia. La asignatura se ha planteado para 5 créditos ECTS y consta de 28 lecciones teóricas y 31 seminarios. Los elementos de apoyo incluyen, entre otros, las bases teóricas que sustentan el diseño de planes docentes y de metodologías activas de aprendizaje (método del caso, clase inversa, aprendizaje basado en problemas), referencias legislativas del entorno universitario e información sobre los sistemas de acreditación de profesorado y sobre los servicios que ofrece la SER en relación al grado.

¿CÓMO VALORARÍA DICHO CAMPUS VIRTUAL?

El campus se estructura en un entorno Moodle, la plataforma de gestión de aprendizaje que se utiliza en el ámbito académico. Permite una navegación intuitiva, agradable y rápida y posibilita que los socios de la SER puedan utilizar sin restricción alguna, más allá de la citación de las fuentes, los contenidos que se ofrecen. Está pensado para que el profesorado incorpore, en parte o en su totalidad, las lecciones teóricas y los seminarios al campus virtual de su facultad.

UNA VEZ DESARROLLADO, ¿CONSIDERA QUE PUEDE SUPONER UN “ANTES Y DESPUÉS” PARA LA DOCENCIA EN REUMATOLOGÍA?

En mi opinión, uno de los principales atractivos del PDR radica en que hemos creado entre todos un marco de referencia que podemos utilizar para poner en valor la Reumatología en el grado. Disponemos de un modelo de plan docente que nos puede servir para demostrar a las autoridades universitarias cuál es la profundidad de la especialidad y cuáles son nuestras necesidades, tanto en términos de carga académica como de profesorado, a la hora de formar competencialmente al alumnado.

HASTA LA FECHA, ¿TIENE CONSTANCIA DE QUE ESTE PROYECTO HAYA SUSCITADO INTERÉS POR PARTE DE ALTAS INSTITUCIONES DE LAS UNIVERSIDADES?

El PDR es muy novedoso, un proyecto pionero. Nunca antes una sociedad científica se ha adentrado de forma tan decidida en la enseñanza de grado. Esta circunstancia ya de por sí sorprende. Cuando hemos tenido la oportunidad de comentar con autoridades académicas la dimensión y el alcance del proyecto que teníamos en marcha han mostrado mucho interés en conocerlo. Una vez finalizado, desde la SER tenemos previsto lanzar un plan de comunicación especí-



Hemos creado entre todos un marco de referencia que podemos utilizar para poner en valor la Reumatología en el grado”

ficamente diseñado para dar a conocer el PDR a los rectores, a los decanos, a los jefes de estudio y a los jefes de departamento. Esperamos también que los reumatólogos con cargos docentes difundan la iniciativa en sus facultades. Creemos que todo ello contribuirá a mejorar la posición de la Reumatología en la universidad.

¿QUÉ SE ESPERA DEL MISMO EN EL FUTURO PRÓXIMO?

El PDR es un proyecto dinámico. Se diseñarán nuevos materiales y de forma periódica se actualizarán los contenidos. Nuestro deseo es incorporar al proyecto al mayor número posible de socios. Queremos que todo aquel que tenga vocación docente tenga cabida en el proyecto. Consideramos que el PDR supone una oportunidad para mantener, e incluso acrecentar, el gran interés que suscita la docencia universitaria en nuestra sociedad.

¿POR QUÉ EL CONTENIDO DEL CAMPUS VIRTUAL PUEDE SER TAMBIÉN UNA HERRAMIENTA ÚTIL PARA LOS SOCIOS REUMATÓLOGOS, NO PROFESORES?

Si bien los contenidos del PDR se han diseñado atendiendo a los postulados de un plan docente universitario, en mi opinión, su utilidad trasciende las paredes de la facultad.

Considero que buena parte de ellos pueden utilizarse en actividades de formación continuada, fundamentalmente en el marco de nuestra relación con especialistas en medicina familiar y comunitaria.

¿QUIERE AÑADIR ALGUNA COSA MÁS?

Sí, aprovecho la oportunidad para agradecer a los más de 100 socios que han participado en el proyecto, su esfuerzo y dedicación. Una vez más los reumatólogos españoles hemos demostrado nuestra gran cohesión y nuestra capacidad de alinearlos en la consecución de un objetivo común. Quiero hacer una mención especial a nuestro presidente, el Dr Juan Gómez-Reino, por su apoyo incondicional y por impulsar de forma decidida la presencia de la Reumatología en la universidad. También quiero dar las gracias a Janssen, el patrocinador del proyecto. Una vez más ha demostrado su compromiso con iniciativas que favorecen el desarrollo de nuestra especialidad y, por ende, redundan en una mejora de la calidad de vida de los enfermos.

“

Los contenidos del PDR se han diseñado atendiendo a los postulados de un plan docente universitario, si bien, su utilidad trasciende las paredes de la facultad”



Cristina Guisado
Medical Affairs Therapeutic Area Leader
Janssen España

PDR: Un proyecto disruptivo

En Janssen tenemos la misión de abordar las necesidades médicas no satisfechas en enfermedades inmunomediadas para lograr que los pacientes tengan una vida mejor. Pero nuestro compromiso de comprender las enfermedades inmunomediadas va más allá de nuestros medicamentos y para ello colaboramos con diferentes agentes del sistema sanitario en la mejora de la atención de estas personas. El Plan Docente de Reumatología de la Sociedad Española de Reumatología confluye por tanto a la perfección con nuestra filosofía

debido a su carácter pionero, innovador, colaborativo y centrado en la búsqueda de la excelencia de los profesionales, y por ende, dando respuesta a los desafíos que plantean los pacientes con enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas. Compartir esa visión conjunta nos ayuda a construir unos puentes sólidos y constantes con la Reumatología. El hecho de haber podido colaborar en este proyecto desde las primeras fases nos permite ser partícipes de su evolución, que ahora se materializa en esa plataforma virtual colaborativa que, sin duda,

marca un antes y un después en el desarrollo de la especialidad al unir el contenido docente con la realidad de la práctica clínica. A través de esta herramienta, el proyecto traspasa además las fronteras puramente académicas para convertirse en una herramienta útil de formación continuada de la especialidad. Y todo ello con una vocación clara de crecimiento e incorporación de nuevos materiales y contenidos. De nuevo, nuestra enhorabuena a la SER por este proyecto innovador, y que no nos cabe duda, abre una nueva vía a seguir en el futuro cercano.

La flora intestinal podría delatar algunas enfermedades reumáticas

Mejora de la formación durante el I Curso Multidisciplinar en Reumatología, Dermatología y Enfermedad Inflamatoria Intestinal, que ha contado con la colaboración de Gebro Pharma.



Dra. Delia Reina, Dr. Xavier Aldeguer y Dr. Jesús Sanz.

Las enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID por sus siglas en inglés) abarcan patologías tan heterogéneas como la artritis reumatoide, la colitis ulcerosa, el lupus, la enfermedad de Crohn o las espondiloartritis, entre otras. Este grupo de enfermedades afectan a más de 2,5 millones de personas en España y pueden suponer un alto impacto en su calidad de vida.

Desde hace unos años, los especialistas que manejan estas patologías están asistiendo a un reto complejo, ya que se ha demostrado que las alteraciones genéticas que presentan hacen que, con frecuencia, un mismo paciente sea diagnosticado de dos o más enfermedades inmunomediadas al mismo tiempo. Un estudio realizado por el Dr. Jesús Sanz,

co-coordinador del 'I Curso Multidisciplinar en Reumatología, Dermatología y Enfermedad Inflamatoria Intersticial' y reumatólogo en el Hospital Universitario Puerta de Hierro- Majadahonda, estima que, en el caso de la espondilitis anquilosante, entre el 5 y el 10% de casos van a desarrollar una enfermedad intestinal manifiesta. Por ello, el reumatólogo insiste en que "conocer la relación de estas patologías podría tener implicaciones importantes en el manejo de estos enfermos e incluso importantes ahorros para el sistema de Salud". Para el especialista, cursos como el llevado a cabo este fin de semana en Madrid dejan claro que "impulsar un adecuado abordaje multidisciplinar garantiza la calidad asistencial y pretende homogeneizar al máximo la atención de los pacientes.

Además, contribuye a reducir la variabilidad clínica en el manejo de estas enfermedades y supone fomentar un correcto cribado y derivación entre las diferentes especialidades implicadas, que favorecen establecer un buen manejo clínico y terapéutico del paciente con las diferentes patologías y sus comorbilidades".

En este sentido, durante el Curso Multidisciplinar que ha celebrado la Sociedad Española de Reumatología, con la colaboración de Gebro Pharma, se han tratado temas relevantes en el día a día de los clínicos y temas controvertidos, desde diferentes puntos de vista, por lo que, la Dra. Delia Reina, co-coordinadora del Curso y reumatóloga en Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi de Barcelona, ha calificado esta jornada formativa como "muy enriquecedora", ya que, "los participantes se han podido llevar a casa mensajes prácticos que facilitarán nuestra profesión, lo que conllevará a mejorar el manejo de los pacientes", ha asegurado la especialista.

LA FLORA INTESTINAL Y LA "EDUCACIÓN" DEL SISTEMA INMUNITARIO

Recientemente se ha puesto de manifiesto que el intestino es el órgano humano con mayor cantidad de células inmunitarias. En este sentido, la microbiota parece que juega un papel como agente necesario, o al menos como mediador, en las enfermedades inmunomediadas, ya que, tal y como ha explicado el Dr. Xavier Aldeguer, del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Doctor Josep Trueta de Girona y Hospital Santa Caterina de Salt, durante su conferencia magistral en el Curso organizado por la

SER, "en un contexto de predisposición de tipo genético y epigenético, la acción ambiental parece verse mediada por los cambios en la microbiota".

No obstante, a día de hoy es difícil establecer hasta dónde llega el factor patogénico y lo que sería un epifenómeno (fenómeno secundario) a la hora de establecer la implicación que pudiera tener la flora microbiana en el desarrollo de enfermedades autoinmunes como el lupus o la artritis reumatoide. Sin embargo, lo que sí podemos afirmar hoy, tal y como ha explicado el Dr. Aldeguer, es que "la disbiosis (es decir, una disminución en la diversidad bacteriana que afecta sobre todo al grupo de bacterias fermentadoras, *Firmicutes*) es una constante en las enfermedades reumatológicas, efecto que también parece asociarse a un aumento de la permeabilidad intestinal que se traduce en una mayor proporción de bacterias de origen intestinal circulando por el torrente sanguíneo".

Diversos estudios han evidenciado el papel de la microbiota como señal, como un "chivato", muy precoz probablemente debido a cambios en el microambiente inmunológico y epigénico intestinal derivados a su vez a cambios de las distintas redes inmunológicas de clones de células inmunitarias y citocinas a nivel sistémico.

El Dr. Aldeguer ha mostrado su entusiasmo ante el futuro de la investigación en este campo. "Vienen épocas muy emocionantes en las que visualizo que entenderemos mucho mejor el papel de la microbiota en las enfermedades inmunomediadas", ha aseverado.

Un acercamiento al uso del *big data* y la inteligencia artificial en el ámbito de la Reumatología



El Dr. Juan J. Gómez-Reino, presidente de la SER, durante la inauguración del curso.

Los días 14 y 15 de febrero se ha celebrado el I Curso Big Data, organizado por la Sociedad Española de Reumatología, con la colaboración de Lilly.

“
Inteligencia artificial, machine learning, big data... todo ello puede contribuir al diagnóstico precoz de las enfermedades reumáticas”

Los avances en la comprensión de la patogénesis de la enfermedad, el diagnóstico y el uso del *big data* seguirán haciendo posible el progreso de la Reumatología, poniendo al paciente en el centro y la mirada en las nuevas herramientas que puede brindar la inteligencia artificial.

“Las nuevas técnicas de investigación, que supondrán un desplazamiento desde la estadística clásica al *big data analysis* y *machine learning*, van a requerir un esfuerzo importante que la SER tiene que abordar y un ejemplo es esta jornada formativa. En el futuro tenemos que seguir evolucionando de acuerdo a cambios que son previsibles”, aseguró el Dr. Juan J. Gómez-Reino, presidente de la Sociedad Española de Reumatología, con motivo de la celebración del I Curso Big Data de la SER, que contó con la colaboración de Lilly.

En el campo de la Reumatología, y en Medicina en general, el uso del *big data*

tiene características comunes a otras áreas de conocimiento. “La mayoría de las personas manejan a diario muchos datos de una forma digital. El siguiente salto cualitativo es lo que hemos tratado durante esta jornada formativa, es decir, ser capaces de ver cómo podemos hacer un uso más inteligente y sacar más valor de estos datos. No es cuestión solo de almacenarlos y poder verlos, sino, de aplicar nuevas técnicas para de forma más ágil tomar mejores decisiones, acelerar el tiempo que invertimos en tomarlas, realizar un seguimiento de los pacientes más fácil y, en definitiva, aplicar estas nuevas técnicas para ser más eficientes. Todo ello tiene mucho que ver con la inteligencia artificial y cómo este último avance nos permite sacar más partido de estos datos”, subrayó Manuel Zaforas, ingeniero y formador de Paradigma Digital.

Inteligencia artificial, *machine learning*, *big data*... todo ello puede contribuir a construir herramientas que ayuden a

crear modelos predictivos que faciliten el diagnóstico precoz de las enfermedades reumáticas, la toma de decisiones terapéuticas, e incluso, si añadimos las posibilidades que brinda el llamado IT (“internet de las cosas”), el seguimiento del paciente y la adherencia al tratamiento.

En ocasiones las reticencias al uso de estas nuevas herramientas tienen que ver con asuntos legales y éticos, por ello, desde EULAR se han elaborado recomendaciones sobre el uso óptimo y la implementación de estas tecnologías en el manejo de las enfermedades músculo esqueléticas.

“Hace más de quince años que empleamos el *big data* y la tecnología de alto rendimiento en investigación molecular, las conocidas como *omics technologies* (estudios dirigidos principalmente a la detección universal de genes, ARNm, proteínas y metabolitos en una muestra biológica)”, ejemplificó el Dr. Gómez-Reino.

Espacio web sobre COVID-19 y enfermedades reumáticas

Accede al microsite <https://www.ser.es/covid-19/> habilitado por la SER y en permanente actualización para consultar información científica sobre el coronavirus SARS-Cov-2 y las patologías reumáticas.

Desde la Sociedad Española de Reumatología hemos habilitado un espacio en la web con contenido sobre la enfermedad COVID-19 y las patologías reumáticas. Esta información está en constante revisión y se actualiza conforme se tiene constancia de nuevos conocimientos científicos y publicaciones al respecto.

Asimismo, estamos muy pendiente de la información proporcionada por los distintos medios y organismos oficiales. En este sentido, también mantenemos contacto con las Autoridades Sanitarias, tanto nacionales, como internacionales.

El microsite cuenta con dos espacios diferenciados, uno dedicado a los profesionales de Reumatología (se puede acceder en este enlace <https://www.ser.es/covid-19-profesionales/>) y otro para los pacientes con enfermedades reumáticas (se puede acceder en este enlace <https://www.ser.es/covid-19-pacientes/>).



Se aplaza a octubre el XLVI Congreso Nacional de la SER

Nota informativa de la Sociedad Española de Reumatología

La Sociedad Española de Reumatología (SER), en reunión de Junta Directiva Extraordinaria celebrada el 20 de marzo de 2020, ante la situación de emergencia que está viviendo España, en particular, y Europa en general, debido a la pandemia de COVID-19 ha acordado posponer la celebración del XLVI Congreso Nacional de la SER al 22, 23, 24 y 25 de octubre en Madrid.

Desde la SER estamos trabajando para poder facilitar el nuevo calendario de actividades de formación, que se comunicará próximamente, a través de nuestros canales habituales, una vez dispongamos de las fechas definitivas.

Desde estas líneas, nos gustaría agradecer la comprensión y empatía de todos nuestros socios y colaboradores por cualquier inconveniente derivado de estos aplazamientos que, irremediamente, nos hemos visto forzados a llevar a cabo.

Queremos terminar este comunicado mostrando nuestro reconocimiento a todos los profesionales sanitarios que estos días estáis realizando verdaderos esfuerzos y renuncias personales, para atender a vuestros pacientes sin que tengan que exponerse a un riesgo innecesario con visitas al hospital. Así como, aquellos que estáis trabajando en primera línea, para atender a los pacientes infectados por el coronavirus COVID-19. Muchas gracias.

ARTÍCULO DE OPINIÓN

COVID-19 y enfermedades reumáticas

Dres. Santiago Muñoz Fernández, Tatiana Cobo Ibáñez y Ángel García Aparicio

En relación a la pandemia por la enfermedad COVID-19 queremos enviar un mensaje tranquilizador a los especialistas y pacientes con enfermedades reumáticas, especialmente a aquellos que reciben tratamientos biológicos y fármacos inmunomoduladores. En este sentido insistimos a los pacientes en que no tomen decisiones unilaterales sobre la suspensión del tratamiento por miedo a la infección y que las dudas en este sentido las consulten con sus médicos.

Aunque no podemos basarnos en evidencia científica sólida debido a la magnitud de la tragedia que estamos viviendo en todo el mundo que nos abruma, hay bases racionales para que los pacientes mantengan su tratamiento inmunomodulador que podría protegerles en caso de una enfermedad Covid-19. En la mayoría de enfermedades autoinmunes se especula con que el mecanismo inflamatorio e inmune pueda ser desencadenado por algún virus. Esto es precisamente lo que está ocurriendo con esta enfermedad. El paciente se infecta y los mecanismos inflamatorios que se desencadenan por este motivo son los que con frecuencia causan la muerte. Los pacientes están

teniendo, a saber, cuatro tipos de evoluciones diferentes:

- Infección leve muy parecida a un síndrome gripal con o sin neumonía pero sin insuficiencia respiratoria. En el caso de que haya neumonía el tratamiento usual se basa en el uso de cloroquina o hidroxicloroquina junto con azitromicina o doxiciclina. Se especula, y muchos creemos que es cierto, que el inicio precoz del tratamiento es capaz de modular la respuesta inflamatoria frente al virus para que el caso se resuelva felizmente. De hecho, en Cataluña se ha puesto en marcha un ensayo clínico para administrar tratamiento a los contactos asintomáticos de un paciente infectado para disminuir la incidencia de infección sintomática. Si la infección es leve, como un síndrome gripal sin afectación pulmonar, no es necesario tratamiento específico.

- Hay un grupo de pacientes que desarrollan un cuadro clínico pulmonar similar a un síndrome antisintetasa. Evolucionan rápidamente a insuficiencia respiratoria y precisan oxigenoterapia. La evolución puede ser fatal en pocas semanas y a veces se mantienen en un estatus de "enfermo crónico" que preci-

sa oxígeno para sobrevivir y no pueden ser dados de alta de los hospitales. Estos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con anticalcineurínicos.

- Otro grupo de pacientes desarrolla un cuadro en todo similar a un síndrome de activación macrofágica y presentan, a parte de la fiebre alta y el cuadro pulmonar, aumento de transaminasas, LDH y ferritina. En estos pacientes muchos expertos en el tratamiento de patología autoinmune somos partidarios de pautar inmunomoduladores como anticalcineurínicos, bloqueadores anti-IL1 o anti-IL6 desde el inicio de la detección de las alteraciones analíticas. Estamos convencidos que podrían mejorar la evolución de muchos pacientes en esta situación.

- Y, por último, hay pacientes que como complicación a todo lo anterior desarrollan un cuadro muy similar a un síndrome antifosfolípido catastrófico con trombosis pulmonar y de otros órganos. Estos pacientes podrían ser identificados precozmente por el aumento de dímero D y desarrollo de trombopenia y no trombocitosis como sería de esperar en la infección. Se podrían beneficiar de anticoagulación precoz.



Los pacientes no deben tomar decisiones unilaterales sobre la suspensión del tratamiento por miedo a la infección, deben consultar con su médico”

¿CÓMO PREVENIR EL CONTAGIO?



Lávate las manos frecuentemente

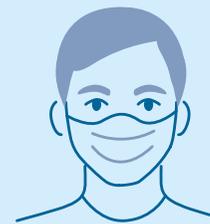
20 sec



Usa pañuelos desechables para eliminar secreciones respiratorias



Evita tocarte los ojos, la nariz y la boca



Evita el contacto cercano con otras personas



Al toser o estornudar, cúbrete con el codo flexionado

En resumen, existe la hipótesis de que la inmunomodulación a la que están sometidos muchos de nuestros pacientes podría ser un mecanismo beneficioso para la evolución de una posible enfermedad Covid-19, especialmente los tratados con antimaláricos, anticalcineurínicos, bloqueantes de IL1 y de IL6. Este argumento y el hecho de un empeoramiento de su enfermedad de base si suspendieran la medicación nos parecen argumentos sólidos para animar a pacientes y especialistas a mantener los tratamientos.

No obstante, a pesar de lo expuesto anteriormente, queremos hacer énfasis en que los pacientes con enfermedades autoinmunes, en caso de que se desarrollen síntomas propios de la infección como fiebre, tos, síndrome gripal u otros, deberían ser considerados y así se está haciendo en los protocolos de los hospitales, como enfermos de riesgo. Por lo tanto, recomendamos a nuestros pacientes que extremen las medidas difundidas para prevenir contagios que se han demostrado eficaces como el aislamiento social y las medidas higiénicas que se están difundiendo a la población por todos los medios (que se muestran en la figura).

Por último, animamos a los especialistas en Reumatología, expertos en inflamación o que traten habitualmente pacientes con enfermedades inmunomediadas, a que se integren en los equipos multidisciplinares que se están creando en los hospitales para controlar los trágicos efectos de esta pandemia. Nuestro conocimiento puede ayudar a muchos pacientes afectados a salir adelante si aunamos fuerzas con otros especialistas en Neumología y enfermedades infecciosas debido a que el final fatal de los pacientes, iniciado por el virus, con frecuencia es debido a un mecanismo inflamatorio.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

1. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* 2020; 92(4):424-32.
2. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 12. pii: ciaa248. doi: 10.1093/cid/ciaa248. [Epub ahead of print].
3. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. Siddiqi HK, Mehra. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>

XLVI CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA



MADRID, 22-25 OCTUBRE 2020

El proyecto CARMA entra en su recta final

El Dr. Miguel Ángel González-Gay, investigador principal, comenta la evolución y destaca algunos resultados de seguimiento de este proyecto, que cuenta con la financiación de AbbVie.



¿EN QUÉ FASE SE ENCUENTRA EL PROYECTO CARMA Y CUÁLES SON SUS PRÓXIMOS PASOS?

El pasado mes de diciembre finalizó la visita de los 7,5 años. En el momento actual estamos en la fase de monitorización y control de calidad de los datos, y empezamos a ver el final del proyecto, ya que tan solo queda la última visita programada a los 10 años.



No hay estudios prospectivos con un seguimiento a tan largo plazo con una cohorte de sujetos tan amplia de casi 3.000 pacientes”

¿PODRÍA HACER UN RESUMEN DE ALGUNAS DE LAS CONCLUSIONES EXTRAÍDAS DE LAS VISITAS DE SEGUIMIENTO?

Los datos que tenemos a 5 años, que se publicarán a corto plazo, apuntan a que los pacientes con espondilitis anquilosante tienen más riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares que los controles, y que los factores asociados a un mayor riesgo cardiovascular son los clásicos, que ya conocíamos, como la edad, el sexo y la hipertensión. Además, una mayor duración de la enfermedad también se asocia a mayor riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular.

¿SE HA OBSERVADO ALGÚN CAMBIO SIGNIFICATIVO RESPECTO A LAS VISITAS DE SEGUIMIENTO ANTERIORES?

No, los datos obtenidos a los 5 años son consistentes con los arrojados en la visita de los 2,5 años. Veremos cuando analicemos los resultados de la tercera visita de seguimiento, que coincide con los 7,5 años, por si hubiera algún cambio de tendencia.

LLEGADO CASI AL FINAL DE ESTE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN, ¿DESTACARÍA ALGUNA CUESTIÓN?

Este proyecto está aportando información muy relevante para el manejo y la gestión de la enfermedad de los pacientes con enfermedades infla-

matorias reumáticas crónicas. Hasta el momento actual, no hay estudios prospectivos con un seguimiento a tan largo plazo con una cohorte de sujetos tan amplia de casi 3.000 pacientes. El equipo investigador quiere destacar y agradecer el enorme esfuerzo que han hecho los investigadores de los 67 centros participantes, ya que este tipo de estudio es doblemente complejo por el riesgo que suponen las pérdidas de seguimiento, punto clave para que la validez del mismo se haya garantizado.

LO QUE QUIERA AÑADIR...

Nos queda la fase más ilusionante que es terminar e incrementar las aportaciones científicas, para lo que contaremos con todos los colaboradores del proyecto. De hecho, en los últimos 3 trabajos y resúmenes enviados al Congreso Nacional de la SER y al EULAR este año se ha incluido por, segunda ronda, al menos a un colaborador por centro y esto subirá en las próximas publicaciones.

Aprovechamos para pedir a los investigadores un último esfuerzo para minimizar las pérdidas de la visita de 10 años, la última que queda, y agradecer el enorme trabajo que están haciendo para que este proyecto SER sea un referente nacional e internacional en el manejo cardiovascular de los pacientes con enfermedades reumatológicas inflamatorias crónicas.

Biobadaser se sigue actualizando



Participantes en la reunión de Biobadaser en Málaga

Una treintena de investigadores de toda España que participan en el estudio Biobadaser se reunieron en Málaga con el objetivo de actualizar el estado de dicha investigación, mostrar la situación de la misma y presentar posibles proyectos futuros relacionados con el registro. En total, Biobadaser cuenta en estos momentos con más de 6.500 pacientes en seguimiento activo.

Esta investigación es uno de los mayores registros de fármacos biológicos y pequeñas moléculas con diana identificable de toda Europa. En esta reunión también se presentaron las publicaciones del proyecto en los dos últimos años y se animó a los investigadores a aprovechar el potencial de la base de datos para seguir publicando trabajos relacionados con el estudio.

Tribuna rotante



Carolina Merino Argumániz
R4 Hospital Universitario
Puerta de Hierro, Majadahonda
Rotación en la Unidad de Investigación:
enero y febrero de 2020.

La SER, en su compromiso con la formación continuada de los reumatólogos españoles, ofrece la posibilidad de realizar rotaciones en la Unidad de Investigación. La rotación puede ser solicitada por cualquier socio, residente o adjunto. Los residentes pueden solicitar una estancia como rotación externa que forme parte del programa docente de la formación médica especializada.

Normalmente cuando llegas a R3 alguien, generalmente tu tutor o algún residente mayor te pregunta "dónde vas a realizar tu rotación externa", ese periodo de privilegio generalmente durante R4, en el que se nos permite elegir el lugar y el contenido de lo que vamos a aprender durante dos meses. Como digo, el momento es complicado, ya que a uno le apetecería "saber más de todo" y puede pensar que le harían falta muchas rotaciones externas para poder aprender en profundidad todo aque-

llo que necesitará saber para ejercer su profesión. ¿Qué determina en ese momento elegir una cosa u otra? Generalmente intentamos buscar aquello que nos vaya a ser más útil para nuestro futuro (que de R4 ya es inminente) desempeño profesional como adjuntos.

Mi tutora me habló de las rotaciones en la Unidad de Investigación de la SER. Poco sabía yo entonces de lo que se hacía en la Unidad, de la labor que desarrolla cada uno de profesionales a los que la mayoría de residentes y reumatólogos adjuntos no ponen cara, ni nombre ni apellido, pero que nos permite disponer de información científica actualizada en todos los campos de la Reumatología mediante la gestión de una amplia biblioteca y la elaboración de guías y documentos de recomendaciones, a la vez que impulsa y hace posibles los numerosos proyectos de investigación que se llevan a cabo en la Reumatología española, y que sin duda la hacen una de las especialidades más prolíficas en el panorama de salud español. Como digo, poco sabía yo, pero me bastó cruzar algunas palabras con rotantes previos y curiosear en la página web todos los proyectos de investigación en marcha para darme cuenta que era una buena oportunidad de aprender. Y no me equivoqué.

Desde el primer día todos los profesionales que forman la Unidad de Investigación me integraron como un compañero más y me ofrecieron varias opciones de trabajo que iban a constituir el hilo conductor de mi rotación con el que tejer nuevos conocimientos. Cada uno de los compañeros me explicó en qué consistía su labor y me dieron formación al respecto: búsqueda bibliográfica avanzada, monitorización de ensayos clínicos, medicina basada en la evidencia, estadística y gestión de estudios de investigación. Una de las propuestas de trabajo que me ofrecieron fue participar en la elaboración de un documento de recomendaciones. Me pareció muy interesante conocer

paso a paso cómo se gesta la información que posteriormente nos sirve de referencia en la práctica clínica diaria. También me instruyeron en la búsqueda bibliográfica para la realización de revisiones narrativas, sistemáticas o escritura de otros artículos. Aunque la asesoría al socio se puede hacer vía telemática por la página web, es una buena opción desarrollar durante una rotación en la Unidad alguno de todos esos trabajos que uno se ha propuesto escribir y publicar, y en estos años no ha sabido muy bien ni cómo ni cuándo. También me explicaron en la Unidad que algunos adjuntos eligen rotar allí durante unos meses para poner en marcha los grandes proyectos de investigación que hoy desarrolla la SER; sin duda, el trabajo mano a mano con metodólogos, estadísticos y gestores es necesario o al menos muy recomendable para diseñar correctamente un buen estudio de investigación.

A lo mejor algún lector se puede preguntar si realmente merece la pena invertir 2 meses de la residencia en una estancia en la Unidad, si no sabemos si en un futuro vamos a poder dedicarnos a la investigación. Pues bien, retomo en este caso las palabras de una de mis adjuntas y rotante previa en la Unidad al afirmar que “el paso por la Unidad de Investigación de la SER me ha hecho mejor médico”. El entrenamiento en búsqueda bibliográfica, lectura crítica de artículos, elaboración de recomendaciones y análisis de datos biomédicos es fundamental en nuestro desarrollo académico, pero sobre todo en nuestra práctica clínica; nos ayuda a seleccionar “lo que nos vale” dentro de ese océano de información que llega cada día a nuestras manos. Y lo más importante es que sólo siendo capaces de gestionar el conocimiento válido vamos a poder ofrecerle la mejor atención posible a nuestros pacientes.

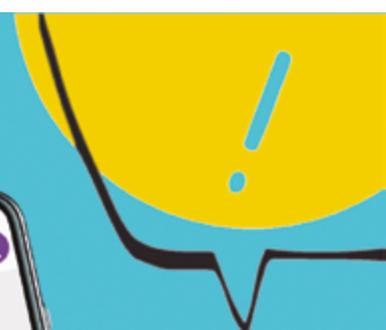
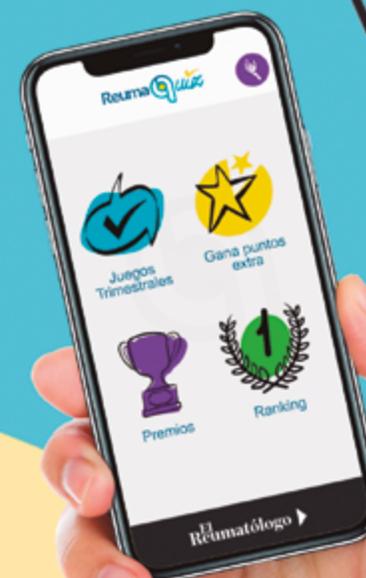
“

El paso por la Unidad de Investigación de la SER me ha hecho mejor médico”

DESCARGA NUESTRA APP
y podrás Ganar

Vuelo, alojamiento e inscripción al
Congreso del American College
of Rheumatology de 2021

ReumaQuiz



Llevamos la Reumatología y los hábitos de vida saludables a los colegios

Participamos en la III edición del Programa Educativo en salud **CuídatePlus**.



El Dr. Diego Benavent, del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de La Paz, durante el taller con alumnos de primaria de la Comunidad de Madrid.

“
Los alumnos se mostraron muy interesados en conocer a qué se dedican los reumatólogos”

Un año más desde la Sociedad Española de Reumatología (SER) nos hemos implicado en el III Programa Educativo en salud **CuídatePlus** dirigido a alumnos de 5º y 6º de Primaria de los centros educativos públicos y privados concertados de Madrid, ya que consideramos que es clave informar y formar a los niños en la etapa escolar para que adquieran hábitos de vida saludables y los puedan incorporar en su vida diaria.

En esta ocasión, ha sido el Dr. Diego Benavent, del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario La Paz (Madrid), el encargado de acercar la especialidad de la Reumatología a los alumnos y explicarles la importancia de tener una alimentación equilibrada, realizar ejercicio físico y no fumar, entre otros aspectos, para mejorar la salud.

El taller comenzó contextualizando la Reumatología dentro del ámbito médico y explicando a los niños a qué se dedican los reumatólogos. Se detallaron algunas de las enfermedades reumáticas más comunes (artrosis y osteoporosis) y otras, menos comunes como el lupus eritematoso sistémico. En este sentido, se hizo mención a personas famosas que han sufrido alguna enfermedad reumática como Selena Gómez, Renoir o Dan Reynolds, entre otros.

También se dieron algunos consejos prácticos para evitar el dolor de espalda y sobre todo se hizo hincapié en la importancia de hacer deporte como medida preventiva, intentar alimentarse de forma “saludable evitando la bollería, y “no dedicar tanto tiempo a jugar con las consolas”.

La charla fue muy participativa y los alumnos se mostraron muy interesados con la misma, por lo que seguiremos apostando por llevar a cabo nuevos talleres en el marco de esta iniciativa que busca inculcar la prevención, la educación en salud y la vida saludable en la infancia.

Por otra parte y en esta misma línea, la Dra. Beatriz Joven, del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, también impartió -por iniciativa propia- dicha charla en el Colegio Público Ciudad de Roma a alumnos de 4º de primaria. Esta jornada también tuvo un gran éxito y los alumnos se mostraron muy curiosos.

La Asociación Española de Esclerodermia, en su 25 aniversario, reconoce la labor de la SER

Esta asociación que lleva trabajando un cuarto de siglo con y para los pacientes de esclerodermia también ha reconocido el trabajo de la Dra. Patricia Carreira.



Todas las personas que recibieron los reconocimientos entregados por la Asociación Española de Esclerodermia en su 25 aniversario.

“

Se estima que la esclerodermia afecta a 3 de cada 10.000 personas, por lo que se considera una patología rara”

La Asociación Española de Esclerodermia (AEE) ha celebrado su 25 aniversario con un acto institucional en el que se ha reconocido la labor y el apoyo recibido por parte de diversas entidades, asociaciones y profesionales, que les han ayudado durante su andadura. En este sentido,

la Sociedad Española de Reumatología (SER) ha sido una de las organizaciones distinguidas por el trabajo, impulso y apoyo que ha mostrado con la AEE desde sus orígenes. Este reconocimiento ha sido recogido por la Dra. Patricia Carreira, reumatóloga del Hospital Universitario Doce de Octubre

de Madrid, que también fue homenajeada, a título personal, por su incondicional compromiso con los pacientes con esclerodermia.

El acto también contó con la intervención del alcalde de Las Rozas, José de la Uz, municipio madrileño donde se

gestó hace 25 años el inicio de esta asociación científica con gran esfuerzo de su fundadora, Malena Garrido.

Desde su creación, la AEE no ha dejado de trabajar en distintas áreas para conseguir su objetivo principal: la mejora de la calidad de vida de los afectados.

Si no has podido acudir al I Simposio de Artrosis y Osteoporosis, ¡te lo contamos!

Este encuentro formativo se ha celebrado en A Coruña del 28 al 29 de febrero.



De izqda. a drcha: Dr. Carlos García, presidente de la Sociedad Galega de Reumatología; Dra. Montserrat Romera, responsable de la Comisión de Comunicación de la SER; Dr. Juan J. Gómez-Reino, presidente de la SER; y Dr. Francisco Blanco, presidente del Comité Organizador Local del Simposio; durante la rueda de prensa.

Más de 250 especialistas han acudido al I Simposio de Artrosis y Osteoporosis organizado por la Sociedad Española de Reumatología. Un encuentro en el que se han tratado temas diversos sobre ambas patologías, que incluyeron las últimas novedades clínicas publicadas en artrosis y osteoporosis, así como, sobre el manejo de estos pacientes.

La conferencia magistral versó sobre un tema transversal, la senescencia celular. Un área de investigación que está permitiendo avanzar en el conocimiento de cómo se producen estas enfermedades y también de cómo se pueden tratar mejor.

Por otra parte, en el marco de la celebración de este Simposio, los días 28 y 29 de febrero de 12 a 20h, con la colaboración de reumatólogos locales y de la Liga Reumatológica Gallega, se ha llevado a cabo REUMASALUD en el Centro Comercial 4 Caminos.

MESA I. LA PERSPECTIVA TERAPÉUTICA DE LA ARTROSIS DESDE SU FISIOPATOLOGÍA

El Dr. Santos Catañeda, del Hospital de la Princesa de Madrid, durante su intervención puso de manifiesto la clara relación que existe entre el hueso subcondral y el cartílago articular en la iniciación y progresión de la artrosis. Así como, la importancia de la expresión de citocinas y factores de crecimiento de los condrocitos del cartílago artrosico. En este sentido, el hueso subcondral podría ser un objetivo clave para el tratamiento de la artrosis.

Por su parte, el Dr. Gabriel Herrero-Beaumont, del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, habló del papel que juega la inmunidad innata en el desarrollo y progresión de la artrosis e hizo una revisión de los aspectos patogénicos, la predisposición genética y los mecanismos inmunológicos innatos centrales.

Por su parte, la Dra. Raquel Largo Carazo, investigadora senior en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, repasó los hallazgos experimentales recientes responsables de la modulación de las células inmunes innatas que podrían influir en el control terapéutico. También habló de los potenciales tratamientos para la prevención y el tratamiento de la artrosis.

MESA II. DIFERENTES ESTRATEGIAS EN EL TRATAMIENTO POR OBJETIVOS

El Dr. Alberto Migliore, del Ospedale San Pietro Fatebenefratelli di Roma y la Dra. Dacia Cerdá Gabaroi, del Hospital Moises Broggi. Sant Joan Despí, Barcelona, abordaron la estrategia T2T que se ha desarrollado como una forma de ayudar al clínico en la toma de decisiones, para establecer el tipo de tratamiento, cuando continuar, discontinuar o cambiar el tratamiento, a un paciente en concreto. Para ello repasaron la evidencia que existe al respecto, incidiendo en los puntos fuertes de dicha estrategia y las limitaciones de la misma.

MESA III. FORO DEBATE

En este foro de debate la Dra. Pilar Aguado, del Hospital Universitario la Paz, abordó cuál debería ser la duración del tratamiento antirresortivo y el riesgo de efectos adversos. Para ello, analizó la duración ideal del tratamiento antirresortivo con bisfosfonatos, así como, el acoplamiento entre resorción y formación y las consecuencias de la inhibición prolongada de la resorción sobre calidad del hueso y fracturas patológicas u otras complicaciones como osteonecrosis de mandíbula.

A continuación, el Dr. Ramón Mazzuchelli Estéban, del Hospital Universitario Fundación de Alcorcón, habló sobre la interrupción del tratamiento antirresortivo. Para ellos, analizó las consecuencias de la inhibición reversible de la resorción ósea con denosumab, el posible efecto rebote de su suspensión, las consecuencias clínicas de ésta y cuál sería la mejor estrategia para evitarlas.

Por último, la Dra. Pilar Peris Bernal, del Hospital Clínic de Barcelona, abordó el tema del varón con osteoporosis, exponiendo las peculiaridades del tratamiento de la osteoporosis en varones y cuál es la mejor estrategia terapéutica.

MESA IV. FENOTIPOS DE LA ARTROSIS

Comenzaba la mesa con el Dr. Rodolfo Gómez Vaamonde, del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, hablando sobre síndrome metabólico y artrosis. En este sentido, el especialista hizo hincapié en cómo mejorar el conocimiento de la relación entre obesidad/síndrome metabólico y artrosis, profundizando en los mecanismos moleculares de esta asociación y definiendo las características clínicas específicas de la artrosis metabólica. Así mismo, también abordó las implicaciones terapéuticas de esta asociación.

Por su parte, el Dr. José Ignacio Rego Pérez, del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, definió la artrosis rápidamente progresiva y habló sobre los mecanismos moleculares subyacentes, así como sobre las características clínicas, el diagnóstico diferencial y el tratamiento de dicha patología.

El Dr. Francisco J. Blanco García, del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, insistió en la definición de fenotipos y endotipos de artrosis, haciendo un análisis sobre el desarrollo conceptual y la clasificación clínica, además de la aplicabilidad a la práctica clínica.

MESA V. TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

La Dra. Martine Cohen-Solal, del Hôpital Lariboisière, University Paris-Diderot, realizó un interesante análisis en el que expuso los retos que plantea la terapia secuencial y en qué pacientes estaría indicado.

Por su parte, el Dr. Javier del Pino Montes, del Hospital Clínico Universitario de Salamanca, hizo un repaso sobre los fármacos anabólicos y la situación en la que nos encontramos en cuanto a eficacia y seguridad de los nuevos (abaloparatida y romosozumab), así como las diferencias que presentan en los mecanismos de acción y las ventajas y desventajas de su uso.

Finalizaba la mesa, la Dra. Nuria Guañabens Gay, del Hospital Clínic de Barcelona, hablando sobre nuevas pautas en bifosfonatos y su eficacia. Entre otros asuntos, la doctora abordó las alternativas a la administración anual de ácido zoledrónico 5 mg, la selección de las pacientes en las que se podrían aplicar estas nuevas pautas terapéuticas, y cómo conocer los efectos extra-esqueléticos de la administración de ácido zoledrónico en mujeres posmenopáusicas con osteopenia.



Algunos de los reumatólogos del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, que participaron en Reumasalud.

MESA VI. OSTEOPOROSIS

Abría la mesa el Dr. Jorge Cannata Andía, del Hospital Central de Asturias, hablando sobre fragilidad ósea y enfermedad renal y aportando conocimientos muy interesantes sobre el abordaje terapéutico más adecuado de estos pacientes.

La Dra. Carmen Gómez Vaquero, del Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, abordó el asunto de la osteoporosis inducida por fármacos no glucocorticoides, incidiendo en los fármacos que pueden inducir patología metabólica ósea, además de los glucocorticoides, y profundizando en los mecanismos implicados.

El análisis de imagen en calidad ósea y fragilidad corrió a cargo del Dr. Luis del Río Barquero, de CETIR Grupo Médico.

MESA VII. MESA TRANSVERSAL

La Dra. Natividad Oreiro Villar, del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, habló sobre la artrosis de manos, prestando especial atención a incidencia, factores de riesgo y características de la artrosis de manos. Pero sin olvidar, factores sociodemográficos y otros, como factores metabólicos, que pueden influenciar en su patogénesis, para finalizar con algunas recomendaciones en el manejo de la artrosis de manos, tanto farmacológicas y no farmacológicas.

El Dr. Jordi Monfort Faure, del Hospital del Mar, Barcelona, abordó el tema del manejo del edema óseo, esclareciendo qué significado tiene el hallazgo de edema óseo, cómo es su evolución y repercusión en la clínica, y explicando el manejo de la situación como forma de prevención o tratamiento.

Para finalizar la mesa, el Dr. Enrique Casado Burgos, del hospital Universitario Parc Tauli de Sabadell, expuso la relación entre hueso y arterioesclerosis. Entre otros asuntos, habló sobre las medidas de prevención.

MESA VIII. LO MEJOR DEL AÑO

Para finalizar este Simposio, los Dres. Cristóbal Orellana Garrido, del Hospital Universitario Parc Tauli de Sabadell, y Dr. Antonio Naranjo Hernández, del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, hablaron sobre las novedades clínicas publicadas en artrosis y osteoporosis, respectivamente.

Seguimos con la campaña 'Por tus huesos ponte en forma'

Este año continuamos con la colaboración con los centros de gimnasios Metropolitan para dar visibilidad a la importancia de realizar ejercicio físico de forma habitual para prevenir las enfermedades reumáticas y mejorar la calidad de vida de los pacientes ya diagnosticados.

En este sentido hemos impartido talleres sobre osteoporosis, artrosis y dolor lumbar, para los socios de Metropolitan en Barcelona y Madrid. Esta actividad ha sido posible gracias a la colaboración de

reumatólogos y rehabilitadores. En Barcelona, los encargados de dar las charlas fueron la Dra. Montserrat Romera, reumatóloga del Hospital Universitario de Bellvitge, y el Dr. Ángel Sánchez, médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación. Y, en Madrid, la Dra. Cristina Macía, reumatóloga del Hospital Severo Ochoa de Leganés, y el Dr. Mariano Flórez, rehabilitador del Hospital Fundación Alcorcón.

Estos talleres se realizarán también en Sevilla, Bilbao y Zaragoza.



Los Dres. Montserrat Romera y Ángel Sánchez, y los Dres. Cristina Macía y Mariano Flórez, con personal de Metropolitan en las jornadas de Barcelona y Madrid, respectivamente.

Premio FER de Comunicación 2019



El presidente de la SER, Dr. Juan J. Gómez-Reino, junto con la periodista Aurora Muñoz, durante la entrega del Premio FER de Comunicación 2019.

En el marco del Simposio de Osteoporosis y Artrosis, celebrado en A Coruña, también se hizo entrega del Premio FER de Comunicación 2019 que va dirigido a periodistas y medios de comunicación que hayan contribuido a dar visibilidad a la Reumatología y a las enfermedades reumáticas.

En esta edición, se entregó este galardón a Aurora Muñoz Lara por el reportaje titulado "La larga espera hasta en embarazo de las mujeres con enfermedades autoinmunes", publicado en el diario digital Público.

Aurora ha desarrollado su trayectoria periodística en medios como Público (donde trabaja actualmente) El País o Diario de Cádiz. Se define como "una rastreadora, enamorada del reportaje como género y de las historias que encierran los temas sociales".

Gracias a todos los profesionales de la salud

Por vuestro compromiso
incansable. Por vuestro
esfuerzo y valentía.
Por cuidarnos y darnos
esperanza. **Gracias.**

Sois nuestro orgullo y
nuestra fuerza.

Juntos, saldremos adelante.

#YoMeQuedoEnCasa

#EsteVirusLoParamosUnidos

#Covid19

Personas.

Pasión.

Posibilidades.

abbvie