

150 años



SEMANAS MÉDICAS HOSPITAL MACIEL 2023-2024

**Unidad Académica Médica “1”
Unidad Académica Médica “3”**

**FACULTAD DE MEDICINA
UDELAR
Hospital Maciel**

**Prof. Dr. Jorge Facal
Prof. Dra. Verónica Torres**

**PATOLOGIA OCULAR: LA MIRADA DEL INTERNISTA
GLOMERULOPATIAS. ACTUALIZACION
EL PULMON DESAFIA LA MEDICINA INTERNA**

PATOLOGIA OCULAR EN MEDICINA INTERNA

UNIDAD ACADÉMICA MÉDICA “3”
FACULTAD DE MEDICINA
UDELAR

Coordinadores:

Profesora Dra. Verónica Torres Esteche

Prof. Adjunto Dr. Franco Peverelli

Temario:

- Uveítis
- Síndrome seco: una mirada integral
- Patología retineal

UVEÍTIS

Antonella Díaz¹ / Natalia Apud¹ / Jimena Ramón² /
Lorena Suárez³ / Pilar Garino⁴ / Mariana Díaz⁴

1-Residente Medicina Interna. Unidad Académica Médica 3

2-Residente Medicina Interna. COSEM

3- Postgrado Medicina Interna. Unidad Académica Médica 3

4-Asistente Clínica Médica. Unidad Académica Médica 3

¿Qué es la uveítis y cuál es su relevancia?

La úvea es una capa ricamente vascular, formada por el iris, la coroides y el cuerpo ciliar situada entre la esclera y la retina del globo ocular. Se denomina uveítis a la inflamación de esta capa, independientemente del sector que se encuentre afectado. ⁽¹⁾

Es una patología frecuente, con consecuencias potencialmente devastadoras en la calidad de vida de quienes la padecen, siendo responsable de entre un 10 a 15% de los casos de ceguera en adultos. ^(2,3)

Conforman un grupo muy heterogéneo de entidades clínicas pudiendo corresponder a un proceso limitado al ojo o a la manifestación de una enfermedad sistémica, tanto durante el curso evolutivo de la misma o incluso ser su primera manifestación. ⁽³⁾

Constituyen un verdadero reto diagnóstico para el internista, siendo crucial el abordaje multidisciplinario para lograr un correcto diagnóstico e inicio precoz de medidas terapéuticas de manera integral e individualizada. ⁽⁴⁾

¿Cómo se clasifican las uveítis?

Las uveítis se pueden clasificar según su sector afectado (clasificación anatómica) y según su evolución, teniendo ambas importantes implicancias diagnósticas y terapéuticas. ⁽²⁾

a) Clasificación anatómica de las uveítis: según localización de inflamación. ⁽³⁾ (tabla 1 y figura 1)

Tabla 1. Clasificación anatómica de uveítis

Denominación	Sector Afectado	Frecuencia
Uveítis Anterior	Iris y/o cuerpo ciliar	60%
Uveítis Intermedia	Cuerpo vítreo	5-13%
Uveítis Posterior	Coroides y/o cuerpo vítreo/ porción posterior de cuerpo vítreo	15%
Panuveítis	Todos los componentes de la úvea	20%

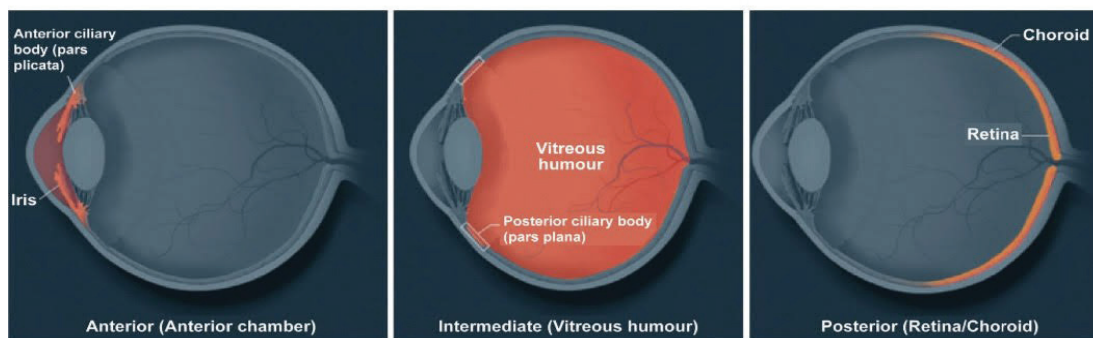


Figura 1. Clasificación anatómica de la uveítis: anterior, intermedia y posterior.

Fuente: J.T. Rosenbaum et al. New observations and emerging ideas in diagnosis and management of non-infectious uveitis: A review. Seminars in Arthritis and Rheumatism 2019.

b) Clasificación según duración: Tabla 2 ⁽³⁾

Tabla 2. Clasificación según duración.

Denominación	Duración
Limitada	≤ 3 meses
Persistente	> 3 meses

Clasificación según su curso: Tabla 3

Tabla 3. Clasificación según el curso. ⁽⁶⁾

Denominación	Curso
Uveítis aguda	Inicio brusco y duración menor a 12 semanas
Uveítis crónica	Persisten de forma prolongada durante meses o años sin tratamiento adecuado
Uveítis recidivante	Períodos de inactividad durante al menos 3 meses, con posterior recurrencia

¿Cuándo se debe sospechar una uveítis?

La clínica es muy heterogénea y depende de la localización anatómica de la inflamación. ⁽²⁾

La uveítis anterior suele causar un cuadro agudo, caracterizado por dolor ocular, fotofobia y visión borrosa. Al examen físico suele hallarse hiperemia conjuntival superficial y profunda. La córnea puede aparecer deslustrada, con depósitos puntiformes (precipitados queráticos) de diferente número y tamaño que dependen del grado de inflamación. Puede acompañarse de pérdida de transparencia del humor acuoso. ^(2,3,5)

La uveítis posterior suele ser indolora y cursa con grado variable de afectación de la agudeza visual que depende de la severidad del compromiso de la retina y el vítreo. Al examen oftalmológico pueden aparecer placas blanquecinas como manifestación de lesiones coroides. El edema macular, la neovascularización y el desprendimiento de retina están dentro de sus complicaciones. ⁽²⁾

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

Para establecer el diagnóstico de uveítis, se requiere de examen con lámpara de hendidura y fondo de ojo con dilatación realizado por un especialista en oftalmología. Para la valoración de la retina y coroides puede ser útil la tomografía de coherencia óptica. ⁽³⁾

En pacientes con uveítis anterior, se observan leucocitos en la cámara anterior del ojo al examen con lámpara de hendidura. Mientras que las uveítis intermedia o posterior se diagnostican mediante la visualización directa de inflamación coriorretiniana activa y/o detección de leucocitos en el humor vítreo. En la panuveítis se detectan simultáneamente inflamación en cámara anterior, vítreo retina y coroides mediante lámpara de hendidura. ^(2,3)

¿Cuáles son las etiologías subyacentes de la uveítis?

Existen dos grandes grupos etiológicos de las uveítis: las de causas infecciosas y las de causas no infecciosas. ⁽¹⁾

Las uveítis infecciosas se pueden desencadenar por diversos mecanismos, siendo el más frecuente el ingreso del microorganismo por vía hematógena a la uvea, otros mecanismos incluyen procesos mediados por el sistema inmune como respuesta a la infección y en menor medida a la siembra directa por heridas traumáticas. ⁽³⁾

Diversos agentes tales como bacterias, hongos, virus y parásitos pueden causar uveítis, variando su incidencia según el área geográfica, la edad y el estado inmunitario del paciente. ^(1,3)

Toxoplasma gondii es el agente causal más común de uveítis posteriores en todas las edades. Otros parásitos menos frecuentes que provocan uveítis son *Toxocara canis* y *Toxocara cati*. *Mycobacterium tuberculosis* puede ser causa de panuveítis.

El *Treponema pallidum*, agente causal de la sífilis, puede provocar múltiples lesiones oculares, incluyendo uveítis anteriores, retinitis, coriorretinopatía vasculitis retiniana, granulomas coroideos y vitritis. Otras bacterias causantes de uveítis menos frecuentes son: *M. leprae*, *Borrelia*, *Bartonella*, y *T. whipplei*. En cuanto a los virus, las infecciones por agentes de la familia herpesvirus en general cursan con uveítis anterior aisladas y recurrentes. El Citomegalovirus cobra relevancia como agente causal en pacientes con infección por VIH. (Figura 2) ^(1,3)

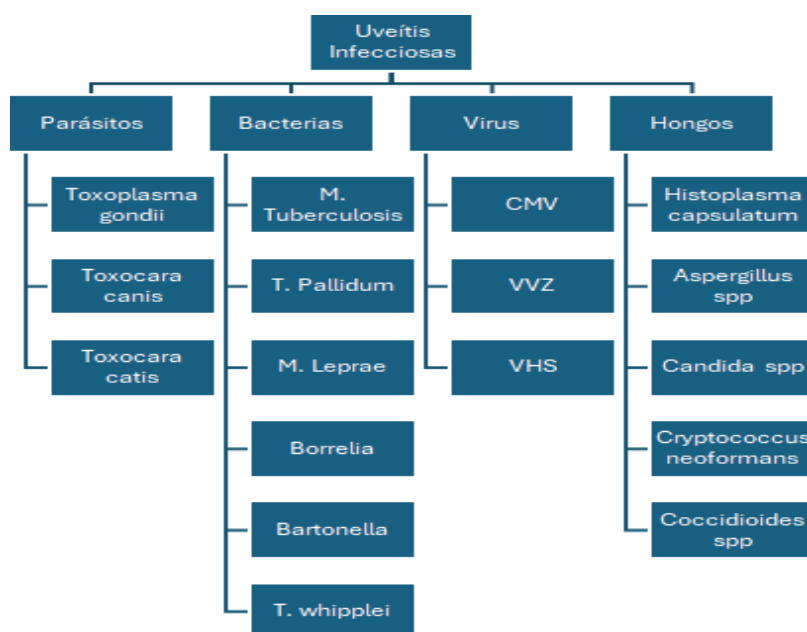


Figura 2. Microorganismos causantes de uveítis infecciosa. Adaptado ^(1,2,3)

Las uveítis no infecciosas son entidades mediadas por el sistema inmune sin un agente microbiológico desencadenante y se clasifican según si asocian o no manifestaciones extraoculares. ^(2,3,4)

Las uveítis primarias o idiopáticas, pueden ser entidades definidas o formas clínicas no específicas.

Dentro de las uveítis secundarias, se destaca por su relevancia epidemiológica y clínica, la enfermedad de Behcet; que asocia más frecuentemente uveítis anterior unilateral aguda, pudiendo ser la manifestación inicial de la enfermedad o presentarse a forma de panuveítis crónica recidivante. ^(2, 3) (Figura 3).

Otras entidades relevantes son: las espondiloartropatías (uveítis asociadas a HLA-B27), vasculitis ANCA, Sarcoidosis, LES, Artritis idiopática juvenil, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple y nefritis tubulointersticial. ^(2, 3) (Figura 3).

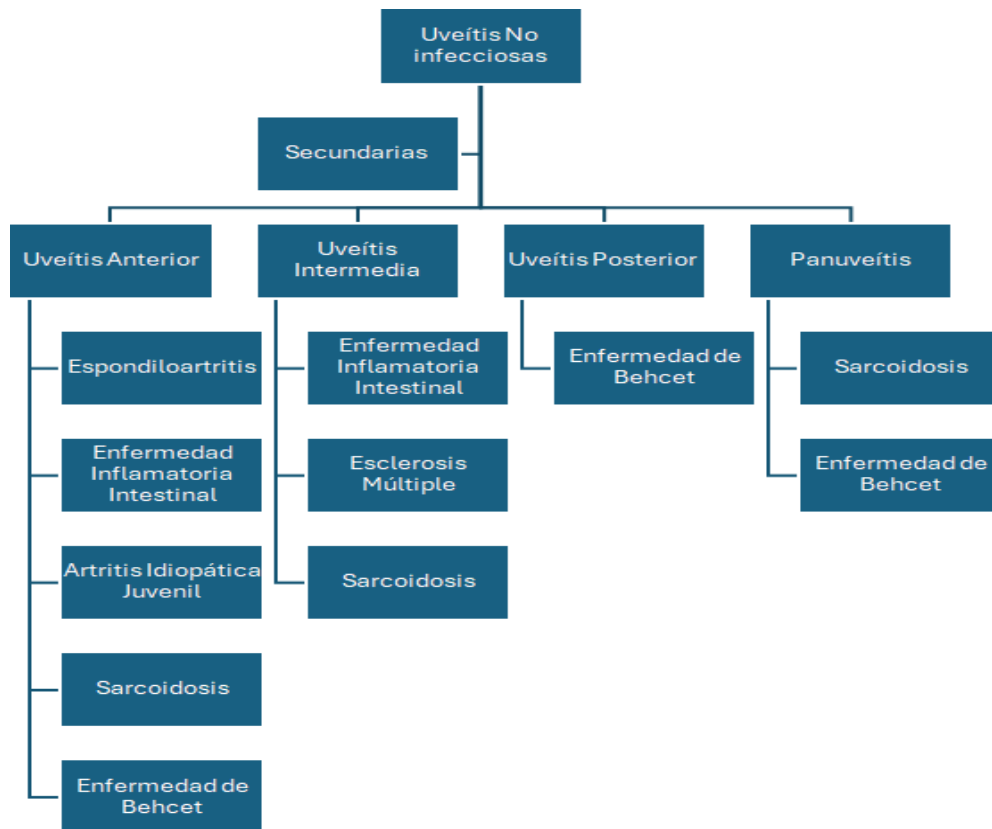


Figura 3. Etiologías de las uveítis no infecciosas según su localización. Adaptado ^(2,3)

¿Qué estudios solicitaría en su abordaje?

Una correcta anamnesis, examen físico completo y evaluación oftalmológica serán determinantes para establecer el diagnóstico etiológico. Interesará establecer si se trata de un proceso crónico o recurrente, si es uni o bilateral, la topografía de la uveítis y la presencia de manifestaciones extraoculares. ^(3,4)

No está indicado de rutina solicitar pruebas serológicas autoinmunes, las cuáles se realizan de manera escalonada guiadas por la sospecha clínica. ^(3,4)

Como se mencionó previamente, dentro de los agentes infecciosos más relevantes se encuentran M. tuberculosis, T. pallidum y T. gondii, los cuáles será necesario descartar. (Tabla 4).

Tabla 4. Agentes infecciosos.

M. tuberculosis	T. pallidum	T. gondii
Radiografía de tórax PPD Baciloscopías (según sospecha) GeneXpert (según sospecha)	Pruebas no treponémicas (RPR o VDRL) Confirmación con pruebas treponémicas de acuerdo a resultado	Serologías IgG e IgM en coriorretinitis

¿Cuál es el tratamiento de las uveítis?

El tratamiento será guiado por un equipo multidisciplinario, de acuerdo a la etiología, la extensión de la uveítis, el tiempo de evolución y la gravedad del cuadro. ^(2,3)

En las uveítis causadas por agentes infecciosos, se ajustará la terapéutica correspondiente de acuerdo al microorganismo identificado. ^(2,3)

En las uveítis no infecciosas secundaria a enfermedades inflamatorias, la primera opción son los corticoides tópicos, principalmente para uveítis anteriores agudas. En el caso de no responder al

tratamiento tópico se debe indicar corticoides sistémicos a una dosis de 1mg/kg/día, durante un mes con posterior descenso progresivo. ^(2,4,6)

Frente a la no respuesta al tratamiento con corticoides se deben utilizar inmunosupresores como la ciclosporina o el tacrolimus. La ciclosporina está indicada para las uveítis secundarias a enfermedad de Behcet, para la coroiditis o la panuveítis idiopática. El tacrolimus se puede utilizar también en uveítis secundaria a enfermedad de Behcet y en las uveítis posteriores con ausencia de respuesta a las ciclosporinas. ^(2,3,6)

Otros inmunosupresores como el metotrexate, la azatioprina y el micofenolato de mofetilo pueden ser útiles en uveítis refractarias. En el último escalón se encuentran los agentes biológicos como los anti-TNF (Infliximab, Adalimumab). Estos se utilizan en el tratamiento de aquellas uveítis resistentes a glucocorticoides, azatioprina o ciclosporina, o frente a la presencia de vasculitis retiniana o de vitritis. ^(2,6) Adalimumab supuso un gran avance en el tratamiento de las uveítis no infecciosas refractarias a otros tratamientos, tal como lo demostraron Jaffe et al en su estudio doble ciego, donde el grupo que recibió Adalimumab tuvo menor fracaso terapéutico en comparación al que recibió placebo. ⁽⁷⁾ (Tabla 5).

Tabla 5. Fármacos inmunosupresores para el tratamiento de la uveítis. Fuente: Uveitis for the non-ophthalmologist BMJ 2021

Farmacos inmunosupresores para la uveítis				
Clase	Nombre Genérico	Nombre comercial	Dosis inicial sugerida	Dosis máxima
Antimetabolitos	Azatioprina, metotrexate micofenolato	Imuran, heumatex, etc Cellcept	2mg/kg/día	3mg/kg/día
			15 mg/semana	25 mg/semanal
Inhibidores de calcineurina	Ciclosporina, tacrolimus	Noeral,etc Prograf	1g 2 veces día	1,5 g 2 veces día
			2 mg/kg 2 veces día	2 mg/kg 2 veces día
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida, clorambucilo	Cytoxan, Leukeran	1 mg 2 veces día	3 mg 2 veces día
			2 mg/kg/día	250 mg/día
Biologicos	Adalimumab, infliximab	Humira, Remicade, etc.	0,1 mg/kg/día	0,2 mg/kg/día
			40 mg/2 semanas*	40 mg/semanas
			5 mg/kg/4 semanas*	10 mg/kg/4 semanas*

*Después de dosis carga

Bibliografía

1. Tsiroko T, Dastiridou A, Symeonidis C, et al. A Focus on the Epidemiology of Uveitis. Ocular Immunology and Inflammation [Internet]. 2018 [citado en 19 de septiembre de 2023]; 26(1):2-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/09273948.2016.1196713>
2. Rosenbaum JT, Bodaghi B, Couto C, et al. New observations and emerging ideas in diagnosis and management of non-infectious uveitis: A review. Semin Arthritis Rheum [Internet]. 2019;49(3):438-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.06.004>.
3. Hernandez C, Bautista Salinas LM, Cabrera R. Uveítis: Un reto para el internista. Anales de Medicina Interna. 2008; 25:141-8.
4. Burkholder BM, Jabs DA. Uveitis for the non-ophthalmologist. BMJ. 2021 Feb 3;372:m4979. Disponible en: doi: 10.1136/bmj.m4979.
5. Álvarez-Mon Soto M, Albarrán F, Gorroño B et al. Uveítis: etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento Medicine. 2017;12(28):1645-53.
6. Gamalero L, Simonini G, Ferrara G, Polizzi S, Giani T, Cimaz R. Evidence-Based Treatment for Uveitis. Isr Med Assoc J. 2019 Jul;21(7):475-479. PMID: 31507124.
7. Jaffe G, Dick A, Brézín A, et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. N Engl J Med. 2016 Sep 8;375(10):932-43. doi: 10.1056/NEJMoa1509852.

SÍNDROME SECO: UNA MIRADA INTEGRAL

Micaela Tregarthen¹ / Sofía Carozzi¹ / Agustina Santa Cruz¹ /
Natasha Smiliansky² / Sofía Rostán²

1-Residente de Medicina Interna. Unidad Académica Médica 3

2-Asistente Clínica Médica. Unidad Académica Médica 3

¿Cómo definimos el síndrome de ojo seco?

El síndrome de ojo seco (SOS) es una enfermedad redefinida en 2017 como una patología multifactorial que afecta a las lágrimas y la superficie ocular generando síntomas a nivel ocular (molestia, alteración de la visión). Determina una alta carga económica al sistema de salud e impacto en la calidad de vida del individuo que la padece. ⁽¹⁾

Está caracterizada por una pérdida de la homeostasis de la película lagrimal, donde participan la inestabilidad e hiperosmolaridad de la película lagrimal; la inflamación y daño de la superficie ocular; y anomalías neurosensoriales como agentes etiológicos fundamentales. ⁽²⁾

Patología frecuente, en la mayoría de los casos infradiagnosticada. ⁽³⁾ Se estima que alrededor del 5-50% de la población mundial tiene síndrome de ojo seco. Entre 5% y 50% de los casos presentan sólo síntomas; y entre 8,5 y 30% presentan signos y síntomas. Es más frecuente en mujeres (2:1), su prevalencia aumenta con la edad. ^(2,3,4) Tiene un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes afectados, y un alto impacto económico para la salud.

Otros factores de riesgo que influyen en el síndrome de ojo seco son: cambios hormonales (principalmente debido a la disminución de andrógenos), enfermedades sistémicas como diabetes mellitus, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Sjögren, uso de lentes de contacto, medicamentos sistémicos (antihistamínicos, anticolinérgicos, estrógenos, antagonistas selectivos de la serotonina, amiodarona, ácido nicotínico), medicamentos oculares (fundamentalmente los que tienen conservantes), deficiencias nutricionales (déficit de vitamina A), cirugía oftálmica, ambientes de baja humedad. ^(2,4)

Clásicamente se plantea que el SOS viene determinado por una deficiencia en la función o producción de alguna de las múltiples capas de la película lagrimal. La misma está confirmada por la capa mucosa, la acuosa y la lipídica. (Figura 1).

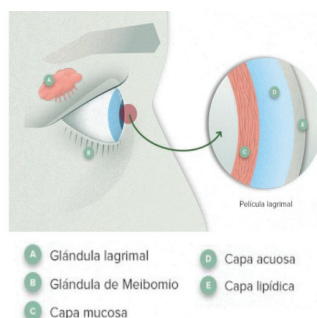


Figura 1. Mecanismo de la enfermedad.

Adaptada de <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/sindrome-de-ojo-seco>

¿Cómo clasificamos al síndrome de ojo seco?

El SOS se puede clasificar según la etiopatogenia del déficit lagrimal en: acuodeficiente, evaporativo y mixto ^(5,6).

El SOS acuodeficiente se genera como consecuencia de trastornos en las glándulas lagrimales por destrucción o disfunción de los acinos glandulares, que conllevan a un descenso en la producción acuosa, hiperosmolaridad lagrimal y de las células epiteliales de la superficie ocular, desencadenando así la cascada de activación proinflamatoria.

El SOS acuodeficiente se asocia frecuentemente a enfermedades autoinmunes e inflamatorias sistémicas; pudiendo subclasificarse en asociado a síndrome de Sjögren y en no asociado a síndrome de Sjögren.

En la deficiencia acuosa relacionada con el síndrome de Sjögren, hay infiltración por células T activadas que destruyen las células acinares y ductales, reduciendo la secreción lagrimal. Esto conduce a la expresión de autoantígenos en la superficie de las células epiteliales (Ro y La).

En la deficiencia acuosa no relacionada con el síndrome de Sjögren, hay disfunción lagrimal en ausencia de manifestaciones sistémicas de enfermedad autoinmune. Algunos ejemplos son: ojo seco relacionado con la edad, generalmente por obstrucción de los conductos. Alacrima congénita, causa rara de ojo seco en jóvenes. Infiltración inflamatoria de la glándula, en sarcoidosis o linfomas. O como manifestación crónica de la enfermedad injerto contra huésped.

El SOS evaporativo obedece a deficiencias en la capa lipídica, que puede deberse a factores intrínsecos o extrínsecos. Los factores intrínsecos: ocurren por disfunción de las glándulas de Meibomio, menos frecuentemente se deben al acné rosácea, dermatitis seborreica o atópica y algunos fármacos como la isotretinoína. Otras causas son disminución del parpadeo, como consecuencia de blefaroplastia, o de ptosis palpebral debido a la exposición de la superficie ocular.

Los factores extrínsecos incluyen el déficit de vitamina A, uso de lentes de contacto, la conjuntivitis alérgica, la edad avanzada, la baja reserva de andrógenos, y la exposición a fármacos sistémicos: antihistamínicos, betabloqueantes, antiespasmódicos, diuréticos y algunos psicotrópicos.

Por último el SOS puede ser de etiología mixta, asociando elementos de acuadeficiencia así como alteraciones de tipo evaporativas. (Figura 2)

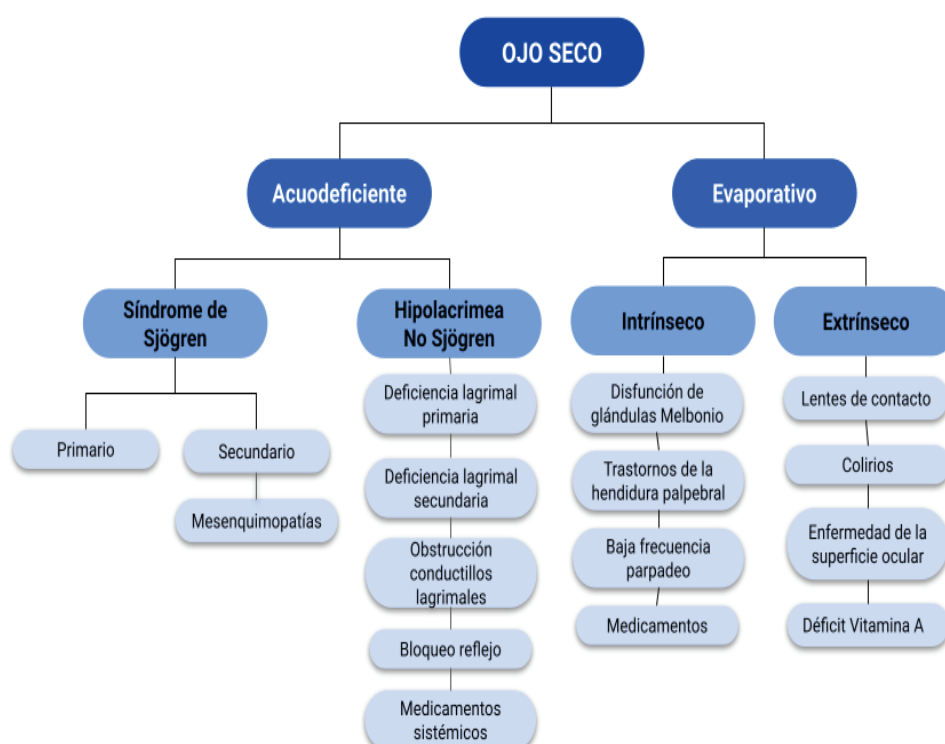


Figura 2. Clasificación del síndrome de ojo seco.

Adaptado de Rev Colomb Reumatol 2022;29(4):310–24

¿Cómo se presenta clínicamente este síndrome y cómo se diagnostica?

La mayoría de los pacientes se presentan con síntomas de irritación ocular crónica, asociados a molestias muy variables que abarcan desde sensación de sequedad, ojo rojos, irritación, sensación arenosa, sensación de cuerpo extraño: hasta dolor, visión borrosa, lagrimeo excesivo paradójico. ⁽⁴⁾

Estos síntomas habitualmente son desencadenados por medicamentos, condiciones de viento, clima frío, ambiente de poca humedad, tiempo prolongado mirando pantallas. ⁽⁴⁾

Es de fundamental importancia la realización de un interrogatorio y examen físico completo para una correcta orientación diagnóstica e inicio de tratamiento. Existen diferentes cuestionarios validados que se pueden utilizar tanto para complementar la evaluación diagnóstica así como para la clasificación y el seguimiento de los pacientes con ojo seco. ⁽⁴⁾

Dentro de los cuestionarios más utilizados encontramos: índice de enfermedad de la superficie ocular (OSDI), cuestionario de ojo seco (DEQ-5), impacto de ojo seco en la vida cotidiana (IDEEL), cuestionario de la evaluación ocular de Salisbury (SEE). ⁽⁴⁾

Existen técnicas que sirven para apoyar el diagnóstico de síndrome seco como la tinción de la superficie ocular, córnea, conjuntiva o margen palpebral con: fluoresceína, rosa de bengala o verde de lisamina. El test de Schirmer, es otra técnica que se usa para evaluar la cantidad de lágrima que produce la glándula lagrimal, y determinar si hay alteración en la cantidad de lágrima producida o calidad de la película lagrimal; pero dado su gran variabilidad, no se debe de usar como único método diagnóstico. Esta técnica es realizada por un oftalmólogo, consiste en una tira de papel de filtro, marca milimétricamente, que se coloca el fondo de saco del párpado inferior, se realiza en ambos ojos a la vez; el paciente debe permanecer con los ojos cerrados por 5 minutos; luego se mide la zona humedecida. Si la marca de humedad supera los 10 mm, la producción de lágrima es correcta; si es inferior a 10 mm, nos indicaría ojo seco. ⁽⁷⁾

Siempre es importante descartar otros diagnósticos diferenciales o condiciones coexistentes como son: conjuntivitis viral, disfunción de las glándulas de Meibomio, alergias oculares, entre otros.

¿Cuándo sospechar que el ojo seco es debido a un síndrome de Sjögren?

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad sistémica, de origen autoinmune, con compromiso fundamentalmente de las glándulas salivales y lagrimales. Puede ser primario (no asociado a otras enfermedades), o secundario (asociado a enfermedades como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide).

El espectro clínico de SS es muy heterogéneo y se clasifica en manifestaciones glandulares (xeroftalmia definida como sequedad ocular, xerostomía entendido como sequedad de la cavidad oral, sequedad nasal, xerosis, sequedad vaginal) y extraglandulares (artralgias, compromiso hematológico, respiratorio, cutáneo, gastrointestinal). ⁽⁵⁾

Se debe de sospechar que nos encontramos ante un síndrome de Sjögren, cuando la xeroftalmia se acompaña de sequedad en otras mucosas, como por ejemplo xerostomía, sequedad vaginal; o cuando existe compromiso extraglandular: astenia, artralgias, polineuropatía, enfermedades pulmonares intersticiales.

La presencia de hipertrofia de glándula lagrimal, hipertrofia parotídea al examen físico, así como el sexo femenino, antecedentes personales de otras enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) o antecedentes familiares de EAS nos pueden apoyar el diagnóstico.

Si sospechamos que nos encontramos ante un síndrome de Sjögren, ¿qué estudios solicitaría?

El diagnóstico de SS se realiza en presencia de características clínicas y de laboratorio compatibles; habiendo descartado otras causas de sequedad ocular u oral.

Los estudios paraclínicos que pueden ser solicitados para el diagnóstico del SS, además de la historia clínica y el examen físico completo son:

- Test de Schirmer y valoración por oftalmología.
- ANA, anti-RO 50/60 y anti-LA.
- Biopsia de glándula salival.
- Sialimetría

El diagnóstico de SS no debe realizarse basándose únicamente en la presencia de anticuerpos contra SSA/Ro y/o SSB/La, ya que estos anticuerpos se pueden encontrar en pacientes con otras enfermedades del tejido conectivo, así como en individuos sanos. ⁽⁵⁾

No existe una única prueba diagnóstica para el SS. Los criterios clasificatorios de la American College of Rheumatology (ACR) para el SS son los que se detallan en la (Figura 3).

Con 4 puntos o más se sugiere diagnóstico de SS. Es importante destacar que habiendo comprobado la presencia de síndrome seco si además el paciente presenta anticuerpos positivos, no se requiere ningún otro estudio para llegar al diagnóstico.

1	Biopsia glandular y/ o labial con ≥ 1 foco de infiltración linfocítica en 4mm ² según Daniel y cols.	3
2	Anticuerpos anti-SS-A/Ro	3
3	Tinción conjuntival y corneal ≥ 5 en escala Whitcher y cols o ≥ 4 en escala Bistervld por lo menos en 1 ojo	1
4	Schirmer ≤ 5 mm pasados 5min al menos 1 ojo	1
5	Secreción salival no estimulada valorada con método de Navazesh y Kumar $\leq 0,1$ ml/min	1

Figura 3. Criterios clasificatorios del síndrome de Sjogren. Adaptado de ACR 2016.

¿Cuál es el tratamiento indicado en los pacientes con síndrome de ojo seco?

El tratamiento está dirigido a mejorar los síntomas; sustituyendo la lágrima natural, aumentando la producción de lágrimas, reduciendo la absorción o reduciendo la inflamación. ⁽⁴⁾

El primer paso es corregir en caso de ser posible, las exposiciones ambientales, laborales, y farmacológicas, que producen o agravan el síndrome de ojo seco.

Algunas de estas estrategias, tales como minimizar la exposición al aire acondicionado o la calefacción y disminuir el tiempo de uso de pantallas a diario tienen un lugar muy importante en el tratamiento del SOS.

Se debe valorar el uso de fármacos que producen esta sintomatología. Algunos de los más conocidos son los antidepresivos inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina, como la sertralina, y los betabloqueantes como el bisoprolol. En estos casos, debe sopesar el riesgo beneficio de cada paciente, antes de plantearse suspender o sustituir el fármaco.

El tratamiento sintomático incluye: sustitución lagrimal, mediante lágrimas artificiales, preservación de las lágrimas mediante la oclusión del sistema de drenaje o evitando su evaporación, o estimulando la producción de las mismas (secretagogos o lacrimo miméticos).

Frente a la ausencia de respuesta al tratamiento, ante dudas diagnósticas, presencia de dolor ocular o disminución de la agudeza visual, se debe remitir rápidamente a oftalmología.

Otras opciones terapéuticas

La ciclosporina es un inmunosupresor seguro y bien tolerado, de uso tópico, que ha demostrado ser efectivo en el tratamiento del ojo seco vinculado a enfermedad autoinmune sistémica, como el síndrome

de Sjögren y la enfermedad de injerto contra huésped. Como desventajas, es un tratamiento que puede tardar semanas en tener respuesta, y requiere de una valoración oftalmológica previa a su uso.

Los glucocorticoides de uso tópico, son útiles a corto plazo en el síndrome de ojo seco asociado a Síndrome de Sjögren. Se debe tener en cuenta que incluso a bajas dosis pueden producir complicaciones como cataratas y glaucoma.

Las lágrimas producidas a partir de suero autólogo, son eficaces para cualquier etiología, y no se han reportado efectos adversos, como desventaja son poco accesibles dado su falta de disponibilidad y alto costo de producción. (Figura 4)

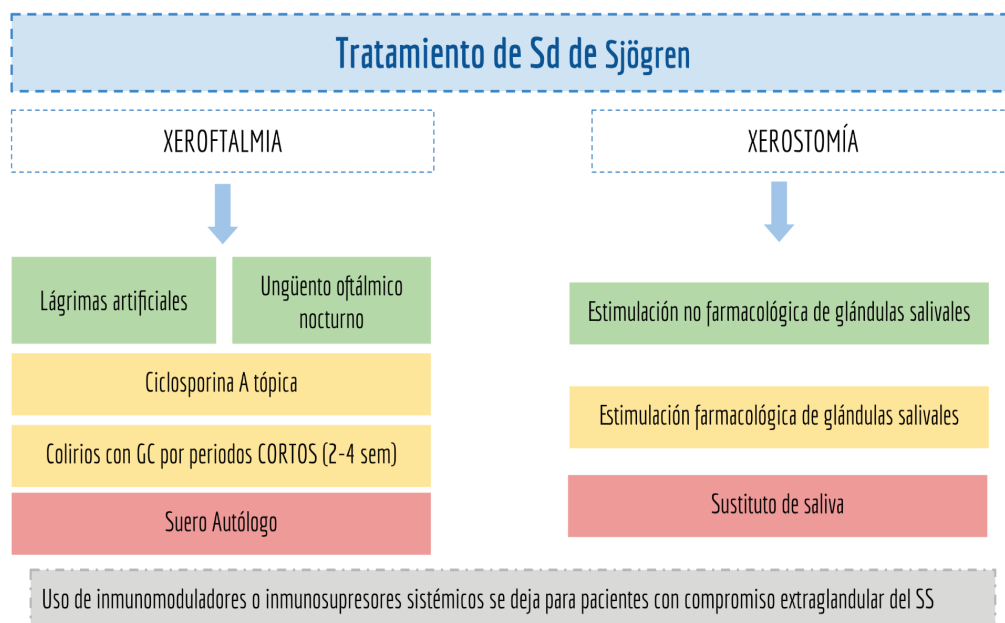


Figura 4. Esquema de tratamiento del Síndrome de Sjögren

Conclusiones

El SOS es una enfermedad frecuente, en la mayoría de los casos está infradiagnosticada. Tiene un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes afectados, y un alto impacto económico para la salud. Para su diagnóstico es de fundamental importancia realizar una historia clínica detallada valorando causas secundarias (uso de medicamentos, lentes de contacto, etc.) y examen físico completo apoyándose en la utilización de herramientas complementarias (cuestionarios diagnósticos y pruebas de tinción). En cuanto al tratamiento, se deben valorar las posibles causas corregibles, asociar tratamiento sintomático con lágrimas artificiales; en caso del SS valorar inmunosupresores tópicos. Además, esta entidad debe ser de manejo interdisciplinario, con Medicina Interna, equipos especializados en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, y oftalmología. Siendo la interconsulta con oftalmología de mayor relevancia, una vez descartadas las causas corregibles, frente a dudas diagnósticas o elementos de alarma oftálmica.

Bibliografía

1. Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis and treatment of dry eye disease. Dtsch Arztebl Int. 2015;112(5):71- 81.
2. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, Liu Z, Nelson JD, Nichols JJ, Tsubota K, Stapleton F. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. Ocul Surf. 2017 Jul;15(3):276-283. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.008. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28736335.
3. Oviedo N, Moya Ramírez RE. Síndrome del Ojo Seco. Medicinencias UTA [Internet]. 2019 [citado el 2 de mayo de 2024];3(1):2. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/sindrome-de-ojo-seco>

4. Reyes Jaraba CA, Pájaro Galvis NE, Vergara Serpa OV, Conquett Huertas JY, Echenique Torres OD, Cortina Gutiérrez A, et al. Síndrome de Sjögren: epidemiología y manifestaciones clínicas. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2022;29(4):310–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.12.007>
5. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo C-K, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf* [Internet]. 2017;15(3):276–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.008>
6. Novovision C. ¿Qué es el test de Schirmer? - Clínica Oftalmológica Novovisión [Internet]. Novovisión. 2020 [citado el 16 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.clinicasnovovision.com/blog/test-de-schirmer/2>
7. Fonseca EC, Arruda GV, Rocha EM. Olho seco: etiopatogenia e tratamento. *Arq Brás Oftalmol* [Internet]. 2010 [citado el 16 de mayo de 2024];73(2):197–203. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/abo/a/CNg5B9WMJXBzJkbY5Tfs64g/?lang=pt>

PATOLOGÍA RETINEAL

Catherine García¹ / Luciana Viviano¹ / María Noel Rivero² / Cecilia Catalá²

1-Residente de Medicina Interna. Unidad Académica Médica 3

2-Asistente Clínica Médica. Unidad Académica Médica 3

1- OCLUSIÓN VENOSA RETINEAL

La oclusión venosa retineal (OVR) es la segunda causa más frecuente de ceguera por patología vascular de la retina. Su prevalencia es de 2.8 a 5.3 cada 1000 habitantes, siendo más frecuente a edades más tardías. Son factores de riesgo la diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad y dislipemia.

Dependiendo del nivel donde se localiza la oclusión, se definen tres grupos, oclusión de la vena central de la retina (CRVO), de la vena de la hemiretina (HRVO) y de la vena de rama de la retina (BRVO). Siendo la primera la más frecuente ^(1,2).

La etiopatogenia no es del todo clara, depende de la topografía de la oclusión. La BRVO se da por compresión de arteriolas adyacentes. La CRVO por la presencia de un trombo en la vena central de la retina a nivel de la lámina cribosa del nervio óptico, con el compromiso total de la retina, a diferencia de la HRVO, donde se ocluye uno de los dos troncos de la vena, comprometiendo la mitad de la retina.

Si bien la oclusión es venosa, está estrechamente relacionada a la afectación arteriolar adyacente, lo que explica la mayor predisposición que tienen los pacientes con factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) a presentar oclusiones venosas retinianas ⁽³⁾.

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y dependen también de la topografía de la obstrucción, yendo desde escotoma o alteración a nivel del campo visual, visión borrosa a ceguera. Por lo general se da en ausencia de dolor ⁽⁴⁾.

Los pacientes con alguno de los síntomas previamente mencionados deben ser derivados al oftalmólogo, quien realizará diferentes pruebas y estudios en vistas a su confirmación, destacándose entre estas el fondo de ojo que permite ver hemorragia retiniana, edema, vénulas retinianas dilatadas y manchas algodonoras en toda la distribución de la vena afectada ⁽⁴⁾.

La angiografía con fluoresceína permite evidenciar la presencia del trombo que ocluye la luz de la vena, evalúa el grado de compromiso de perfusión retiniana y cuantifica el área afectada. Permite detectar la presencia de perfusión capilar retiniana, siendo éste un predictor de riesgo de neovascularización y requerimiento de seguimiento estrecho. La tomografía de coherencia óptica es un estudio complementario, que permite realizar diagnóstico y seguimiento de edema macular y en caso de que esté presente, cuantificar el engrosamiento de la retina, siendo útil para el control evolutivo y de respuesta al tratamiento ⁽⁵⁾.

Dada la estrecha relación entre la OVR con los FRCV, es fundamental indagar la presencia de factores de riesgo y patologías cardiovasculares, así como también se debe pesquisar la presencia de alteraciones en la coagulabilidad (tanto congénitos como adquiridos).

El estudio etiológico es discutido y no hay consenso al respecto. La mayoría de las guías plantean, a todos los pacientes valorar los factores de riesgo cardiovascular y estadificarlos (glicemia en ayuno, hemoglobina glicosilada, perfil lipídico y uricemia entre otros) y en un grupo menor buscar factores protrombóticos adquiridos y/o congénitos ⁽⁶⁾ (Tabla 1).

Tabla 1. Estudio oclusión venosa de la retina. Extraído y modificado de Segunda revisión. Guías de práctica clínica de la SERV ⁽⁶⁾.

En todos los pacientes: • Hemograma completo • Velocidad de eritrosedimentación • Tiempo de protrombina • Tiempo de tromboplastina parcial activado • Fibrinógeno • Perfil lipídico • Proteinograma • Glicemia • Proteína C reactiva • Urea, electrolitos, creatinina
En ausencia de los factores de riesgo anteriores, en pacientes menores de 50 años o en casos bilaterales: • Homocisteína en plasma • Anticoagulante lúpico, anticuerpo anticardiolipina, anti beta2 glicoproteína • Antitrombina III • Proteína C funcional, proteína S funcional • Resistencia proteína C activada • Factor V de Leiden • Mutación de protrombina
Si existe sospecha de enfermedad sistémica específica: • Enzima convertidora de angiotensina y radiografía de tórax (sarcoidosis) • Anticuerpos antinucleares, anti DNA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (colagenopatías y vasculitis) • HLA (enfermedad de Behçet)

Se recomienda valoración de factores protrombóticos en pacientes sin factores de riesgo cardiovasculares, menores de 50 años, trombosis bilaterales, manifestaciones extra oftalmológicas específicas de otras entidades protrombóticas, antecedentes personales o familiares de trombofilias. En estos casos, se deben solicitar anticuerpos antifosfolípidicos, proteína C y S, Factor V de Leiden, homocisteinemia y mutación de protrombina ^(7,8).

La evolución de la OVR depende del tipo y tamaño de la oclusión. Algunos autores la catalogan como un marcador de riesgo cardiovascular, por lo que presentarla implica mayor riesgo de accidentes cardio y cerebrovasculares, con aumento de la mortalidad ⁽⁹⁾.

Las complicaciones de la OVR en orden de frecuencia son el edema de mácula y disminución de la agudeza visual, neovascularización y hemorragia vítrea ⁽⁹⁾.

Dentro de los diagnósticos diferenciales, se plantean aquellos que incluyen la pérdida visual

repentina, indolora y grave, como puede ser la oclusión arterial retiniana, el desprendimiento de retina, neuropatía óptica o hemorragia vítrea ⁽⁴⁾.

El tratamiento se puede dividir en el local y sistémico. El primero estará a cargo del oftalmólogo y tendrán indicación aquellos que presenten complicaciones como: edema macular, neovascularización retiniana o del segmento anterior, con el objetivo de evitar el compromiso de la agudeza visual, disminuir el riesgo de sangrado al evitar la progresión de la neovascularización retiniana y prevenir el glaucoma.

Algunas opciones terapéuticas para el edema macular son la aplicación de factor de crecimiento endotelial vascular intravítreo, corticoides y la fotocoagulación. Mientras que para la neovascularización, se opta por fotocoagulación. Con respecto al tratamiento sistémico estará destinado principalmente al control de los factores de riesgo cardiovasculares, permitiendo reducir el riesgo de recurrencias de OVR u otros eventos cardiovasculares ^(10,11,12).

En cuanto al tratamiento anticoagulante o antiagregante, se reconoce que no existe evidencia de alta calidad que respalde su uso sistemático en pacientes con OVR. En pacientes con otros FRCV concomitantes, se han visto beneficios de uso de ácido acetil salicílico. El uso de anticoagulantes estará justificado en aquellos que se evidencie etiología protrombótica como ser el caso de AAF persistentemente positivos ^(10,11,12).

2- OCLUSIÓN ARTERIAL RETINEAL

La oclusión arterial retineal (OAR) se clasifica en dos grandes grupos dependiendo de la arteria comprometida. Oclusión de la arteria central de la retina (CRAO) con una incidencia de 1 a 10 casos cada 100000 habitantes y oclusión de la rama de arteria retiniana (BRAO) entidad poco frecuente (13,14,15,16).

La OAR es una forma de ictus, por lo que el razonamiento clínico es similar a los cuadros de ataques cerebrovasculares isquémicos (ACV). Si bien se diferencian por la topografía de la oclusión, la etiología es la misma y tienen una edad media de presentación a los 60 años, con mayor predominio en hombres. Son factores de riesgo la hipertensión arterial, el tabaquismo, diabetes mellitus, obesidad y dislipidemia entre otros (17,18).

Las etiologías se dividen en aterotrombótica, cardioembólica y causas inhabituales, la frecuencia varía según la edad y factores de riesgo predisponentes. En pacientes mayores de 40 años, la aterosclerosis de la arteria carótida es la causa más frecuente. Mientras que en menores de 40 años, predomina el mecanismo cardioembólico (19,20).

El tercer grupo etiopatogénico engloba las causas inhabituales, que incluye enfermedades inflamatorias, malformaciones vasculares, estados protrombóticos congénitos o adquiridos y hemopatías malignas. Destacamos dentro de las enfermedades inflamatorias, la arteritis de células gigantes, estando presente en 2% de los casos de CRAO en pacientes mayores de 70 años (21,22).

El diagnóstico de OAR es clínico, oftalmológico y paraclínico. Tanto CRAO como BRAO se manifiestan por la pérdida de la visión brusca e indolora. En CRAO es unilateral, mientras que en BRAO es restringida a un sector del campo visual. El resto de los síntomas acompañantes están supeditados a la etiología de la OAR (22).

Es fundamental la valoración en conjunto con un especialista en oftalmología. Para el diagnóstico se realiza fondo de ojo, en CRAO puede evidenciar manchas rojo cereza maculares y émbolos retinianos. En BRAO se evidencia una opacificación de la retina sectorial, siendo menos frecuentes la presencia de émbolos retinianos (23).

La angiografía con fluoresceína es útil para confirmación de OAR en casos inusuales o cuando los hallazgos en el fondo de ojo no son concluyentes con el cuadro clínico. En fase aguda, el llenado de la arteria central de la retina está disminuido o ausente (24).

El resto de la paraclínica incluye tomografía computada o resonancia magnética de cráneo, análisis de factores de riesgo cardiovasculares y valoración etiológica del evento. Para eso, se sugiere realizar electrocardiograma, ecocardiograma transtorácico, holter, y ecografía doppler de vasos de cuello (22).

Una vez descartadas las entidades más frecuentes, dependiendo de los hallazgos clínicos y antecedentes del paciente, se complementa la valoración con la búsqueda de patologías inflamatorias y protrombóticas, solicitando velocidad de eritrosedimentación (VES), biopsia temporal, anticuerpos antifosfolípidos y factores protrombóticos congénitos guiados por la edad y clínica del paciente (22).

La OAR es una urgencia neurológica, siendo fundamental la evaluación del tiempo de inicio de los síntomas hasta el primer contacto con el personal de salud. La reinstalación del flujo sanguíneo de la arteria comprometida en caso de CRAO dentro de los primeros 90 minutos puede evitar los daños retinianos, mientras que la demora del tratamiento puede generar daños irreversibles (25).

Se describe el uso de técnicas de revascularización, como es el activador tisular de plasminógeno recombinante sistémico e intraocular siendo escasa la bibliografía y evidencia al respecto al igual que la práctica. Su utilización estará supeditada a un abordaje interdisciplinario extrapolando las guías de uso de fibrinolíticos para el ACV isquémico (25).

El tratamiento médico está dirigido a la prevención secundaria de OAR, esto dependerá de la etiología planteada. Es fundamental el control de factores de riesgo cardiovasculares. En casos que se sospeche de etiología aterotrombótica se plantea el uso de estatinas y ácido acetilsalicílico y en aquellos de origen cardioembólico, se debe iniciar anticoagulación (25).

Las complicaciones tardías de la OAR incluyen la hemorragia vítrea y glaucoma neovascular (18).

Bibliografía

1. Rogers, S. L., McIntosh, R. L., Cheung, N., et al. (2010). The prevalence of retinal vein occlusion: Pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*, 117(2), 313-319.
2. Song, P., Xu, Y., & Zha, M. (2019). Global epidemiology of retinal vein occlusion: A systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *Journal of Global Health*, 9(1), 010427.
3. Cugati, S., Wang, J., Rochtchina, E., & Mitchell, P. (2006). Ten-year incidence of retinal vein occlusion in older population: The Blue Mountains Eye Study. *Archives of Ophthalmology*, 124(5), 726-732.
4. Central Vein Occlusion Study Group. (1993). Baseline and early natural history report. *Archives of Ophthalmology*, 111(5), 588-592.
5. Finkelstein, D. (1992). Ischemic macular edema: Recognition and favorable natural history in branch vein occlusion. *Archives of Ophthalmology*, 110(10), 1463-1467.
6. Servicio de Epidemiología y Vigilancia (SERV). 2015. Manejo de las oclusiones venosas de la retina: Segunda revisión. Guías de práctica clínica.
7. Rehak, M., Rehak, J., Muller, M., et al. (2008). The prevalence of activated protein C (APC) resistance and Factor V Leiden is significantly higher in patients with retinal vein occlusion without general risk factors: Case-control study and meta-analysis. *Thrombosis and Haemostasis*, 99(5), 991-996.
8. Wether, W., Chu, L., Holekamp, N., et al. (2011). Myocardial infarction and cerebrovascular accident in patients with retinal vein occlusion. *Archives of Ophthalmology*, 129(3), 315-319.
9. Hayreh, S. S., Zimmerman, B., McCarthy, M. J., & Podhajsky, P. (2001). Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *American Journal of Ophthalmology*, 131(4), 467-477.
10. Aiello, L. P., Avery, R. L., Arrigg, P. G., et al. (1994). Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *New England Journal of Medicine*, 331(22), 1480-1487.
11. Scott, I. U., Ip, M. S., VanVeldhuisen, P. C., et al. (2009). A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with standard care to treat vision loss associated with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: The Standard Care vs Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 6. *Archives of Ophthalmology*, 127(11), 1436-1445.
12. Squizzato, A., Manfredi, E., Bozzato, S., Dentali, F., & Ageno, W. (2010). Antithrombotic and fibrinolytic drugs for retinal vein occlusion: A systematic review and a call for action. *Thrombosis and Haemostasis*, 104(3), 576-581.
13. Rossin, E. J., Gilbert, A. L., Koen, N., Leslie-Mazwi, T., Cunnane, M. E., & Rizzo, J. F. (2021). Site of origin of the ophthalmic artery influences the risk for retinal versus cerebral embolic events. *Neuro-Ophthalmology*, 45(3), 101-107.
14. Hedges, T. (1995). Ocular ischemia. In *Basic concepts and clinical relevance* (p. 61). London.
15. Rumelt, S., Dorenboim, Y., & Rehany, U. (1999). Aggressive systemic treatment for central retinal artery occlusion. *American Journal of Ophthalmology*, 127(5), 556-560.
16. Leavitt, J. A., Larson, T. A., Hodge, D. O., & Gullerud, R. E. (2011). The incidence of central retinal artery occlusion in Olmsted County, Minnesota. *American Journal of Ophthalmology*, 152(4), 586-589.
17. Schorr, E. M., Rossi, K. C., Stein, L. K., Park, B. L., Tuhim, S., & Dhamoon, M. S. (2020). Characteristics and outcomes of retinal artery occlusion: Nationally representative data. *Stroke*, 51(6), 1756-1762.
18. Karjalainen, K. (1971). Occlusion of the central retinal artery and retinal branch arterioles: A clinical tonographic and fluorescein angiographic study of 175 patients. *Acta Ophthalmologica Supplement*, 118, 1-77.
19. Wong, T. Y., & Klein, R. (2002). Retinal arteriolar emboli: Epidemiology and risk of stroke. *Current Opinion in Ophthalmology*, 13(3), 151-157.
20. Hayreh, S. S., Podhajsky, P. A., & Zimmerman, M. B. (2009). Retinal artery occlusion: Associated and ophthalmic abnormalities. *Ophthalmology*, 116(2), 292-299.
21. Rudkin, A. K., Lee, W., & Chen, C. S. (2010). Vascular risk factors for central retinal artery occlusion. *Eye (London)*, 24(9), 1479-1484.
22. Greven, C. M., Slusher, M. M., & Weaver, R. G. (1995). Retinal arterial occlusions in young adults. *American Journal of Ophthalmology*, 120(4), 465-473.
23. Brown, G. C., Magargal, L. E., Shields, J. A., Goldberg, R. E., & Walsh, P. N. (1981). Retinal arterial obstruction in children and young adults. *Ophthalmology*, 88(7), 602-606.

24. Brown, G. C., & Shields, J. A. (1979). Cilioretinal arteries and retinal arterial occlusion. Archives of Ophthalmology, 97(10), 1831-1834
25. American Heart Association. (2017). Management of central retinal artery occlusion: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation, 136(18), e94-e108.

3- VASCULITIS RETINEAL

Introducción

Se denomina vasculitis retineal a la inflamación de los vasos de la retina (capilares, arteriolas y venas), extendiéndose generalmente a estructuras retinianas no vasculares. Son, mayormente, resultado de procesos infecciosos o enfermedades autoinmunes. Pueden manifestarse, como una inflamación ocular aislada o en el contexto de una enfermedad sistémica grave. En menor proporción, se deben a desórdenes primarios del ojo o pueden no presentar una etiología clara, clasificándose en idiopáticas ^(1,2).

Si bien son infrecuentes, su importancia radica en el compromiso de la visión, pudiendo culminar en la ceguera. El edema macular, la neovascularización, el desprendimiento de retina por tracción y la hemorragia vítrea, son algunos de los fenómenos que explican dicho desenlace ⁽³⁾.

¿Cuándo sospecharla?

El síntoma clásico es la disminución indolora de la visión. Otros síntomas característicos son la metamorfopsia (cambios en la forma de los objetos) o anomalías en la visión de colores, por compromiso macular. Mientras que la midesopsias, son características de la afectación vítrea. También pueden presentarse escotomas, secundarios a isquemia (oclusión vascular).

En aquellos casos en que la mácula no está comprometida los pacientes pueden estar asintomáticos ^(2,4).

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

El diagnóstico de vasculitis retineal es clínico: síntomas y hallazgos en fondo de ojo. Los hallazgos fundoscópicos incluyen acumulación de células inflamatorias a lo largo de las paredes de los vasos (revestimiento vascular), hemorragia vítrea y manchas algodinosas. Los vasos periféricos suelen estar más afectados que los centrales. ⁽⁴⁾

La angiografía con fluoresceína es la técnica gold standard y desempeña un papel clave no solo en la confirmación diagnóstica, sino también en el seguimiento evolutivo y la detección precoz de complicaciones. La fuga vascular (tinción perivascular) y la ausencia de perfusión capilar, son los hallazgos diagnósticos característicos ⁽⁵⁾.

¿Qué etiologías se conocen?

Las vasculitis retineales pueden clasificarse en tres grandes grupos: primarias, secundarias y aquellas asociadas a patologías oculares primarias. (Figura 1 y Tabla 1) ⁽³⁾.

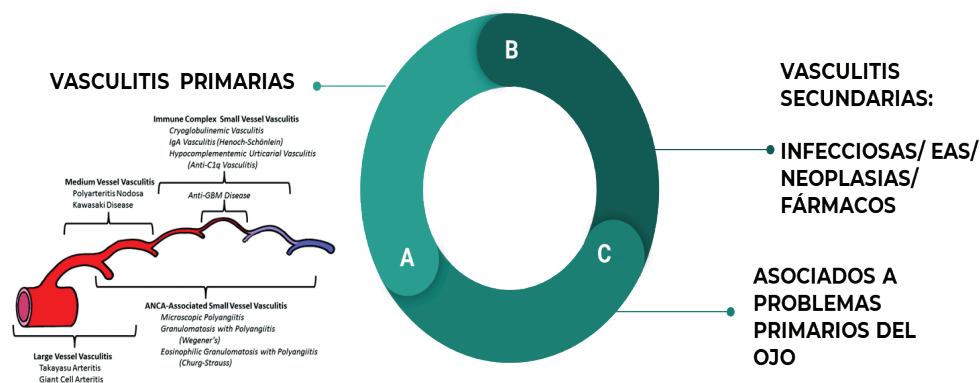


Figura 1. Clasificación etiológica de las vasculitis retineales.
Extraído y adaptado de Agarwal A et al. J Clin Med, 2022 (3).

Tabla 1. Etiología vasculitis retineales.
Extraído y adaptado de Agarwal A et al. J Clin Med, 2022 (3).

Afecciones oculares primarios	Vasculitis PRIMARIAS	Vasculitis SECUNDARIAS
- Vasculitis retinal idiopática - Síndrome de pars planitis - Retinocoroidopatía en perdigones - Enfermedad de Eales - Vasculitis retinal oclusiva hemorrágica	- Arteritis de Células Gigantes - Poliarteritis Nodosa - Granulomatosis con Poliangiitis - Behcet	Enfermedades autoinmune sistémicas - Lupus Eritematoso Sistémico - Enfermedad Inflamatoria intestinal - Sarcoidosis - Esclerosis Múltiple Infecciosas - Toxoplasmosis - Tuberculosis - Sífilis - Enfermedad por arañazo de gato - Infecciones virales: Virus Herpes Simple, Virus Varicela Zoster, Citomegalovirus Neoplasias - Linfomas - Mieloma Múltiple - Melanoma Fármacos - Pembrolizumab - Ipilimumab - Atezolizumab - Durvalumab - Cemiplimab - Brolucizumab

Vasculitis Primarias

El compromiso retinal es infrecuente en las vasculitis primarias. La arteritis de células gigantes (ACG), la poliarteritis nodosa (PAN), la granulomatosis con poliangiitis (GPA) y en mayor frecuencia la enfermedad de Behcet, son aquellas que se asocian con mayor compromiso vascular retinal. La enfermedad de Behcet es la enfermedad autoinmune sistémica más comúnmente asociada. El compromiso venoso es mayor al arterial, y se presenta clínicamente como una enfermedad vaso oclusiva en asociación con pérdida de la visión ^(6,7).

Vasculitis secundarias

- Enfermedades autoinmunes sistémica (EAS):

Entre el 3 al 30% de los pacientes portadores de LES, pueden asociar compromiso vascular retinal. Su presencia se relaciona con actividad de la enfermedad, neurolupus y anticuerpos anticardiolipinas positivos ^(3,4,8).

En la sarcoidosis las manifestaciones oculares ocurren en el 20 al 25 % de la totalidad de pacientes, siendo su presentación más frecuente a forma de uveítis. ⁽⁹⁾

Las enfermedades inflamatorias intestinales y la esclerosis múltiple, pueden asociar también compromiso vascular retinal ⁽³⁾.

- Infecciones:

Dentro de las causas infecciosas conocidas, la más frecuente es la toxoplasmosis, representando hasta un 25% de las causas de uveítis posterior. La retina es el sitio principal de afectación ocular, siendo la vitreoretinitis una condición sine qua non de la toxoplasmosis ocular activa ⁽¹⁰⁾.

La tuberculosis es una causa menos frecuente, con una incidencia aproximada de un 1%. ^(1,10) Al igual que la sífilis pueden afectar cualquier estructura ocular ^(1,3).

Dentro de las etiologías virales, se destacan: Herpes Simple, Virus Varicela Zoster, Citomegalovirus y Virus de la Inmunodeficiencia Humana ^(3,4).

- Neoplasias:

Las neoplasias que se asocian con mayor frecuencia son hematológicas: linfopátías, leucemia aguda, mieloma múltiple ⁽⁴⁾. Con respecto a las neoplasias sólidas, el melanoma ha sido la más reportada ^(11,12).

- Fármacos:

existen numerosos estudios que reflejan la relación entre los inhibidores de punto de control (pembrolizumab, ipilimumab, durvalumab, atezolizumab, cemiplimab) y el desarrollo de vasculitis retineal. Así como también con brolocizumab ^(13,14,15,16).

Además, existen diversos síndromes oculares primarios como causa de vasculitis retiniana, vasculitis retiniana idiopática, Síndrome de pars planitis, entre otros ^(3,4).

El vaso comprometido tiene implicancias en la orientación etiológica. (Tabla 2).

Tabla 2. Etiología según tipo de vaso comprometido.

Extraído y adaptado de El-Asrar A et al. Middle East Afr J Ophthalmol.2009 ⁽⁴⁾.

VENAS	ARTERIAS
Behcet	LES
Tuberculosis	PAN
Sarcoidosis	Granulomatosis con Poliangitis
Esclerosis Múltiple	Arteritis de células gigantes
VIH	

Abordaje etiológico, ¿qué estudios solicitar?

La solicitud de estudios complementarios estará adaptada al balance lesional de cada paciente (Figura 2).

En cuanto a los estudios de valoración general, se deberá incluir hemograma, función renal, examen de orina, y parámetros inflamatorios (PCR, VES) ⁽¹⁷⁾.

Determinación de serologías infecciosas como HIV, VDRL, toxoplasmosis, CMV, VEB. La solicitud de serología autoinmune, se realizará teniendo en cuenta el balance clínico del paciente, incluyendo: ANA, ANCA y anticuerpos antifosfolípidos (AAF). Los estudios de imagen estarán dirigidos a explorar la presencia de patologías como tuberculosis o sarcoidosis, pudiendo solicitarse una radiografía de tórax o eventualmente tomografía ⁽¹⁷⁾.



Figura 2. Abordaje etiológico según balance lesional.

Extraído y adaptado de Bodaghi B et al Ophthalmology. 2020 ⁽¹⁷⁾.

Manejo terapéutico

El tratamiento será dirigido según los hallazgos etiológicos. Las vasculitis relacionadas con síndromes oculares primarios o en las idiopáticas, se sugiere el inicio de glucocorticoides sistémicos asociados, según severidad a inmunosupresores. En aquellos casos en que presenta neovascularización la fotocoagulación es el tratamiento de elección en conjunto con el tratamiento sistémico ⁽¹⁸⁾.

Bibliografía

1. Datto O Keefe G, Rao N. Retinal vasculitis: A framework and proposal for a classification system. *Surv Ophthalmol*. 2021;66(1):54-67.
2. Velázquez V, Rodríguez V, Hernández M, Chiang R, González R, Chang M. Vasculitis retinal. *Rev Cubana Oftalmol*. 2018; 31(1): 161-1690.
3. Agarwal A, Rübsam A, Zur Bonsen L, Pichi F, Neri P, Pleyer U. A Comprehensive Update on Retinal Vasculitis: Etiologies, Manifestations and Treatments. *J Clin Med*. 2022; 30;11(9):2525.
4. El-Asrar A, Herbolt C, Tabbara K. Differential Diagnosis of Retinal Vasculitis. *Middle East African Journal of Ophthalmology*. 2009; 16(4):202-218.
5. Agarwal A, Afridi R, Agrawal R, Do DV, Gupta V, Nguyen QD. Multimodal Imaging in Retinal Vasculitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(3):424-433.
6. Cunningham ET Jr, Zierhut M. Retinal Vasculitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(8):1159-1162.
7. Barbosa R, Recillas C, Arellanes L. Manifestaciones oculares de las vasculitis primarias sistémicas. *Reumatol Clin*. 2011;7(3):12-17.
8. Dunn J, Noorily S, Petri M, Finkelstein D, Rosenbaum J, Jabs D. Antiphospholipid antibodies and retinal vascular disease. *Lupus*. 1996; 5(4):313-322.
9. Patterson M, Bergstrom C, Clark W, Grossniklaus H, Payne J. Severe panuveitis, retinal vasculitis and optic disk granuloma secondary to sarcoidosis. *Retin Cases Brief Rep*. 2016;10(4):341-344.
10. Dodds E. Toxoplasmosis ocular. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2003; 78(10): 531-541.
11. Shukla D, Kallith J, Dhawan A. Tubercular Retinal Vasculitis: Diagnostic Dilemma and Management Strategies. *Clin Ophthalmol*. 2021;15(15):4681-4688.
12. Navarro M, Cevo T. Retinopatía asociada a melanoma. Reporte de caso y revisión de literatura. *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas*. 2023;48(1):27-30
13. Emens L, Davis S, Oliver S, Lieu c, Reddy A, Solomon s, et al. Association of Cancer Immunotherapy With Acute Macular Neuroretinopathy and Diffuse Retinal Venulitis. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(1):96-100.
14. R Andrade A, Moll-Udina A, Martin R, Cilveti E, Subirà O, Disfetano L, García-Arumí J. Retinal Vasculitis Secondary to Durvalumab. *Case Rep Ophthalmol*. 2020;11(2):161-166.
15. Tsui E, Gonzales J. Retinal Vasculitis Associated with Ipilimumab. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020; 28(6):868-870.
16. Bauma C, Spaide R, Vajzovic L, et al. Retinal Vasculitis and Intraocular Inflammation after Intravitreal Injection of Brolucizumab. *Ophthalmology*. 2020;127(10):1345-1359.
17. Bodaghi B, LeHoang P. Retinal vasculitis: diagnostic and therapeutic approaches. *Ophthalmology*. 2020;127(10):1409-1421.
18. Rivera PA, Gupta A, Kombo N. Treatment of non-infectious retinal vasculitis. *Ther Adv Ophthalmol*. 2023;15(1):1-12.

GLOMERULOPATÍAS

UNIDAD ACADÉMICA MÉDICA “1”
FACULTAD DE MEDICINA
UDELAR

Coordinadores:

Profesor Dr. Jorge Facal

Prof. Adjunta Dra. Zelik Criscuolo

Temario:

- Introducción a las glomerulopatías
- Del sedimento urinario activo a la glomerulopatía. Nefropatía IgA
- De la proteinuria a la glomerulopatía. Nefropatía membranosa
- Nefritis lúpica
- Insuficiencia renal rápidamente progresiva como forma de presentación de glomerulopatías. Vasculitis ANCA

Introducción a las glomerulopatías

Deborah Luna¹ / Zelika Criscuolo²

1-Nefróloga. Hospital Maciel. ASSE.

2-Prof. Adjunta Clínica Médica. Unidad Académica Médica 1.

Las glomerulopatías son un grupo de enfermedades nefrológicas que afectan principalmente a los glomérulos. Estas patologías representan una causa significativa de enfermedad renal crónica (ERC) a nivel mundial, contribuyendo al deterioro del filtrado glomerular irreversible y, en muchos casos, a la necesidad de terapia renal sustitutiva. ^(1,2)

En Uruguay, según el Registro Uruguayo de Glomerulopatías (RUG), la incidencia anual en mayores de 14 años fue de 71,2 casos por millón de habitantes en 2023. Además, las glomerulopatías representan el 13.5% de los casos de ERC en estadio avanzado, situándose entre las principales causas luego de las nefropatías diabéticas y vasculares. ⁽¹⁾

El diagnóstico temprano y el manejo adecuado de las glomerulopatías son esenciales para prevenir la progresión a enfermedad renal avanzada. La punción biópsica renal (PBR) es considerada el estándar de oro para el diagnóstico de estas enfermedades. Se puede obviar en situaciones específicas como el síndrome nefrótico corticosenible en niños y la glomerulonefritis postestreptocócica. Aporta no solo al diagnóstico, sino que estima el grado de actividad y cronicidad, es útil para definir el tratamiento y pronóstico. El estudio histológico se complementa con serológicos que orientan tanto la etiología como el tratamiento. ⁽²⁾

Es importante destacar que, aunque las características histológicas proporcionan un patrón para clasificar estas enfermedades, no siempre existe una correlación estricta entre los hallazgos clínicos y patológicos, lo que subraya la necesidad de una evaluación integral para un diagnóstico preciso. ^(2,3)

A pesar de los avances en diagnóstico y tratamiento, las glomerulopatías representan un desafío significativo para los nefrólogos y médicos internistas. Estas enfermedades están asociadas con complicaciones clínicas derivadas de la propia patología y de los tratamientos utilizados, incluyendo infecciones, efectos adversos de medicamentos y enfermedades oncológicas relacionadas. Además, su impacto en pacientes jóvenes genera implicaciones socioeconómicas considerables a nivel mundial, reforzando la importancia de un manejo óptimo para mejorar los resultados a largo plazo. ⁽³⁾

En esta publicación, se analizan algunos tipos de glomerulopatías, con un encare que parte de la alteración urinaria hasta llegar a la patología, abordando aspectos diagnósticos y terapéuticos. Se eligieron aquellas glomerulopatías que suelen presentar mayor dificultad diagnóstica para el médico general y el internista, requiriendo de la participación activa del nefrólogo en los distintos momentos del proceso asistencial.

Bibliografía

1. RUD. Informe anual 2019. González-Bedat M C, Luzardo L, Oroza B, et al. Montevideo, Uruguay.2022.
2. Lorenzo V, López Gómez JM. Manejo y tratamiento de las enfermedades glomerulares. Parte 1. Nefrología al día. 2019. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/>
3. Fernández Fresnedo G, Lorenzo V, López Gómez JM. Glomerulonefritis Primarias. Nefrología al Día. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/>

Del sedimento urinario activo a la glomerulopatía. Nefropatía IgA

Valentina López¹ / Valeria Medina¹ / Lain Lin¹ / Marcela Vargas² / Virginia Piriz³ / Deborah Luna⁴ / Zelika Criscuolo⁵ / Gonzalo Silveira⁵

1-Residente de Medicina Interna. Unidad Académica Médica 1.

2-Residente de Nefrología. Hospital. Maciel. ASSE.

3-Posgrado de Medicina Interna. CEDA Tacuarembó. Unidad Académica Médica 1

4-Nefróloga. Hospital Maciel. ASSE.

5-Prof. Adjunto Clínica Médica. Unidad Académica Médica 1

El examen de orina es una de las pruebas más solicitadas en la práctica clínica general e incluye el análisis físico, químico y microscópico. Este último permite la observación del sedimento urinario en busca de elementos formados con utilidad diagnóstica.

Se define microhematuria como la presencia de tres o más glóbulos rojos por campo de alta resolución (40x) en una única muestra bien recolectada. De todas formas, se recomienda su confirmación en tres muestras consecutivas, frescas y centrifugadas, obtenidas en el transcurso de varias semanas. La confirmación diagnóstica de la hematuria microscópica es importante. Existen muchas causas de hematuria transitoria que raramente tendrán una enfermedad renal significativa. Algunos factores confundidores son la presencia de mioglobulinuria, deshidratación, ejercicio, sangre de origen menstrual, pH mayor a 8; frecuentemente asociado a infecciones de tracto urinario; entre otras. Además, la prevalencia de microhematuria en voluntarios sanos ha sido estimada entre 2.4 y 31 %. ^(1,2,3)

La macrohematuria es de diagnóstico fundamentalmente clínico y suele ser referida por el paciente. Puede presentarse acompañada de elementos de orientación diagnóstica, como la presencia de síntomas urinarios bajos, cólico nefrítico, traumatismos, consumo de tóxicos, antecedentes o factores de riesgo de patología neoplásica urotelial, entre otros.⁽⁴⁾ (Figura 1) El estudio de la macrohematuria no es el objetivo de esta revisión.

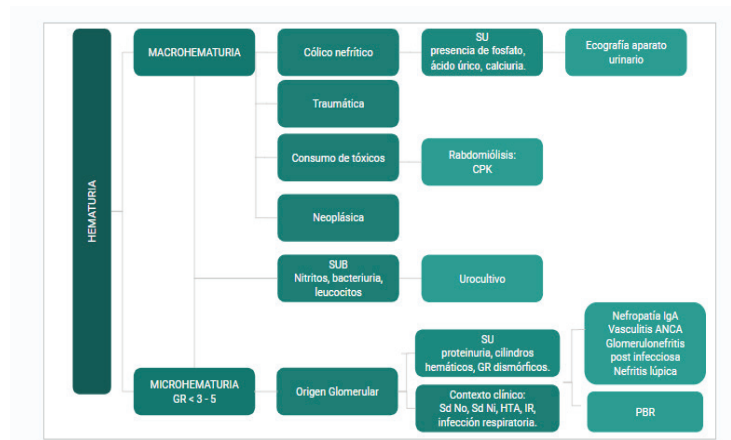


Figura 1. Abordaje diagnóstico de la hematuria.

Abreviaturas: HTA: hipertensión arterial, IR: injuria renal, PBR: punción biopsica renal, Sd No: síndrome nefrótico, Sd Ni: Síndrome nefrítico, SU: sedimento urinario, SUB: síndrome urinario bajo.

Las dos patologías más temidas que se asocian a microhematuria son la oncológica y las glomerulopatías, ya que ponen en riesgo la vida del paciente.

No hay un algoritmo universal que pueda ser aplicado a todos los pacientes, por lo que el estudio de la microhematuria debe guiarse por la edad del paciente, la historia clínica minuciosa, factores de riesgo para enfermedades oncológicas y comorbilidades.⁽³⁾

El riesgo de enfermedad maligna urotelial y renal asociado a la microhematuria es bajo, y los estudios por imágenes deben ser guiados por la estratificación de riesgo que toma en cuenta los factores antes mencionados. (Tabla 1).

Las guías internacionales recomiendan que los pacientes que tienen bajo o moderado riesgo comiencen por el ecodoppler renal, aunque se ha evidenciado que el estudio con mayor sensibilidad 94% (IC 95%: 84%-98%) y especificidad 99% (IC 95%: 97%-100%) para descartar estas patologías es la tomografía computada con urografía. La cistoscopia se indica cuando el riesgo es moderado a severo.⁽⁵⁾

Tabla 1. Factores de riesgo asociados a patología urológica o renal maligna en pacientes con microhematuria. Abreviaturas: A: años; TBQ: tabaquismo; IPA: índice paquete/año; GR/CAP: glóbulos rojos por campo de alta resolución; FR: factores de riesgo; MH: microhematuria.

Bajo riesgo	Moderado riesgo	Alto riesgo
mujer < 50 años; hombre < 40 años	mujer 50-59 años; hombre 40-59 años	> 60 años
no TBQ o IPA < 10	TBQ IPA 10-30	TBQ IPA > 30
3-10 GR/CAP	11-25 GR/CAP	> 25 GR/CAP o macrohematuria
Sin FR adicionales para cáncer urotelial*	Con FR adicionales para cáncer urotelial	Con FR adicionales para cáncer urotelial
Primer episodio de MH	MH persistente 3-25 GR/CAP sin evaluación previa	MH persistente > 25 GR/CAP sin evaluación previa

* Otros factores de riesgo adicionales: síntomas del tracto urinario bajo, ciclofosfamida, antecedente familiar de cáncer urotelial, síndrome de Lynch, exposición al benceno o aminas aromáticas, historia crónica de cuerpo extraño en el tracto urinario.

Se debe sospechar que la hematuria es de origen glomerular cuando se acompaña de proteinuria, o se presenta en contexto de síndrome nefrótico, nefrítico, insuficiencia renal, e hipertensión arterial.

El examen del sedimento urinario ha demostrado especificidad y valor predictivo positivo que oscilan entre 90% y 100% para diagnosticar enfermedad glomerular, con sensibilidad variable. Los signos morfológicos que al microscopio confirman la lesión glomerular son los cilindros eritrocitarios y/o los eritrocitos dismórficos, generados por daño mecánico y osmótico tras su paso a través de la membrana basal glomerular y el resto de la nefrona.⁽⁴⁾ Particularmente, más del 5% de acantocitos tiene una especificidad del 95% para enfermedad glomerular, e implica continuar con la punción biopsia renal (PBR) según riesgo-beneficio del paciente. Los factores que sugieren realizar la misma son la asociación de hematuria de origen glomerular y proteinuria con o sin síndrome nefrítico o nefrótico, falla renal y enfermedades autoinmunes sistémicas, entre otras.⁽⁴⁾

Los casos de microhematuria aislada y confirmada deben tener un seguimiento cada 6 meses, aproximadamente, y continuar su evaluación individualizada según la evolución y/o hallazgos. Las pautas uruguayas de glomerulopatías del 2022 sugieren que tras persistir las alteraciones asintomáticas del sedimento urinario más allá de 6 meses debe indicarse la PBR.

Sedimento urinario activo y sospecha de glomerulopatía. Diagnósticos diferenciales.

Según el informe anual 2023 del Programa de Prevención y Tratamiento de las Glomerulopatías (PPTG) el 31,2% de las glomerulopatías biopsiadas en Uruguay se presentaron como alteraciones urinarias asintomáticas. Si bien varias glomerulopatías se pueden presentar de esta manera, la más frecuente es la Nefropatía IgA (NIgA). Además, clínicamente suele manifestarse con síndrome nefrítico y asociar un cuadro de infección respiratoria alta concomitante.

La glomerulonefritis (GN) post infecciosa puede manifestarse con alteraciones urinarias asintomáticas hasta síndrome nefrítico y a diferencia de la NIgA presenta latencia entre la infección estreptocócica y la GN. Otros diagnósticos diferenciales son la vasculitis ANCA, la nefritis lúpica; que se desarrollan en

esta revisión; la nefropatía por membrana basal fina, síndrome de Alport y la glomerulonefritis mesangial proliferativa (IgM o C3).⁽⁴⁾

En el algoritmo diagnóstico de sospecha de NlGA se recomienda descartar causas secundarias aunque sean infrecuentes; cirrosis, hepatitis, infección por VIH, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades autoinmunes, entre otras menos frecuentes que se estudiarán según sospecha clínica.

Nefropatía IgA

Es la glomerulopatía primaria más frecuente en el mundo.⁽⁶⁾ En Uruguay, el informe del PPTG en el bienio 2022-2023 evidenció que la NlGA también es la más frecuente con una prevalencia del 18,3% de las PBR en mayores de 14 años; con una incidencia estimada en 14,8 por millón de población. A nivel mundial, se caracteriza por tener una incidencia variable según la localización geográfica, así como de presentación clínica, histología renal y evolución.

Puede ser asintomática o evolucionar a enfermedad renal crónica avanzada aproximadamente a los 20 años del diagnóstico.⁽⁶⁾ Es más frecuente en hombres, relación 2:1, entre la segunda y tercera década de la vida, pero puede presentarse a cualquier edad.

La comprensión de la fisiopatología de la nefropatía IgA es fundamental para el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento efectivas y se caracteriza por el depósito de anticuerpos de inmunoglobulina A de subclase 1 (IgA1) a nivel mesangial. Su fisiopatología, aún no aclarada completamente, implica una compleja interacción entre el sistema inmunológico, factores genéticos y ambientales.

Se cree que diversos factores como infecciones virales, predisposición genética y disfunción del sistema inmunológico pueden desencadenar la enfermedad. La hipótesis más ampliamente aceptada se conoce como la hipótesis de "cuatro hits"; aumento en la síntesis de IgA1 con glicosilación aberrante que genera una estructura glicosilada anormal; producción de autoanticuerpos predominantemente IgG dirigidos contra esta inmunoglobulina. Los inmunocomplejos se depositarán a nivel glomerular, dando lugar a una activación de células mesangiales con posterior secreción de factores proinflamatorios y activación del sistema de complemento, desencadenando cambios patológicos y síntomas clínicos característicos de la enfermedad. (Figura 2).⁽⁷⁾

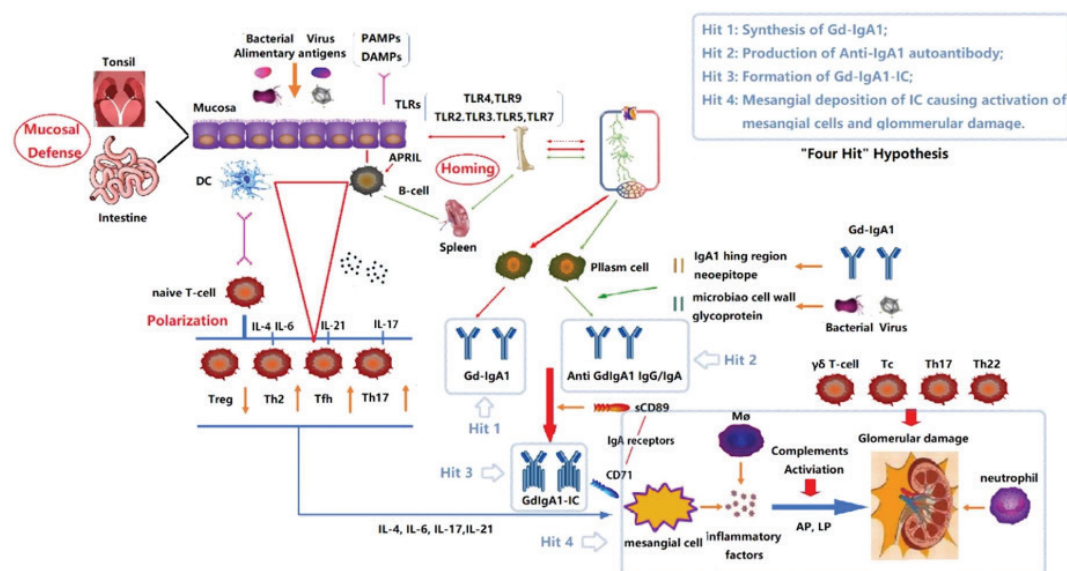


Figura 2. Hipótesis de los 4 hits en la patogénesis de la nefropatía IgA.

Tomada de: Chang S, Li XK. The Role of Immune Modulation in Pathogenesis of IgA Nephropathy. Front Med. 2020;7:92.)

Punción biopsica renal en la nefropatía IgA

La NlGA sólo puede diagnosticarse mediante estudio histológico de PBR, no se disponen de métodos séricos ni biomarcadores urinarios validados hasta el momento.⁽⁸⁾ Las indicaciones de PBR en pacientes con alteraciones del sedimento urinario sintomáticas y asintomáticas se mencionaron previamente.

En los estudios de anatomía patológica de la NlgA se observan depósitos dominantes o codominantes de IgA a nivel mesangial. También puede haber depósitos de IgM, IgG, C3 y C4. ⁽²⁰⁾ Además se analizarán las lesiones para evaluar el pronóstico y clasificarlo según el score MEST-C (Clasificación de Oxford) ⁽⁶⁾. El mismo incluye la evaluación del porcentaje de hiper celularidad mesangial, hiper celularidad endocapilar, glomeruloesclerosis segmentaria, atrofia tubular/fibrosis intersticial y presencia de semilunas; que cuando afectan más del 30% de los glomérulos se correlaciona con peor sobrevida, independientemente de la presentación clínica de los pacientes. ⁽⁹⁾

Tratamiento

Hasta hace pocos años el tratamiento de la NlgA estaba basado fundamentalmente en el tratamiento de soporte fisiopatológico e higiénico dietético y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAI).

Recientemente se ha establecido un cambio de paradigma respecto al tratamiento que surge del creciente conocimiento y comprensión fisiopatológico, donde se reconoce como una enfermedad inmuno mediada. Esto resultó en la rápida expansión de ensayos clínicos con targets terapéuticos específicos, en búsqueda de nuevas estrategias para inhibir vías patogénicas específicas. ⁽¹⁰⁾

La piedra angular es el tratamiento continúa siendo el soporte fisiopatológico e higiénico dietético y se le agregan 4 objetivos. (Tabla 2). ^(6,10)

Tabla 2. Pilares del tratamiento de la Nefropatía IgA.

Pilares del tratamiento de la Nefropatía IgA	Descripción
Mitigación de la pérdida continua de nefronas	Bloqueo óptimo del sistema RAAS, inhibidores SGLT2, antagonistas del receptor de endotelina, antagonistas de mineralocorticoides.
Detener la inflamación glomerular	Uso de glucocorticoides sistémicos y potenciales inhibidores de la vía del complemento como alternativa para limitar la inflamación glomerular.
Reducción de la producción de IgA patógena	Inhibición de la producción de IgA en las placas de Peyer utilizando TRF-budesonida y terapias que modulan las células B (inhibición de BAFF y APRIL).
Inhibición de señales pro-fibróticas en el riñón	Futuras estrategias terapéuticas para prevenir la fibrosis glomerular y tubulointersticial.

Para definir el abordaje terapéutico farmacológico es importante tener en cuenta factores pronósticos clínicos y analíticos, como la hematuria persistente y la proteinuria. ⁽¹¹⁾ Esta última se asocia al riesgo de progresión a enfermedad renal crónica y deben considerarse tanto la magnitud de la proteinuria en 24 horas como el tiempo-proteinuria. ^(12,13)

En pacientes con proteinuria > 0,5 gr/día se recomienda iniciar tratamiento con IECA o ARAII, independientemente del antecedente de HTA y con el objetivo de mantener una presión arterial sistólica menor a 120 mmHg. ⁽¹⁴⁾

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (i-SGLT2) han demostrado disminuir la morbilidad por causa renal y cardiovascular e impactan sobre la progresión a ERC en pacientes con proteinuria y diabetes. En pacientes con NlgA demostraron la disminución de progresión a ERC en un 51% (RR 0.49, IC 95% 0.32-0.74). ^(10,15) Los antagonistas del receptor de endotelina; p. ej. Sparsentan; reducen la proteinuria. La Finerenona, un antagonista selectivo del receptor de mineralocorticoides, demostró reducir el riesgo de progresión de ERC y de eventos cardiovasculares en pacientes con ERC y diabetes tipo 2, se encuentra en estudio su beneficio en la NlgA. ⁽¹⁰⁾

Los pacientes con alto riesgo de progresión a ERC definido por valores de proteinuria > 0.7-1 gr/día, a pesar del tratamiento de soporte óptimo durante 3 meses, son candidatos a iniciar tratamiento con GC por 6 meses. Inicialmente, se pueden utilizar bolos de metilprednisolona por vía intravenosa y continuar con prednisona vía oral. ⁽⁶⁾ Esta decisión debe ser individualizada tomando en cuenta los riesgos y beneficios del tratamiento; especialmente en pacientes con filtrado glomerular <50 ml/m²; y realizar las profilaxis adecuadas a las pautas actualizadas para prevenir complicaciones. ⁽⁸⁾ El uso de budesonida oral (Nefecon®) puede inhibir la producción de IgA en la mucosa intestinal y reducir los efectos adversos sistémicos vinculados al uso de glucocorticoides. ⁽¹⁰⁾

No existe evidencia del tratamiento con inmunosupresores como azatioprina, inhibidores de la calcineurina y rituximab. El micofenolato de mofetilo asociado a dosis bajas de GC demostró que no

es inferior a dosis estándar de GC, con mejor tasa de efectos adversos; este estudio fue realizado exclusivamente en población China, aunque se encuentra en estudio en otros grupos poblacionales con resultados prometedores.^(16,17) Se encuentran en estudio otros tratamientos dirigidos a las vías inmunológicas como los Inhibidores del complemento y los moduladores de linfocitos B.

En los casos donde el paciente progresa a GNRP; con semilunas >50%; está indicado el tratamiento con ciclofosfamida.⁽⁸⁾

Pronóstico

Como se mencionó previamente la cuantía de proteinuria y la persistencia de microhematuria son predictores de evolución, y una reducción de las mismas con el tratamiento predicen pronóstico a largo plazo.⁽¹⁰⁾

Existe un sistema de puntuación para evaluar el pronóstico de la NIgA que utiliza criterios clínicos, étnicos, analíticos y la puntuación MEST-C; según la clasificación de Oxford. Debe realizarse al momento de la biopsia renal en pacientes adultos y está disponible online; https://qxmd.com/calculate/calculator_499/international-igan-prediction-tool-at-biopsy-adults.⁽¹⁸⁾ Esta herramienta es útil para determinar el riesgo que presentan los pacientes al momento del diagnóstico, pero no está estandarizada aún para definir modificaciones terapéuticas.

Se destaca la importancia del carné de salud en Uruguay, en el que se analiza el examen de orina, que permite la detección temprana de pacientes con alteraciones del sedimento urinario que posibilitan el seguimiento, diagnóstico y tratamiento oportunos para mejorar el curso y pronóstico de los pacientes.

Bibliografía

1. Massengill SF. Hematuria. *Pediatr Rev.* 2008;29(10):342-8. doi:10.1542/pir.29-10-342.
2. Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD, et al. Microhematuria: AUA/SUFU guideline. *J Urol.* 2020;204(4):778-86. doi:10.1097/JU.0000000000001297.
3. Oyaert M, Speeckaert M, Delanghe J, et al. Microhematuria: AUA/SUFU guideline: Letter. *J Urol.* 2021;205(6):1848-9. doi:10.1097/JU.0000000000001522.
4. Bolenz C, Schröppel B, Eisenhardt A, et al. The investigation of hematuria. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(48):801-7.
5. Taylor JI, Souter LH, Barocas DA, et al. Diagnostic imaging in the evaluation of asymptomatic microhematuria: systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2023;209(6):1099-106. doi:10.1097/JU.0000000000003395.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-276.
7. Chang S, Li XK. The role of immune modulation in pathogenesis of IgA nephropathy. *Front Med.* 2020;7:92.
8. Cabrera J, Parnizari P, Recalde C, et al. Actualización de las guías de tratamiento de las glomerulopatías 2022. Capítulo 5: Nefropatía por inmunoglobulina A [Internet]. Montevideo: Hospital de Clínicas; 2022 [citado 2025 Sep 19]. Disponible en: https://www.nefrologia.hc.edu.uy/images/Capítulo_5_Nefropatía_por_Inmunoglobulina_A.pdf
9. Gadola L, Cabrera MJ, Garau M, et al. Long-term follow-up of an IgA nephropathy cohort: outcomes and risk factors. *Ren Fail.* 2023;45(1):2152694. doi:10.1080/0886022X.2022.2152694.
10. Lim RS, Yeo SC, Barratt J, Rizk DV. An update on current therapeutic options in IgA nephropathy. *J Clin Med.* 2024;13(4):947. doi:10.3390/jcm13040947.
11. Sevillano AM, Gutiérrez E, Yuste C, et al. Remission of hematuria improves renal survival in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(10):3089-99.
12. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattiran DC; Toronto Glomerulonephritis Registry. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(12):3177-83.
13. Le W, Liang S, Hu Y, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(4):1479-85.
14. Praga M, Gutiérrez E, González E, et al. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(6):1578-83.
15. Barratt J, Floege J. SGLT-2 inhibition in IgA nephropathy: the new standard of care? *Kidney Int.* 2021;100(1):24-6.

16. Hou FF, Xie D, Wang J, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil among patients with progressive IgA nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6(2):e2254054. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.54054.
17. Lv J, Zhang H, Wong MG, et al. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(5):432-42. doi:10.1001/jama.2017.9362.
18. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, et al. Evaluating a new international risk-prediction tool in IgA nephropathy. *JAMA Intern Med*. 2019;179(7):942-52. doi:10.1001/jamainternmed.2019.0600.

De la proteinuria a la glomerulopatía. Nefropatía Membranosa

Eugenia Fabale¹ / Fernanda Luy² / Meghan Puppo³ / Deborah Luna⁴ /
Zelika Criscuolo⁵

1-Residente Medicina Interna. CEDA La Asistencial (Maldonado). UA Médica 1.

2-Residente de Medicina Interna. Unidad Académica Médica 1.

3-Posgrado de Medicina Interna. Unidad Académica Médica 1.

4-Nefróloga. Hospital Maciel. ASSE.

5-Prof. Adjunto Clínica Médica. Unidad Académica Médica 1

Proteinuria

La proteinuria es la excreción de proteínas en la orina en una concentración que excede el límite de normalidad. Se considera que en condiciones de integridad glomerular se excretan aproximadamente 150 mg por día de proteínas y que, de la pequeña cantidad de proteínas de bajo peso molecular y albúmina filtradas por un glomérulo sano, la gran mayoría serán reabsorbidas por el túbulo proximal. ⁽¹⁾

La proteinuria glomerular es secundaria a alteraciones en la permeabilidad de la barrera de filtración glomerular que puede ser selectiva, fundamentalmente filtración de albúmina, o no selectiva. ⁽⁴⁾

Algunos ejemplos de proteinuria denominadas no glomerulares son la proteinuria ortostática, tubular, por sobrecarga o transitoria secundaria a fiebre, ejercicio o infecciones, entre otras. ⁽¹⁾

Síndrome Nefrótico

El síndrome nefrótico (SN) es una de las presentaciones clínica, paraclínica y humoral patognomónica de enfermedad glomerular, precisamente de alteración en la barrera de filtración glomerular.

El pilar clínico está representado por la presencia de orinas espumosas, como traducción clínica de proteinuria, y edemas generalizados, van desde el compromiso característico de cara y manos hasta la afectación de serosas constituyendo anasarca. ⁽¹⁾ El pilar urinario está representado por la proteinuria nefrótica, mayor a 3.5 gr en 24 horas y el pilar humoral está constituido por la hipertrigliceridemia e hipoalbuminemia menor a 3 gr /dL. ⁽¹⁾

El SN se considera masivo cuando los valores de proteinuria superan los 10 gr/día, y severo cuando la albuminemia es menor a 2 gr/dL. También nos referiremos a SN completo al que cumple con los tres pilares diagnósticos y puro cuando se presenta en ausencia de hipertensión, hematuria y alteración de la función renal.

¿Cómo continuar el estudio ante un diagnóstico de síndrome nefrótico?

El SN traduce clínica y paraclínicamente la existencia de una glomerulopatía y la etiología de la misma puede ser primaria o secundaria.

Dentro de las etiologías secundarias, la nefropatía del diabético es la primera patología renal con necesidad de terapia de sustitución renal a nivel mundial. ⁽⁵⁾ Se presenta con compromiso microangiopático en otros territorios, fundamentalmente retinopatía diabética, mal control metabólico y diabetes de larga evolución. El abordaje diagnóstico y terapéutico en estos pacientes se diferencia de otras glomerulopatías y no es el objetivo de esta revisión.

En el paciente no diabético, se debe realizar la búsqueda de todas las posibles causas. (Tabla 1). Esto incluye, entre otras, el estudio de enfermedades autoinmunes individualizado según la clínica y el juicio del médico tratante y la búsqueda de neoplasia oculta en estudios dirigidos según la edad y sexo del paciente. ⁽³⁾

Tabla 1. Etiologías de síndrome nefrótico secundario.

Abreviaturas: LES: lupus eritematosos sistémico, AR artritis reumatoidea, AINEs antiinflamatorios no esteroideos.

Infecciones	Neoplasias	Enfermedades Autoinmunes	Fármacos
Virus hepatitis B	Pulmón	LES	AINEs
Virus hepatitis C	Mama	AR	Captopril
Sífilis	Colon	Conectivopatía mixta	Sales de oro
Lepra	Estómago	Sjögren	Penicilamina
Sarna	Riñón	Sarcoidosis	
Malaria	Esófago	Dermatomiositis	
Esquistoso- miasis	Melanoma	Tiroiditis de Hashimoto	
	Leucemia	Miastenia gravis	
	Linfomas	Guillain Barré	
		Penfigoide bulloso	
		Síndrome antifosfolípido	
		Dermatitis herpetiforme	

Nefropatía Membranosa (NM)

Es la primera causa de SN del adulto no diabético, y la segunda en mayores de 40 años en Uruguay. Es una enfermedad típicamente de adultos, menos del 3% es diagnosticada en niños. ^(3,7)

Se clasifica del punto de vista etiológico como idiopática/primaria o secundaria. La NM primaria se considera una enfermedad autoinmune órgano-específica, donde los depósitos renales se forman in situ tras la fijación del anticuerpo al antígeno diana propio del podocito en el espacio subepitelial o cara externa de la membrana basal glomerular. Los anticuerpos depositados en la pared capilar glomerular activan el sistema del complemento, principalmente a través de la vía de las lectinas. Los factores terminales del complemento (C5-C9), que juegan un rol fundamental, alteran la estructura podocitaria y distorsionan sus diafragmas de hendidura, provocando la aparición de proteinuria masiva. ⁽²⁾

La NM secundaria está causada por el depósito de inmunocomplejos en la misma localización, pero en este caso, los antígenos se asocian a enfermedades sistémicas, tumores, infecciones o fármacos. (Tabla 1). A pesar de los avances en la comprensión de las bases patogénicas de la enfermedad, los mecanismos que desencadenan la autoinmunidad contra los antígenos podocitarios no están aclarados.

A nivel clínico, la NM se presenta como un síndrome nefrótico completo y puro en el 80% de los casos. En el resto se detecta proteinuria no nefrótica y el diagnóstico puede retrasarse por la ausencia de síntomas. La presencia de microhematuria es relativamente frecuente, mientras que la hematuria macroscópica no lo es y obliga a descartar la presencia de trombosis de las venas renales o tumores urológicos. ⁽²⁾

En cuanto a su histología en general se caracteriza por un engrosamiento de la pared capilar glomerular, celularidad glomerular normal, depósito de IgG y C3 a lo largo de la pared capilar en la inmunofluorescencia y depósitos subepiteliales en la microscopía electrónica. ⁽⁷⁾ (Figura 1).

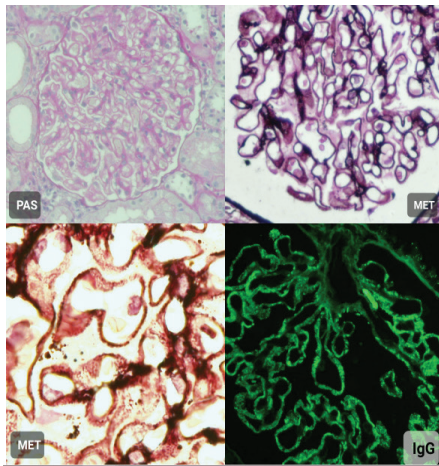


Figura 1. Histopatología de paciente con nefropatía membranosa.
Histología de paciente ingresada al Hospital Maciel donde se concluyó con las imágenes una nefropatía membranosa estadio II. Sin elementos de cronicidad. Esclerosis arteriolo/arterial.

Anticuerpo dirigido contra el receptor de fosfolipasa A2 (PLA2R) y su importancia

En el año 2009, se identificó el antígeno principal de la NM idiopática (NMI) del adulto el receptor podocitario para fosfolipasa A2 (PLA2R). Por ser un constituyente normal del podocito se considera una enfermedad autoinmune, debido a la formación de anticuerpos anti-PLA2R (anti-PLA2R). El 70 a 80% de los pacientes con NMI tienen anticuerpos tipo IgG4 circulantes contra PLA2R, con una sensibilidad de 64% y especificidad de 99% para el diagnóstico.^(7,8,10) Si bien es una herramienta diagnóstica que ha marcado un cambio importante en la enfermedad, se recomienda descartar causas secundarias de glomerulopatías; cáncer, infecciones, fármacos y otros; ya que pueden coexistir otras condiciones.⁽³⁾

La última actualización KDIGO propone que el subgrupo de pacientes con síndrome nefrótico y filtrado glomerular estable con anti-PLA2R positivos, podría prescindir o postergar la biopsia renal. También afirma que siempre que sea técnicamente posible se sugiere realizarla, por los datos histológicos importantes que puede aportar.⁽³⁾

Los anti-PLA2R son un marcador confiable para predecir la evolución y la respuesta al tratamiento, por lo que se pueden utilizar en el seguimiento de los pacientes. Se ha evidenciado la asociación entre la remisión espontánea o inducida por tratamiento, y el descenso de los títulos anti-PLA2R. Por otro lado, se ha demostrado que la disminución de anti-PLA2R precede en semanas-meses la mejoría clínica, manifestada clínicamente por disminución de la proteinuria. Por el contrario, si los anti-PLA2R están positivos, especialmente en el período de remisión clínica, se considera enfermedad persistente. Los mismos también se utilizan para predecir el riesgo de recurrencia post trasplante.^(3,8,10) En resumen, los anti-PLA2R son importantes en el diagnóstico, evolución y respuesta al tratamiento de la enfermedad.

En los últimos años, se han descrito otros antígenos podocitarios que ponen en marcha un mecanismo autoinmune similar: thrombospondin type-1 domain-containing 7A (THSD7A), exostosin 1/exostosin 2 (EXT1/EXT2), neural EGF-like-1 protein (NELL-1), semaphorin 3B (Sema3B), protocadherin 7 (PCDH7), neural cell adhesion molecule 1 (NCAM1) y contactin-1.⁽²⁾ La frecuencia de estos diferentes antígenos aún no está completamente definida, pero un aspecto a destacar es que varios de ellos se asocian a enfermedades sistémicas o a tumores.⁽²⁾

Es posible que en un futuro próximo, los términos tradicionales de NM primaria o secundaria se cambien por una terminología más precisa asociando cada caso a su etiopatogenia concreta.⁽²⁾

Evolución

Los pacientes que se presentan con proteinuria no nefrótica tienen, en general, una evolución favorable, con función renal estable y mayor tasa de remisión espontánea.

Los pacientes con SN pueden evolucionar a remisión espontánea, persistencia del SN con función renal estable o sin peoría o persistencia del SN con deterioro progresivo de función renal.

- La remisión espontánea definida como la desaparición del SN con mantenimiento de la función renal, en ausencia de tratamiento con GC e inmunosupresores, es un aspecto clave en la NM y puede ocurrir hasta en el 30-45% de los casos ^(11,12,13). La mayoría de remisiones ocurren dentro de los dos primeros años del diagnóstico evidenciado por el descenso gradual de la proteinuria. Los factores predictores de remisión espontánea son: la función renal y el valor de proteinuria al diagnóstico, el tratamiento con IECA o ARAL y la reducción de más de un 50% de la proteinuria basal durante el primer año de evolución. El pronóstico renal es bueno.
- La persistencia del SN con función renal estable o sin peoría, se puede observar en el 40-60% de los pacientes. Aunque esta situación puede persistir años, el pronóstico renal es malo y el paciente está expuesto a las complicaciones del SN, mencionadas más adelante.
- La persistencia del SN con deterioro progresivo de función renal se puede observar en el 15-20% de los casos y se caracteriza por un curso clínico agresivo con proteinuria masiva y declinación rápida de la función renal. El pronóstico en ausencia de tratamiento es tórpido. ^(14,15,16)

Estratificación de riesgo para toma de decisiones

En base a marcadores pronósticos clínicos, analíticos y serológicos como la evolución de la proteinuria y función renal, la excreción urinaria elevada de IgG y algunas proteínas de bajo peso molecular (α -1 y β 2-microglobulina) y la determinación seriada de los títulos de anti-PLA2R; las guías KDIGO proponen cuatro diferentes perfiles de riesgo que deben ser considerados al momento de elegir el tratamiento más adecuado. ⁽¹⁷⁾

- El riesgo bajo se define por el FG normal, albúmina mayor de 3,0 g/dL y proteinuria menor a 3,5 g/día o presenta descenso de la proteinuria mayor al 50% después de 6 meses de tratamiento conservador.
- El riesgo es moderado cuando el FG es normal, con proteinuria mayor a 3,5 g/día sin descenso luego de 6 meses de tratamiento conservador. No debe tener criterios de alto riesgo.
- El riesgo es alto cuando el FG es menor de 60 ml/min por 1,73 m² y la proteinuria mayor a 8 g/día durante más de 6 meses o cuando el FG es normal con proteinuria mayor a 3,5 g/día que no desciende más del 50% luego de 6 meses de tratamiento conservador y que asocie albuminemia menor a 2,5 g/dl, anti-PLA2R mayor 50 UR/ml y/o excreción urinaria elevada de proteínas de bajo peso molecular.
- El riesgo es muy alto cuando el SN es complicado con riesgo vital o hay rápido deterioro del FG en ausencia de factores corregibles o modificables.

Tratamiento

El tratamiento de la NM debe individualizarse según las características del paciente, teniendo en cuenta las 3 variantes evolutivas descritas anteriormente y los perfiles de riesgo de progresión; bajo, moderado, alto y muy alto riesgo.

Todos los pacientes con NM y proteinuria deben comenzar el tratamiento conservador óptimo encaminado a disminuir los riesgos del síndrome nefrótico, el edema o facilitar la aparición de remisiones espontáneas, especialmente en los pacientes de bajo riesgo.

- Tratamiento higiénico dietético: restricción hídrica, aporte calórico de 35 Kcal/kg/día. Proteínas 0.8-1 gr/kg/día, considerar aumentar 1 gr por cada gr de proteína perdida; máximo 5 gr/ día. Hiposódica menor a 2 g/día. Baja en grasas menos del 30% de las calorías totales, especialmente en pacientes con riesgo cardiovascular aumentado o hipercolesterolemia.
- Farmacológico: presión arterial objetivo <130/80 mmHg y ejercer un efecto antiproteinurico sostenido. Furosemide: con el objetivo de descenso de peso de 500-1000 grs/día, IECA/ ARA II, Estatinas.
- Trombopprofilaxis venosa farmacológica: indicada en pacientes con hipoalbuminemia menor a 2-2,5 g/dl y otros factores de riesgo para trombosis; obesidad, antecedentes de trombosis, trombofilia genética o adquirida, insuficiencia cardíaca congestiva, inmovilización o cirugía mayor reciente.

El tratamiento inmunosupresor debe restringirse a pacientes con riesgo de progresión a enfermedad renal. Por lo que el manejo se considera de la siguiente manera:

- **Bajo riesgo:** tratamiento conservador óptimo y observación.

- **Riesgo moderado:** Tratamiento conservador y tratamiento inmunosupresor en aquellos pacientes que mantienen o empeoran la proteinuria nefrótica tras un período de observación de al menos 6 meses. Las opciones farmacológicas son el rituximab o los GC asociados a inhibidores de calcineurina. La primera ha demostrado remisión completa o parcial del SN en el 50-60% de los casos, con buena tolerancia y tendencia al aumento del número de remisiones. El rituximab en monoterapia: 2 dosis de 1 gr cada 15 días o 4 dosis de 375 mg/m² semanales. Rituximab combinado con tacrolimus: rituximab 1 g cada 15 días, luego Tacrolimus durante 6-12 meses y retirada gradual a lo largo de 3-6 meses. Nueva dosis de rituximab (1-2 g) antes de iniciar descenso de tacrolimus. La otra opción es GC asociados a inhibidores de la calcineurina; ciclosporina o tacrolimus; las dosis se deben ajustar según dosificación plasmática y la duración recomendada son 12-18 meses.
- **Riesgo alto:** Tratamiento conservador e inmunosupresor. Rituximab en monoterapia o asociada a inhibidores de la calcineurina o ciclofosfamida asociada a GC conocido como esquema de Ponticelli. El mismo se basa en la combinación administrada en forma cíclica de GC en los meses 1,3,5 y ciclofosfamida o clorambucil en los meses 2, 4 y 6. ^(18,19,20). En Uruguay, no está disponible la CF oral por lo que se utiliza I/V conocido como esquema de Ponticelli modificado. (Tabla 2).
- Muy alto riesgo: tratamiento conservador y ciclofosfamida asociada a GC. (Tabla 2).

Tabla 2. Esquema de Ponticelli modificado.

Meses	Fármaco, dosis, intervalo.
Mes 1	Metilprednisolona I/V: 20 mg/Kg/día, máx. 1 gr/día, los días 1,2 y 3. Prednisona V/O 0.5 mg/Kg/día durante 27 días.
Mes 2	Ciclofosfamida I/V 15 mg/Kg/dosis en bolo, el primer día del mes
Mes 3	Igual al mes 1
Mes 4	Igual al mes 2
Mes 5	Igual al mes 1
Mes 6	Igual al mes 2

Complicaciones del síndrome nefrótico

Las complicaciones del SN pueden ser clasificadas en agudas y crónicas. Dentro de las primeras, las infecciones son favorecidas por la pérdida urinaria de inmunoglobulinas IgG y factor B del complemento. Como estrategia de prevención de las mismas es importante revisar el esquema de vacunación de los pacientes, ajustando las indicaciones según el riesgo de la enfermedad y el potencial uso de GC y otros inmunosupresores. Se recomienda a todos los pacientes vacunación contra neumococo, Herpes zoster, Virus de Hepatitis B, antigripal anual y SARS-COV 2. También se debe descartar Tuberculosis activa y latente; especialmente en Uruguay; sífilis, Hepatitis C y VIH. Considerar profilaxis con Trimetoprim-sulfametoxazol en pacientes candidatos a GC por tiempo prolongado asociado o no a inmunosupresores.

Otra complicación aguda es la enfermedad tromboembólica venosa (ETE), menos frecuentemente arterial; explicada en parte por la pérdida urinaria de antitrombina III y el desbalance entre factores anticoagulantes y procoagulantes con aumento de fibrinógeno y factores de la coagulación, además de la disminución de la fibrinólisis. ^(1,6) Las recomendaciones de manejo son anticoagular a todos los pacientes con ETEV diagnosticada e indicar tromboprofilaxis a los pacientes con SN cuando los beneficios de la misma superen el riesgo de sangrado mayor. El tratamiento de elección, valoración estratificada y dosis están disponibles en las guías KDIGO.

Entre las complicaciones crónicas se destacan el elevado riesgo cardiovascular que presentan estos pacientes con aterosclerosis acelerada, desnutrición proteico calórica, anemia con perfil inflamatorio y disfunciones tiroideas, entre otras.⁽⁶⁾ Por lo que el seguimiento debe ser transdisciplinario para un abordaje integral.

Bibliografía

1. Rivera Hernández F, Anaya Fernández S, Romera AM, et al. Síndromes clínicos en Nefrología. En: Lorenzo V, López Gómez JM, editores. Nefrología al día. Barcelona: Sociedad Española de Nefrología; 2023. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org>
2. Praga Terente M. Nefropatía membranosa. En: Lorenzo V, López Gómez JM, editores. Nefrología al día. Barcelona: Sociedad Española de Nefrología; 2023. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org>
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021 Oct;100(4S):S1–S276. Disponible en: <https://kdigo.org/guidelines/glomerular/>
4. De Lucas C, Izquierdo E. Proteinuria. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. 2022;1:81-92.
5. Gorriá Teruel JL, Terrádez L. Clínica y anatomía patológica de la nefropatía diabética. En: Lorenzo V, López Gómez JM, editores. Nefrología al día. Barcelona: Sociedad Española de Nefrología; 2023. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org>
6. Rivera Hernández F, Alcázar Arroyo R. Síndrome nefrótico. En: Normas de actuación clínica en Nefrología. Madrid: Sociedad Española de Nefrología; 2018. p. 19-29.
7. Garau M, Cabrera J, Noboa O, Gadola L, Ottati G, Luzardo L, Baccino C, Boggia J, Silvariño R, San Román S, Alvarez A, Caorsi H, Rodríguez-Portillo H. Informe del Registro Uruguayo de Glomerulopatías. Julio 2022. Rev Méd Urug. 2022;38(3):2019-22.
8. Comisión del Programa de Prevención y Tratamiento de las Glomerulopatías. Guías de práctica clínica en glomerulopatías. Actualización según guías KDIGO 2021. Montevideo: Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República; 2022.
9. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C y cols. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 2014;371:2277-2287.
10. Nefropatía Membranosa. Servicio de Nefrología Hospital 12 de Octubre. Madrid. Departamento de Medicina. Universidad Complutense. Actualización 2020.
11. Schieppati A, Mosconi L, Perna A y cols. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 1993; 329:85-89.
12. Donadio JJV, Torres VE, Velosa JA y cols. Idiopathic membranous nephropathy: The natural history of untreated patients. Kidney Int 1988; 33:708-715.
13. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsi A y cols. Spontaneous Remission of Nephrotic Syndrome in Idiopathic Membranous Nephropathy. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 697-704.
14. du Buf-Vereijken PWG, Branten AJW, Wetzels JFM. Idiopathic membranous nephropathy: Outline and rationale of a treatment strategy. Am J Kidney Dis 2005; 46: 1012-1029
15. Torres A, Domínguez-Gil B, Carreño A y cols. Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy and deteriorating renal function. Kidney Int 2002; 61: 219-227.
16. Polanco N, Gutiérrez E, Rivera F y cols. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in membranous nephropathy with chronic renal impairment. Nephrol Dial Transplant 2012; 27:231-234.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021;100(4S):S1-S2,76.
18. Ponticelli C, Zuchelli P, Passerini P y cols. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. Kidney Int 1995; 48:1600-1604.
19. Ponticelli, C, Altieri, P, Scolari, F y cols. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 1998; 9:444-450.
20. Jha V, Ganuli A, Saha TK y cols. A randomized controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 2007; 18:1899-1904.

Nefritis lúpica

Carolina Ibañez¹ / Inés De Armas¹ / Florencia Vicentino¹ / Natalia Llambí¹ /
Tatiana Romero¹ / Adriana Carlomagno²

1-Residente de Medicina Interna. Unidad Académica Médica 1

2-Asistente Clínica Médica. Unidad Académica Médica 1

La nefritis lúpica (NL) es una de las complicaciones más frecuentes vinculadas al Lupus Eritematoso Sistémico (LES), con una prevalencia de hasta el 60% en estos pacientes. ⁽¹⁾ En Uruguay, en 2015 se reportó una incidencia de 4.38 casos cada 100.000 hab/año. ⁽²⁾

Las formas de presentación pueden ser variadas, desde alteraciones en el sedimento urinario, proteinuria significativa, deterioro del filtrado glomerular no explicado por otra causa e hipertensión arterial. ^(2,3) La glomerulopatía proliferativa es la forma más frecuente y severa de presentación de la NL. ⁽²⁾ El compromiso renal en pacientes con LES se asocia con mayor mortalidad, en especial en pacientes con alteración del filtrado glomerular. ⁽⁴⁾

Se debe estudiar el compromiso renal en pacientes con LES al momento del diagnóstico de la enfermedad, regularmente en los controles, y cuando se sospecha un empuje. El mismo se debe realizar con: creatininemia y estimación del filtrado glomerular, índice proteinuria/creatininuria y proteinuria 24 horas en base a los hallazgos del índice anterior, orina completa con análisis del sedimento, anticuerpo anti DNA doble cadena y dosificación del complemento. ⁽⁴⁾

El diagnóstico de la NL es anatomopatológico por punción biopsia renal (PBR). Las indicaciones de la PBR en pacientes con LES son:

- 1- alteraciones en el sedimento urinario persistente; eritrocitos dismórficos, cilindros hemáticos y/o cilindros leucocitarios
- 2- proteinuria persistente mayor a 0.5 g/24 horas
- 3- deterioro de la función renal sin causa aparente. ^(2,3)

Es fundamental tener en cuenta que la presentación clínica no refleja con precisión la gravedad de los hallazgos histológicos y las NL proliferativas pueden estar presentes aún con alteraciones mínimas en el sedimento urinario. ^(1,4) La PBR es esencial no solo para diagnosticar y guiar el tratamiento de la enfermedad, sino también para evaluar el pronóstico funcional renal. El retraso en la PBR se ha vinculado a un peor pronóstico a mediano y largo plazo. La precocidad en el diagnóstico de la NL y el posterior inicio de la terapia adecuada están asociados con mejores resultados, independientemente de la clase histológica.

En la PBR se debe valorar el índice de actividad y puntaje de cronicidad, la presencia de lesión tubulointersticial y vascular, así como la presencia de depósitos por inmunocomplejos. ^(3,4) Asimismo, esta técnica es importante para determinar diagnósticos diferenciales y otras complicaciones asociadas al LES. Los diferentes tipos de NL se describen en la figura 1.

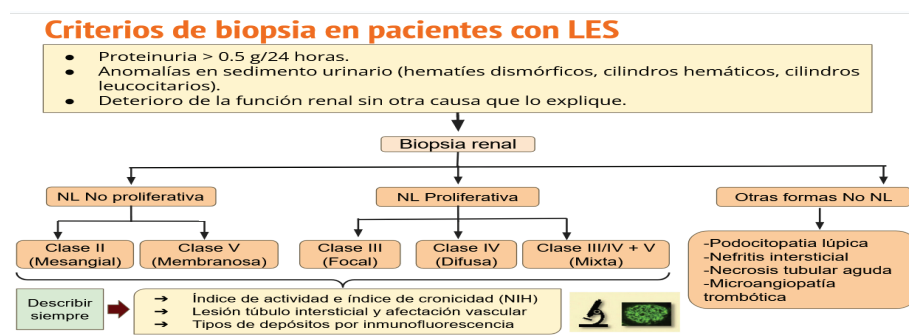


Figura 1. Clasificación de nefritis lúpica. Adaptado de Nefropatía Lúpica. Lupus Eritematoso Sistémico. ⁽⁵⁾

Tratamiento

El tratamiento óptimo de la NL varía según la clasificación morfológica evidente en la PBR. La terapia inmunosupresora se utiliza para tratar la NL focal activa (clase III) o difusa (clase IV) con o sin nefropatía membranosa lúpica (clase V) y no se suele utilizar en la NL mesangial mínima (clase I), proliferativa mesangial (clase II) o esclerosante avanzada (clase VI). ⁽⁴⁾

Se recomienda que todos los pacientes con NL se traten con hidroxiquina, excepto contraindicaciones, ya que ha demostrado disminuir la actividad de la enfermedad a nivel renal, retrasar el daño y favorecer la recuperación del filtrado glomerular. Para lograr los objetivos es fundamental la adherencia al tratamiento. Es un fármaco con buena tolerancia, teniendo como principal efecto adverso cambios pigmentarios en la mácula, por lo cual se recomienda controles oftalmológicos anuales. ^(1,4)

Tratamiento inmunosupresor

En la NL proliferativa (Clase III y IV) con o sin nefropatía membranosa lúpica (clase V) se realiza un tratamiento de inducción a la remisión con medicamentos antiinflamatorios e inmunosupresores con el objetivo de frenar el daño renal, seguido de un tratamiento de mantenimiento con terapia inmunosupresora a largo plazo.

La proteinuria a los 12 meses representa el mejor predictor del pronóstico renal. La terapia debe apuntar a una respuesta clínica completa definida por una proteinuria <0.5-0.7g/24 horas a los 12 meses. Hasta el 50% de los pacientes que no alcanzan este objetivo pueden tener una función renal estable a largo plazo. Se debe evidenciar mejoría en la proteinuria con normalización/estabilización del filtrado glomerular a los 3 meses. Una reducción del 50% en la proteinuria a los 6 meses representa una respuesta clínica parcial. Los pacientes con proteinuria en rango nefrótico al inicio suelen tener una recuperación más lenta, los plazos mencionados anteriormente pueden extenderse de 6 a 12 meses. ^(1,4)

Es importante señalar que la respuesta clínica no es sinónimo de remisión histológica. Solo una biopsia renal repetida que demuestre la ausencia de lesiones inflamatorias activas puede confirmar una remisión completa. Algunos expertos realizan biopsias renales repetidas en sus pacientes tratados para NL focal o difusa, independientemente de la respuesta clínica a la terapia. Sin embargo, en la práctica habitual, la mayoría de los pacientes no se someten a biopsias renales repetidas para determinar los efectos histológicos de la terapia. ^(4,6,7)

Para el tratamiento de inducción a la remisión se recomienda pulsos de metilprednisolona de 250-500 mg día por 3 días IV y posterior mantenimiento con prednisona VO a dosis reducidas menores de 0,5mg/kg/día y un rápido descenso a la mínima dosis terapéutica, 7.5 mg/día o menor y suspender lo antes posible. ^(5,7,8) Las recomendaciones de EULAR/ERA-EDTA de 2019 y las guías KDIGO 2024 respaldan las dosis de prednisona menores de 0,5mg/kg/día, en comparación con las prácticas tradicionales. Se ha demostrado en diferentes estudios, que este esquema planteado tiene respuesta similar al esquema clásico de dosis altas iniciales de GC y menor tasa de efectos adversos. ^(8,10,11,12,13)

Actualmente, el micofenolato de mofetilo/ácido micofenólico (MMF) y la ciclofosfamida (CF) en dosis bajas IV, son el tratamiento inmunosupresor de primera línea. La dosis recomendada del MMF es de 2-3 g/día y es el inmunosupresor más utilizado por su mejor tolerancia y menor tasa de complicaciones a corto y largo plazo; especialmente en paciente con deseo concepcional o con exposición previa a CF. ⁽⁴⁾ Además, se sugiere que el MMF podría ser más eficaz en afroamericanos. El estudio Nefritis

Euro-Lupus ha demostrado igual eficacia de la CF en dosis altas y bajas, por lo que se prefiere éstas últimas en esquema quincenal de 500 mg I/V, al menos 3 meses. El uso de la CF sigue teniendo un rol importante en pacientes con mala adherencia al tratamiento o intolerancia digestiva a MFM; y también se utiliza en poblaciones no europeas. ^(3,4) El suplemento de NL de las guías KDIGO 2024 proponen la triple inmunosupresión con GC, belimumab y MMF o CF o GC, MMF e inhibidores de la calcineurina (ICN). ⁽⁴⁾

La discusión sobre el tratamiento de la NL activa se ha intensificado con las recientes aprobaciones de belimumab y voclosporina. Se discute su indicación y la oportunidad de su inicio. Aún no es claro si estos medicamentos deben usarse de manera inicial en terapia combinada con la terapia actual estándar o reservarse para la enfermedad que no responde o recae. La recomendación tiende hacia la terapia combinada temprana para todos los pacientes adultos con NL activa. Sin embargo, se plantean preocupaciones respecto del costo y el sobretratamiento, dado que no está claro qué pacientes se beneficiarían más de las terapias combinadas tempranas. Por otro lado, se necesita una mayor evidencia sobre el tratamiento de la NL clase V y el uso óptimo de belimumab y voclosporina según las características del paciente, los niveles de proteinuria, el filtrado glomerular inicial y consideraciones de seguridad. En última instancia, las decisiones de tratamiento deben individualizarse en función de factores como las preferencias del paciente, su capacidad de adherencia y la accesibilidad a los medicamentos. ^(1,3,4)

Luego de completado el tratamiento inicial o de inducción se recomienda el mantenimiento con MMF. La azatioprina puede considerarse como alternativa ante situaciones como deseo concepcional, intolerancia o inaccesibilidad al MMF. La duración del tratamiento completo en pacientes con NL proliferativa no debe ser menor a 36 meses. En caso de tratamiento inicial con triple terapia inmunosupresora se puede continuar con la misma en el mantenimiento si ésta incluye ICN o belimumab. Los GC se deben disminuir progresivamente hasta la dosis mínima terapéutica y pueden suspenderse cuando se logre una remisión sostenida por más de 12 meses. ⁽⁴⁾

Los pacientes con nefropatía membranosa lúpica (clase V) sin NL proliferativa se tratan según su estratificación del riesgo. ⁽⁴⁾

Cribado y profilaxis de las principales complicaciones vinculadas al uso de inmunosupresores en el tratamiento de las glomerulopatías.

La terapia inmunosupresora determina la aparición de complicaciones asociadas al tratamiento, que pueden ser infecciosas y no infecciosas (enfermedades autoinmunes, oncológicas, inflamatorias, cardiovasculares, entre otras) y justifican medidas profilácticas adicionales y adecuado cribado de las mismas. Si bien cada medicamento altera el sistema inmune de determinada manera y predispone a infecciones por distintos microorganismos, abordaremos la temática en líneas generales.

Es importante destacar que la oportunidad para realizar profilaxis es al diagnóstico de la enfermedad de base o antes del inicio del tratamiento inmunosupresor. Una exhaustiva historia clínica que contemple lugar de residencia, viajes recientes, contacto con tuberculosis, factores de riesgo, inmunizaciones previas, infecciones previas, rastreos oncológicos actualizados según edad y sexo, entre otras. Por otro lado, se deben solicitar serologías para conocer el estado del paciente respecto a las siguientes infecciones: VIH, hepatitis A, B y C, VDRL, Chagas en caso de vivir o haber vivido en zona endémica, toxoplasmosis, virus herpes zoster (VZV) y sarampión. Además, es importante el consejo durante la exposición a inmunosupresores respecto a la dieta y los cuidados ambientales. ⁽¹³⁾

Vacunación

La inmunización es un pilar fundamental de la profilaxis en pacientes inmunocomprometidos; que se consideran aquellos pacientes bajo tratamiento con: prednisona o equivalente > 20 mg/día por más de 2 semanas, metotrexato > 0.4 mg/Kg/semana, azatioprina > 3 mg/Kg/día, terapia biológica. Las vacunas se deben administrar, en líneas generales, al menos 2 a 4 semanas previas al inicio del tratamiento inmunosupresor, para obtener una respuesta inmune protectora. ⁽⁷⁾ Las vacunas activas o a virus vivos atenuados están contraindicadas en pacientes inmunosuprimidos por el riesgo de infecciones graves. Se deben administrar vacunas inactivadas. Si el tratamiento inmunosupresor ya se ha iniciado la respuesta inmunológica suele ser menor y requiere, en algunos casos como el rituximab, de refuerzos y seguimiento. ⁽¹³⁾

Las vacunas inactivadas recomendadas son:

- Antineumocócica conjugada 13 valente (PCV) y la polisacárida 23 valente (PPSV). Se debe administrar primero la PCV y luego de 8 semanas la PPSV; con refuerzo de PPSV a los 5 años y

luego de los 65 años. Si se administra primero la PPSV se debe esperar un año para administrar la PCV.

- Virus influenza anual.
- Hepatitis B, esquema 0,1 y 6 meses. Se deben solicitar los anticuerpos anti superficie VHB para confirmar la seroconversión. En pacientes inmunosuprimidos se sugiere obtener niveles de anticuerpos mayores a 100 UI/mL.
- Hepatitis A en pacientes seronegativos. 2 dosis separadas de 6 meses.
- COVID-19: la inmunogenicidad y eficacia pueden disminuir en pacientes que reciben estos medicamentos, el potencial de beneficio de la vacunación supera estas incertidumbres.
- HPV para pacientes entre 11 y 15 años en esquema de 2 dosis con intervalo de 6 meses. A partir de esa edad se recomienda un esquema de 3 dosis (0,2 y 6 meses).
- Difteria tétanos cada 10 años.
- Meningococo cuadrivalente (A,C,Y,W135) indicada en el tratamiento con eculizumab y otros antagonistas del complemento. Separar por 1 mes la antineumocócica conjugada ⁽¹³⁾

Las vacunas activas recomendadas deben administrarse 4 semanas previas al tratamiento inmunosupresor y están contraindicadas en pacientes que ya están inmunosuprimidos por fármacos u otras causas.

- VZV no está disponible en Uruguay, sí en Argentina. En caso de seronegatividad, esquema de 2 dosis separadas por 2 meses (segunda dosis entre el mes 2 y 6).
- Varicela en pacientes seronegativos. 2 dosis separadas de 1 mes.
- Sarampión en pacientes seronegativos. ⁽¹³⁾

Las vacunas recomendadas en convivientes son:

- Influenza anual
- Triple viral. En caso de ser susceptible.
- VZV. En casos seronegativos. 2 dosis separadas de 2 meses. Si el conviviente desarrolla exantema debe iniciar aislamiento de contacto.
- Polio inactivado (Salk).
- Rotavirus en menores de 1 año. En caso de diarrea del conviviente extremar medidas de higiene de manos. ⁽¹³⁾

Glucocorticoides: riesgo de fractura y quimioprofilaxis para *Pneumocystis jirovecii*

La dosis diaria de GC y el tiempo de tratamiento son factores claves en la toxicidad y los efectos adversos, por lo que la evidencia actual sugiere el uso de la dosis más baja de GC efectiva por el menor tiempo posible. Los efectos adversos varían según la dosis, con algunos mostrando una relación lineal y otros un efecto umbral. En un análisis retrospectivo de pacientes con AR en tratamiento con GC, se observaron patrones lineales para efectos como el fenotipo cushingoide y las infecciones fúngicas, mientras que otros mostraron un efecto umbral como el glaucoma y la hipertensión arterial. ⁽¹²⁾

En cuanto a las complicaciones infecciosas, se recomienda profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii* con Trimetoprim Sulfametoxazol para pacientes que van a recibir dosis de prednisona ≥ 20 mg por al menos 2-4 semanas, o en combinación con otro inmunosupresor ^(9,10)

El uso de GC aumenta considerablemente la pérdida de masa ósea y el riesgo de fractura, especialmente vertebral, que es mayor en pacientes de edad avanzada y está asociada a dosis altas y tratamiento prolongado. Las pautas del American College of Rheumatology (ACR) indican que la terapia con prednisona ≥ 30 mg al día durante más de 30 días o dosis acumuladas ≥ 5 g por año confiere un riesgo muy alto de fractura, independientemente de otros factores ^(14,15,16). Sin embargo, también se han observado estos efectos con dosis de prednisona de 2,5-7,5 mg diarios.

Se recomienda que los pacientes en los que se prevé un tratamiento con GC ≥ 3 meses, independientemente de la dosis, se debe estratificar el riesgo de fractura y ofrecer un tratamiento preventivo individualizado ^(13,14). La evaluación debe incluir factores de riesgo clínicos, el score FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), densitometría ósea (DMO) de la cadera y columna vertebral y determinación de los niveles de Vitamina D sérica. El score de FRAX estima la probabilidad de fractura

a 10 años para pacientes sin tratamiento entre los 40 y 90 años, no incluye a mujeres premenopáusicas ni hombres menores de 40 años. También utiliza la DMO de cuello femoral y factores de riesgo clínicos, incluida la exposición a GC pero no tiene en cuenta la dosis ni duración. Por lo tanto, se recomienda que en pacientes que toman prednisona >7.5 mg/día o su equivalente, al riesgo estimado por este score se le aumente el 15% para la fractura osteoporótica mayor y el 20% para la fractura de cadera. ⁽¹⁵⁾

Se recomienda iniciar profilaxis con calcio y vitamina D en todos los pacientes con un tratamiento previsto de GC ≥ 3 meses. La dosis basal sugerida es de 1200 mg de calcio y 800 UI de vitamina D por día, y se ajustará según el riesgo individualizado ⁽¹⁴⁾.

El tratamiento con bifosfonatos está indicado en pacientes con osteoporosis y en hombres ≥ 50 años y mujeres posmenopáusicas con puntuaciones T score entre -1.0 y -2.5 con riesgo moderado o alto de fractura que estén bajo tratamiento crónico con GC (≥ 7.5 mg/día de prednisona ≥ 3 meses o ≥ 30 mg/día > 1 mes). En mujeres premenopáusicas y en hombres más jóvenes, la decisión sobre la terapia farmacológica debe ser individualizada debido a la falta de evidencia y la baja tasa de fracturas reportadas ⁽¹⁴⁾.

Tuberculosis

Se debe descartar la infección por tuberculosis y la tuberculosis latente en todos los pacientes realizando el PPD o el ensayo de liberación del interferon gamma (QuantiFERON) y la radiografía de tórax. Las ventajas del QuantiFERON respecto al PPD son que pueden descartar falsos positivos por vacuna BCG previa; especialmente en los primeros 5 años de vacunación; y puede desenmascarar los casos de anergia cuando el paciente está bajo tratamiento inmunosupresor. Otra alternativa, cuando no está disponible el QuantiFERON, es repetir el PPD a las 2 semanas para aumentar la sensibilidad. ⁽¹³⁾

En los casos de tuberculosis latente, si el paciente tiene inmunodepresión severa, se deberá prolongar el tratamiento con isoniazida de 9 a 12 meses. ⁽¹³⁾

Parásitos

Se recomienda el testeo para enfermedad de Chagas y otras parasitosis a todos los pacientes que viven en áreas endémicas, previo al inicio del tratamiento inmunosupresor. ⁽¹³⁾

Micosis

La profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii* se debe realizar en pacientes con al menos dos inmunosupresores en el que incluyan los GC y pacientes con linfopenia < 600 /ml. Se sugiere la profilaxis secundaria en pacientes inmunosuprimidos que hayan cursado enfermedades como la criptococosis. ⁽¹³⁾

Deseo concepcional y criopreservación

El LES afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva. La fertilidad en las pacientes con NL se ve afectada tanto por la gravedad y la actividad de la enfermedad como por el tratamiento inmunosupresor. ⁽¹⁷⁾

El tratamiento con CF, utilizado frecuentemente en el tratamiento de la NL, tiene riesgo de insuficiencia ovárica, temporal o permanente, y depende de la dosis acumulada, duración del tratamiento, edad y comorbilidades de la paciente. ^(17,18)

Deben considerarse métodos de preservación de la fertilidad para todas las mujeres con LES en edad fértil que vayan a someterse a un tratamiento con agentes alquilantes y este debe sopesar con el riesgo de fallo ovárico precoz. ⁽¹⁵⁾ El uso de leuprolida, un análogo sintético de la hormona liberadora de gonadotropina, fue evaluado en un metanálisis que incluyó mujeres que recibieron tratamiento con ciclofosfamida por diferentes patologías y observó que el uso del mismo aumentaba un 68% la probabilidad de preservar la fertilidad. Sin embargo, esta diferencia no fue significativa en estudios que incluían mujeres con LES. ^(19,20,21,22)

El abordaje de esta patología debe ser multidisciplinario e individualizado y la toma de decisiones debe ser compartida. Se debe informar debidamente a todas las pacientes en edad fértil que no hayan cumplido sus deseos genésicos sobre el riesgo de gonadotoxicidad de los tratamientos propuestos, su impacto sobre la futura fertilidad, las opciones para minimizar dicho impacto, las técnicas de criopreservación de ovocitos, embriones o tejido ovárico y la importancia de planificar la oportunidad del embarazo. ^(20,21,22)

En Uruguay, la Ley N° 19167 que regula las técnicas de reproducción humana asistida, determina que la criopreservación de gametos puede aplicarse, bajo cobertura del Fondo Nacional de Recursos, en pacientes oncológicos cuya fertilidad pudiera verse afectada por el tratamiento de su enfermedad. En dicha ley no se contemplan pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor gonado tóxico por otras patologías. ⁽²²⁾

En el Hospital Pereira Rossell, existe una unidad de asesoramiento en oncofertilidad con el fin de proveer asistencia a mujeres usuarias de ASSE en tratamiento por enfermedades oncológicas u otras, que requieran la preservación de su fertilidad.

Bibliografía

1. Rojas-Rivera JE, Praga Terente M. Nefropatía lúpica. En: Lorenzo V, López Gómez JM, editores. Nefrología al día [Internet]. Madrid: Nefrología al Día; [citado 2025 Sep 19]. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-nefrologia-al-dia>
2. Silvario R, Ottati G, Noboa Ó. Nefropatía lúpica. Rev Med Urug. 2015;31(1):64-78.
3. Avasare R, Drexler Y, Caster DJ, Mitrofanova A, Jefferson JA. Management of lupus nephritis: new treatments and updated guidelines. Kidney360. 2023;4(10):1503-11.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of lupus nephritis. Kidney Int. 2024;105(1S):S1-69.
5. Carlomagno A, Silveira G, Danza Á, et al. Nefritis lúpica: experiencia con dosis reducidas de glucocorticoides en una unidad de enfermedades autoinmunes sistémicas. Rev Med Urug. 2021;37(4):e206.
6. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. 2019 update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. Ann Rheum Dis. 2020;79(6):713-23.
7. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. Ann Rheum Dis. 2024;83(1):15-29.
8. Danza Á, Pons-Estel BA, Roverano S, et al. Glucocorticoids-related damage in systemic lupus erythematosus: an early and harmful association. An exploratory analysis. Rev Urug Med Interna. 2021;1:14-23.
9. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Ruiz-Arruza I, Khamashta M. Seventy years after Hench's Nobel prize: revisiting the use of glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2020;29(10):1155-67.
10. Ugarte A, Danza A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. Curr Opin Rheumatol. 2018;30(5):482-9.
11. Ruiz-Arruza I, Barbosa C, Ugarte A, Ruiz-Irastorza G. Comparison of high versus low-medium prednisone doses for the treatment of systemic lupus erythematosus patients with high activity at diagnosis. Autoimmun Rev. 2015;14(10):875-9.
12. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Saint-Pastou Terrier C, Lazaro E, Iza A, Couzi L, et al. Repeated pulses of methylprednisolone with reduced doses of prednisone improve the outcome of class III, IV and V lupus nephritis: an observational comparative study of the Lupus-Cruces and Lupus-Bordeaux cohorts. Autoimmun Rev. 2017;16(8):826-32.
13. Jordan R, Villedor A. Guías de recomendaciones de prevención de infecciones en pacientes que reciben modificadores de la respuesta biológica. Rev Argent Reumatol [Internet]. 2014 [citado 2024 Ago 22];25(2):8-26. Disponible en: <http://www.reumatologia.org.ar>
14. Adami G, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: 2019 concise clinical review. Osteoporos Int. 2019;30(6):1145-56.
15. Humphrey MB, Buckley L, Guyatt G, et al. 2022 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Rheumatol. 2023;75(12):2088-102.
16. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int. 2008;19(4):385-97.
17. De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. Arthritis Rheum. 2007;56(1):208-14.
18. Espinosa G, Morand E, Cervera R, et al. Control del embarazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido. Parte 1: infertilidad, preservación ovárica y valoración preconcepcional. Documento de consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y Sociedad Española de Reumatología (SER). Reumatol Clin. 2021;17(2):61-6.

19. Stuht López D, Santoyo Haro S, Lara Barragán I. Lupus eritematoso sistémico en el embarazo. *Acta Med Grupo Ángeles*. 2018;16(4):331-8.
20. Clowse ME, Behera MA, Anders CK, Copland SD, Coffman CJ, Leppert PC, et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Womens Health*. 2009;18(3):311-9.
21. Andreoli L, Bertsias G, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):476-85.
22. Uruguay. Ley N° 19167: Regulación de las técnicas de reproducción humana asistida. Montevideo: Poder Legislativo; 2013 Nov 29.

Insuficiencia renal rápidamente progresiva como forma de presentación de glomerulopatías. Vasculitis ANCA

Maximiliano Alcarraz¹ / Ernesto Viera E² / Carolina Avila² / Joseline Alte³ / Deborah Luna⁴ / Zelika Criscuolo⁵ / Victoria Rodriguez⁵

1-Residente de Medicina Interna. Unidad Académica Médica 1

2-Residente de Medicina Interna. CEDA, Círculo Católico del Uruguay. UA Médica 1

3-Asistente Clínica Médica. Unidad Académica Médica 1

4-Nefróloga. Hospital Maciel. ASSE.

5-Prof. Adjunto Clínica Médica. Unidad Académica Médica 1

De la insuficiencia renal rápidamente progresiva a la glomerulopatía

La insuficiencia renal rápidamente progresiva (IRRP) es un síndrome clínico caracterizado por el deterioro de la función renal que implica la duplicación de los valores basales de creatininemia en un término no superior a tres meses; acompañado o no de alteraciones del sedimento urinario y puede ser la forma de presentación de una glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP). Esta última caracterizada por alteraciones de origen glomerular, que en términos anatomopatológicos se traduce en la proliferación de más de 50% de semilunas. ⁽¹⁾

Ante un paciente que deteriora la función renal en forma rápida y severa, se debe realizar el abordaje de insuficiencia renal aguda (IRA). Esto implica realizar una historia clínica exhaustiva, identificar nefrotóxicos y elementos clínicos que orienten a enfermedades sistémicas, antecedentes epidemiológicos que sean relevantes.

Dentro de los exámenes paraclínicos un examen de orina completo que permita diferenciar el origen de las alteraciones como sedimento activo, proteinuria y/o hematuria de origen glomerular, cilindros; y otros estudios dirigidos e individualizados a las glomerulopatías proliferativas. ⁽¹⁾

Otras entidades que no presentan daño glomerular proliferativo pueden simular una GNRP, también denominadas pseudo-GNRP. Algunos ejemplos son la microangiopatía trombótica, hipertensión arterial maligna, crisis esclerodérmica, síndrome antifosfolipídico, nefropatía de cadenas livianas, nefritis intersticial aguda por hipersensibilidad, algunas formas de IRA isquémica o tóxica, entre otras. Esto deja expuesto que cualquier daño lo suficientemente intenso y/o extenso a nivel renal, tubulointersticial o vascular, puede simular una GNRP. ⁽¹⁾

Ante la sospecha de una GNRP es importante realizar una biopsia renal de forma urgente para confirmar el diagnóstico, etiología, extensión del compromiso glomerular, nivel de actividad/cronicidad, planificar el tratamiento y contemplar aspectos pronósticos.

La GNRP se pueden clasificar según el patrón de inmunofluorescencia (IF) en 3 tipos: tipo I o GN extracapilar por anticuerpos anti-MBG, tipo II o GN extracapilar por inmunocomplejos y tipo III o GN pauciinmune. Este último grupo, además de ser el más frecuente, se caracteriza por la IF negativa o escasos depósitos glomerulares de inmunoglobulinas y/o complemento, y más del 80% de los pacientes tiene anticuerpos ANCA circulantes. ⁽²⁾ Puede existir una combinación de los tipos I y III.

Vasculitis asociada a ANCA

Según la clasificación de Chapell Hill, la vasculitis asociada a ANCA (V-ANCA) es una enfermedad sistémica en la que predomina la inflamación a nivel de los pequeños vasos sanguíneos y se clasifican

en tres entidades clínico patológicas: granulomatosis con poliangeitis (GPA), poliangeítis microscópica (PAM) y granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (GEPA).^(2,3)

La V-ANCA es una enfermedad poco frecuente. La incidencia aumenta con la edad con un pico entre los 60-70 años, es mayor en el sexo masculino, raza blanca y asiática.^(2,6) En Uruguay entre 2022-2023 se realizaron 524 punciones biópsicas renales y 44 (8%) confirmaron diagnóstico de vasculitis.⁽⁴⁾

Existen distintos desencadenantes inflamatorios e infecciosos que producen activación y desgranulización de los neutrófilos y monocitos exponiendo antígenos mieloperoxidasa MPO y/o proteinasa 3 PR3. Los ANCA reconocen estos autoantígenos, produciendo la apoptosis de los neutrófilos, con la consecuente respuesta inflamatoria mediada por radicales libres, citoquinas proinflamatorias, células T autorreactivas y complemento que determina daño endotelial y tisular.^(2,5)

Los pacientes con V-ANCA suelen manifestar síntomas constitucionales incluso meses antes de la alteración renal evidente. Tienen cierta predilección por el riñón traducida en que más del 75% de los pacientes tienen compromiso renal. Además, afecta al tracto respiratorio, piel, ojos, sistema nervioso, musculoesquelético e intestinal. La hemorragia alveolar, entidad de elevada morbilidad, afecta al 10% de los pacientes con V-ANCA.^(5,6) La asociación clínica de IRRP y hemorragia alveolar se denomina “Síndrome Pulmón Riñón”.^(7,8)

Diagnóstico

La sospecha de una GNRP suele comenzar ante la presencia de IRRP y el examen de orina con sedimento activo; luego de haber descartado otras causas de IRA, como se mencionó previamente.⁽¹⁾

El diagnóstico se realiza en base a un pilar clínico, serológico y finalmente anatomopatológico. Se deben solicitar los ANCA en forma urgente en comunicación con el laboratorio y obtener PBR si es posible. Además, se debe valorar la presencia de compromiso extrarrenal.⁽⁶⁾

La determinación de los ANCA se realiza inicialmente mediante IF indirecta (IFI) que determina el patrón citoplasmático (cANCA) o perinuclear (pANCA). El inmunoensayo ELISA se utiliza para determinar la especificidad antigénica; PR3 o MPO, que es esencial por sus implicancias pronósticas y terapéuticas.^(5,6)

El perfil serológico MPO y PR3 tiene mayor valor clínico y pronóstico en comparación con la antigua clasificación patológica de las vasculitis de pequeño vaso, donde existen superposición de manifestaciones clínicas entre las distintas entidades, lo que puede dificultar su diferenciación.⁽⁶⁾

La V-ANCA PR3 se asocia a mayor tasa de recidiva y menor mortalidad. Suelen tener mayor compromiso respiratorio y asociar manifestaciones clínicas potencialmente graves como las hemorragias alveolares, hemoptisis o estenosis subglótica. Las vasculitis MPO-ANCA tienen menor tasa de recidiva y mayor mortalidad, presentan un curso insidioso y la afectación renal es predominante.⁽⁶⁾

Aproximadamente el 10% de los pacientes con un cuadro clínico y patológico compatible tienen ANCA negativos. El curso clínico y la respuesta al tratamiento es similar a los pacientes serológicamente positivos, aunque se ha demostrado que suelen tener enfermedad limitada al riñón y enfermedad sistémica menos grave.⁽⁵⁾

Si bien la PBR es importante por su valor diagnóstico, pronóstico y de guía terapéutica, existen casos donde se puede prescindir o retrasar. Esto se puede contemplar con un cuadro clínico compatible acompañado de anticuerpos ANCA positivos en sangre y rápido deterioro del filtrado glomerular; con el fin de no retrasar el inicio del tratamiento, que constituye una urgencia.^(7,8)

Los hallazgos anatomopatológicos que se pueden evidenciar en la PBR son una GNRP con áreas de necrosis, con distintos grados de actividad y cronicidad, que pueden ser pequeñas y segmentarias o más extensas, con grandes semilunas circunferenciales. En la inmunofluorescencia el hallazgo característico es la ausencia de depósitos de inmunocomplejos, por lo que se denomina pauciinmune, aunque se pueden observar pequeñas cantidades de IgG o C3, y su presencia se ha asociado con una enfermedad más grave.⁽⁵⁾

Manejo terapéutico

El inicio precoz del tratamiento tiene como objetivo reducir la elevada morbilidad asociada a la enfermedad y evitar lesiones irreversibles, intentando conservar el filtrado glomerular. Se divide en una fase de inicio dirigida a inducir la remisión; estimada en 3 a 6 meses; y una fase de mantenimiento dirigida a consolidar y evitar las recaídas.^(7,8)

El tratamiento de inducción recomendado es la utilización de glucocorticoides asociados a Rituximab o Ciclofosfamida. (Tabla 1 y 2). ^(7,8)

- Glucocorticoides (GC): se administran bolos de metilprednisolona (BMP) de 500 mg intravenosos durante 3 días, seguidos de prednisona oral a 1mg/kg/día la primer semana y disminución progresiva en las semanas posteriores. Los BMP deben limitarse al tratamiento de manifestaciones graves, como la afectación renal activa o hemorragia alveolar difusa. ^(8,9) El régimen de mantenimiento con dosis reducidas no es inferior en eficacia y es más seguro para evitar efectos adversos. ⁽¹⁰⁾
- Ciclofosfamida (CF): Se recomienda en pacientes que presentan un FG francamente reducido o con rápida disminución de la función renal (Creatinina sérica >4 mg/dl). La dosis recomendada es 2 mg/kg/día VO durante 3 meses, máximo 6 meses; o 15 mg/kg IV en las semanas 0, 2, 4, 7, 10, 13; con opción a mantenimiento cada 3 semanas si lo requiere. Se debe reducir la dosis a partir de los 60 años y si el paciente presenta FG menor a 30 ml/min. ⁽⁸⁾
- Rituximab (RTX): es un anticuerpo monoclonal que demostró ser costo-efectivo por su mayor tasa de remisión, especialmente en pacientes PR3-ANCA y con recurrencia a los 6 y 12 meses de seguimiento; previniendo así los costos asociados a las recaídas. ^(10,11) Se asocia con una tasa menor de recaídas mayores después de la inducción con CF, con un perfil de seguridad similar. ^(10,11,12,13) Se recomienda como primera línea de inducción en pacientes en edad reproductiva, adultos mayores frágiles y en aquellos en los que se desaconseja el uso de GC. ^(12,13) También se debe considerar en pacientes que no tienen manifestaciones graves, por su asociación a beneficios en la remisión y la exposición a GC, principalmente demostrado en pacientes con PR3. ⁽⁸⁾ Estudios retrospectivos sugieren que los 2 regímenes de RTX utilizados como inducción en adultos son igualmente eficaces (375 mg/m² semanal durante 4 semanas o 1000 mg los días 1 y 15). ^(7,8)

Tabla 1. Preferencias de tratamiento rituximab vs. ciclofosfamida. ⁽⁸⁾

Rituximab preferido	Ciclofosfamida preferida
Niños y adolescentes.	Cuando el rituximab es difícil de acceder.
Mujeres premenopáusicas y hombres preocupados por su fertilidad.	Glomerulonefritis severa (creatinina sérica >4 mg/dl [354 µmol/l]); puede considerarse una combinación de pulsos intravenosos de ciclofosfamida con rituximab.
Adultos mayores frágiles.	
Reducción del uso de glucocorticoides especialmente importante.	
Enfermedad recurrente.	
Enfermedad PR3-ANCA.	

- Terapia combinada: La combinación de RTX y CF se puede considerar en la enfermedad renal grave. El uso de RTX 375 mg/m² semanal por 4 semanas asociado a dos pulsos de CF IV con GC podría ser una alternativa a la CF IV durante 3 a 6 meses, con similar tasa de remisión y menos eventos adversos asociados principalmente a menores dosis acumuladas de CF. ^(10,11,12,13)
- Plasmaféresis: En los pacientes con síndrome de superposición ANCA/anti-GBM, se recomienda el uso del recambio plasmático. También puede considerarse en presentaciones graves de elevada morbilidad como: Cr >3 mg/dl asociada a oliguria o hemorragia alveolar e hipoxemia. No se recomienda el uso rutinario del recambio plasmático para pacientes que presentan una TFG <50 ml/min por 1,73 m² ya que el riesgo puede superar el beneficio. ^(7,8,9)
- Avacopan: Es un inhibidor del receptor de la vía alternativa del complemento C5a y puede ser utilizado como ahorrador de GC. Actualmente no está disponible en Uruguay y es una medicación de alto costo. Demostró no ser inferior que los GC para inducir la remisión. ⁽⁹⁾ Se puede utilizar en combinación con RTX o Ciclofosfamida como estrategia para reducir la exposición a GC. Una vez obtenida la remisión completa se recomienda mantener mínimo 12 a 24 meses. ^(7,8)
- Micofenolato (MMF): Cabe destacar que si bien hay estudios recientes que evidencian que el MMF en combinación con GC puede usarse en el tratamiento de inducción a la remisión, en pacientes con enfermedad leve a moderada sin compromiso extra renal que ponga en riesgo la vida de los pacientes, no es una práctica habitual en Uruguay. ⁽⁸⁾ Los siguientes pueden considerarse para la terapia de mantenimiento. (Tabla 3)
- Azatioprina (AZA): Ha sido el inmunosupresor estándar utilizado para el mantenimiento de la remisión en la vasculitis durante los últimos años. La dosis inicial es 1.5-2 mg/kg/día durante 18-24 meses,

luego se disminuye a 1 mg/kg/día hasta completar 4 años desde el diagnóstico, si es necesario. Posteriormente se debe disminuir 25 mg cada tres meses. La reducción gradual posterior disminuye la tasa de recaída y la incidencia de insuficiencia renal. ^(8,14)

- Micofenolato (MMF): En pacientes que no toleran la AZA se puede considerar el uso de micofenolato. Las dosis de mantenimiento recomendadas son 2000 mg/d (divididas c/12 hrs) durante 24 meses. ⁽⁸⁾
- Metrotexate (MTX): se puede utilizar como alternativa para el mantenimiento aunque su utilidad está restringida ya que se desaconseja en pacientes con FG menor a 50 ml/min. ⁽¹⁴⁾

Se debe considerar interrumpir el tratamiento inmunosupresor después de tres meses en pacientes que permanecen en diálisis y no presentan manifestaciones extrarrenales ⁽⁸⁾.

Tabla 2. Inducción a la remisión

No amenaza órganos/vida	Iniciar RTX (o MMF o MTX). Combinar con GC (o avacopan). Reducir GC a 5 mg/día después de 4-5 meses
Amenaza órganos/vida o GNRP	Iniciar RTX o CF. Considerar plasmaféresis según sea necesario.
Remisión lograda	Sí: Proceder al mantenimiento de la remisión. No: Consultar a un centro especializado.

Tabla 3. Mantenimiento a la remisión

Continuar terapia	Continuar o cambiar a RTX durante 24-48 meses (o AZA o MTX o MMF).
Remisión sostenida	Evaluar riesgo individual de recaída, comorbilidades y preferencias del paciente.
Recaída	Volver a la inducción de remisión.

Pronóstico

Hasta el 50% de los pacientes pueden sufrir una recaída de la enfermedad y algunos de los factores predictores identificados con los niveles de ANCA al momento de la remisión y durante el mantenimiento. Los pacientes con anticuerpos PR3 frente a MPO, y alteraciones extra renales como respiratoria, faríngea, nasal y ótica. Además, algunos aspectos relacionados al tratamiento como por ejemplo discontinuar precozmente los GC. Para definir recaída se deben contemplar aspectos clínicos y analíticos, que no se detallarán en esta revisión. ^(2,3,4,7)

Un paciente con V-ANCA puede considerarse para trasplante renal si tiene al menos 6 meses de remisión independientemente del título ANCA.

La mortalidad de la V-ANCA continua 2 o 3 veces mayor que la población general a pesar del tratamiento inmunosupresor. En cuanto a las causas de mortalidad temprana se atribuyen principalmente a los efectos secundarios del tratamiento mientras que las principales causas de mortalidad tardía son las infecciones, las neoplasias malignas y las enfermedades cardiovasculares. ^(2,3,4,7) Es mandatorio el screening previo al inicio del tratamiento inmunosupresor. El mismo se detalla en la sección de nefritis lúpica.

Bibliografía

1. Greloni GC. El diagnóstico de las glomerulonefritis como causa de injuria renal aguda. Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión; 2015.
2. Falk RJ, Jennette JC. Enfermedad ANCA: ¿hacia dónde se dirige este campo? J Am Soc Nephrol [Internet]. 2010 [citado 2024 May 9];21(5):745-52. Disponible en: <https://jasn.asnjournals.org>
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. Arthritis Rheum. 2013;65(1):1-11.
4. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-associated vasculitis core curriculum 2020. Am J Kidney Dis. 2020;75(1):124-37.
5. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. 2017 international consensus on ANCA testing in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. Nat Rev Rheumatol. 2017;13(11):683-92.

6. Hellmich B, Findeisen P, Holle J, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):30-47.
7. Floege J, Hogan JJ, Nachman PH, et al. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Kidney Int*. 2024;105(3S):S71-116.
8. Fondo Nacional de Recursos. Tratamiento de las vasculitis ANCA asociadas con rituximab: normativa de cobertura [Internet]. Montevideo: FNR; 2019 [citado 2025 Sep 19]. Disponible en: <https://www.fnr.gub.uy/normativas>
9. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382(7):622-31.
10. Jones RB, Furuta S, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1178-82.
11. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):221-32.
12. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1771-80.
13. Montante A, Le Bras A, Pagnoux C, et al. Cost-effectiveness of rituximab versus azathioprine for maintenance treatment in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 117(2):137-43.
14. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2790-803. doi:10.1056/NEJMoa0802311.
15. Mohammad AJ, Mortensen KH, Babar J, et al. Pulmonary involvement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: the influence of ANCA subtype. *J Rheumatol*. 2017;44(10):1458-67.

ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

El pulmón: desafío para la medicina interna

UNIDAD ACADÉMICA MÉDICA "1"
UNIDAD ACADÉMICA MÉDICA "3"
FACULTAD DE MEDICINA
UDELAR

Coordinadores:

Prof. Adjunta Dra. Virginia Rodríguez

Prof. Adjunta Dra. Valentina Más

Prof. Dra. Verónica Torres Esteche

Temario:

- Enfermedad pulmonar intersticial en artritis reumatoide
- Enfermedad pulmonar intersticial en la esclerosis sistémica
- Sarcoidosis: el pulmón y más allá
- Enfermedad bronquiectásica: abordaje integral
- Inmunizaciones en pacientes con enfermedades respiratorias

Enfermedad pulmonar intersticial en Artritis Reumatoide

Tatiana Romero¹ / Micaela Tregarthen¹ / Antonella Díaz¹ / Sofía Rostan² / Gonzalo Silveira³ / Carolina Díaz Cuña⁴ / Valentina Más⁴ / Virginia Rodríguez³

1-Residente de Medicina Interna. Hospital Maciel.

2-Asistente de Clínica Médica. Unidad Académica Médica 3.

3-Prof. Adjunto de Clínica Médica. Unidad Académica Médica 1.

4-Prof. Adjunta de Clínica Médica. Unidad Académica Médica 3.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica, que suele presentarse como una poliartritis inflamatoria, simétrica, de medianas y pequeñas articulaciones, que tiende a la deformación y destrucción articular, produciendo distintos grados de discapacidad. Se presenta más frecuentemente en mujeres, con un pico máximo de incidencia entre los 30 y 60 años de edad.¹

Puede presentar manifestaciones extraarticulares, tales como: compromiso pulmonar, hematológico, neurológico y oftalmológico, entre otros. El compromiso pulmonar es una causa frecuente de morbimortalidad pudiendo afectar el intersticio, la pleura, la vía aérea y en menor medida los vasos.

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es un grupo heterogéneo de entidades que afectan el parénquima pulmonar. Se subdividen según etiología en:

- a) Primarias: presentan características anatomopatológicas muy bien definidas, sarcoidosis, proteinosis alveolar, histiocitosis X, linfangioleiomiomatosis entre otras.⁽²⁾
- b) Secundarias: asociada a fármacos o radioterapia, polvos orgánicos e inorgánicos, enfermedades autoinmunes sistémica (EAS), en donde se incluye a la AR
- c) Idiopáticas: Neumonías intersticiales idiopáticas (NII)

Enfermedad Pulmonar Intersticial en pacientes portadores de AR

La prevalencia descrita de EPI asociada a AR es variable. Estudios realizados en latinoamérica evidencian frecuencias que oscilan entre 20 y 40% aproximadamente.

El compromiso intersticial de la AR puede ocurrir meses o incluso años previo al compromiso articular, lo cual puede dificultar su diagnóstico.⁽²⁾

Se describen los siguientes factores de riesgo asociados al desarrollo de EPI en AR: sexo masculino, edad avanzada, tabaquismo, seropositividad de los anticuerpos anticitrulinados, la actividad persistente de la enfermedad, VES y PCR elevadas^(3,4).

¿El Metotrexate (MTX) es un factor de riesgo para el desarrollo de EPI?

El MTX es un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad de primera línea en el tratamiento de la AR, que ha demostrado reducir eficazmente la actividad y la morbimortalidad de la enfermedad.⁽⁶⁾

Previamente se relacionaba al MTX con el desarrollo de EPI fibrótica progresiva, pero no existe evidencia sólida que respalde esta teoría.⁽⁶⁾ Si bien existen reportes de pacientes que bajo MTX desarrollan neumonitis inflamatoria, es una complicación rara e infrecuente⁽⁶⁾ Estudios recientes han demostrado

que el MTX reduce el riesgo de desarrollar EPI, e incluso retrasa su aparición, constituyendo incluso un factor protector en AR en cuanto al desarrollo de EPI. ⁽⁶⁾

La búsqueda del compromiso intersticial en pacientes con AR es mandatoria tanto en pacientes con síntomas respiratorios como en aquellos asintomáticos con factores de riesgo. Destacando la importancia de la auscultación pulmonar sistemática en búsqueda de estertores velcro en cada consulta. No está pautada la conducta de seguimiento en pacientes asintomáticos sin factores de riesgo. ⁽⁵⁾

Diagnóstico de EPI

El diagnóstico se basa en la combinación de manifestaciones clínicas, estudio funcional respiratorio (EFR) con DLCO y hallazgos imagenológicos típicos en la TCAR. ⁽⁷⁾

Clínicamente puede manifestarse con tos seca y/o disnea mayor a 3 meses, estertores velcro en la auscultación, sabiendo que este último es un elemento tardío de la enfermedad. ⁽²⁾

En el EFR se espera encontrar un patrón restrictivo con disminución de la capacidad pulmonar total y la capacidad vital forzada (CVF). En pacientes fumadores puede asociar alteraciones obstructivas ⁽⁸⁾. La DLCO es la prueba más sensible, puede ser lo único alterado en fases iniciales y tiene valor pronóstico. ⁽⁸⁾ El EFR además de apoyar el diagnóstico, es de utilidad para seguimiento y valorar la respuesta al tratamiento. ⁽²⁾

La TCAR es el gold standard, tiene mayor sensibilidad para valorar afectación pulmonar (incluso en pacientes asintomáticos), y es útil para valorar la extensión de la afectación. La radiografía de tórax es poco sensible ⁽⁸⁾

Dentro de los patrones imagenológicos el más frecuente y de peor pronóstico es el patrón de neumonía intersticial usual (NIU). Los hallazgos más frecuentes son reticulación, panal de abejas a predominio en bases y zonas periféricas, que se acompaña de bronquiectasias de tracción. El segundo en frecuencia es la neumonía intersticial no específica (NINE), en la

que predominan las opacidades en vidrio deslustrado, principalmente en zonas basales y periféricas de ambos pulmones, con ahorro subpleural. También puede mostrar reticulación y, en casos más avanzados, bronquiectasias de tracción.

La ecografía pulmonar está cobrando un lugar en la valoración inicial, dado que es un método de screening, que no produce radiación. Sin embargo, actualmente no constituye una herramienta para el diagnóstico ni extensión de la enfermedad. ⁽⁹⁾



Figuras 1. Neumonía intersticial no específica

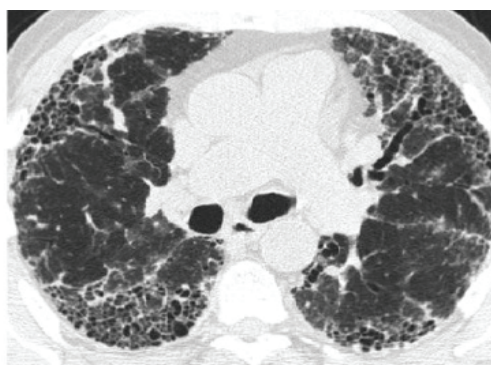


Figura 2. Neumonía intersticial usual.

Tratamiento de EPI asociada a AR

El abordaje y manejo terapéutico es interdisciplinario. En cuanto al tratamiento se diferencian dos escenarios posibles:

- Pacientes asintomáticos en lo respiratorio, con patrón imagenológico compatible con EPI sin progresión y estudio funcional respiratorio normal. Se priorizará el control de la actividad de la enfermedad articular.
- Pacientes con o sin síntomas respiratorios, con patrón imagenológico compatible con EPI, y que presentan alteraciones en el funcional respiratorio (CVF o DLCO disminuida).

Se indicarán fármacos modificadores de la enfermedad, sintéticos o biológicos, según el balance clínico de la enfermedad.

Cuando en el compromiso imagenológico predomina la inflamación el tratamiento indicado es la inmunosupresión, inicialmente con glucocorticoides, ciclofosfamida, o micofenolato de mofetilo (MMF). En caso de no respuesta a estos fármacos, estaría indicado escalar el tratamiento a rituximab, seguido de anti IL6.

En los que predomina el compromiso fibrótico, se deben iniciar antifibróticos, tales como el nintedanib (inhibidor de la tirosin kinasa) que ha demostrado retardar la disminución de la caída de la CVF en portadores de enfermedad pulmonar intersticial fibrosante progresiva.

La última línea de tratamiento, en pacientes pasibles de recibirlo, es el trasplante pulmonar. ^(10, 11)

En los siguientes esquemas se analizan los tratamientos sugeridos. (Figura 3y 4).

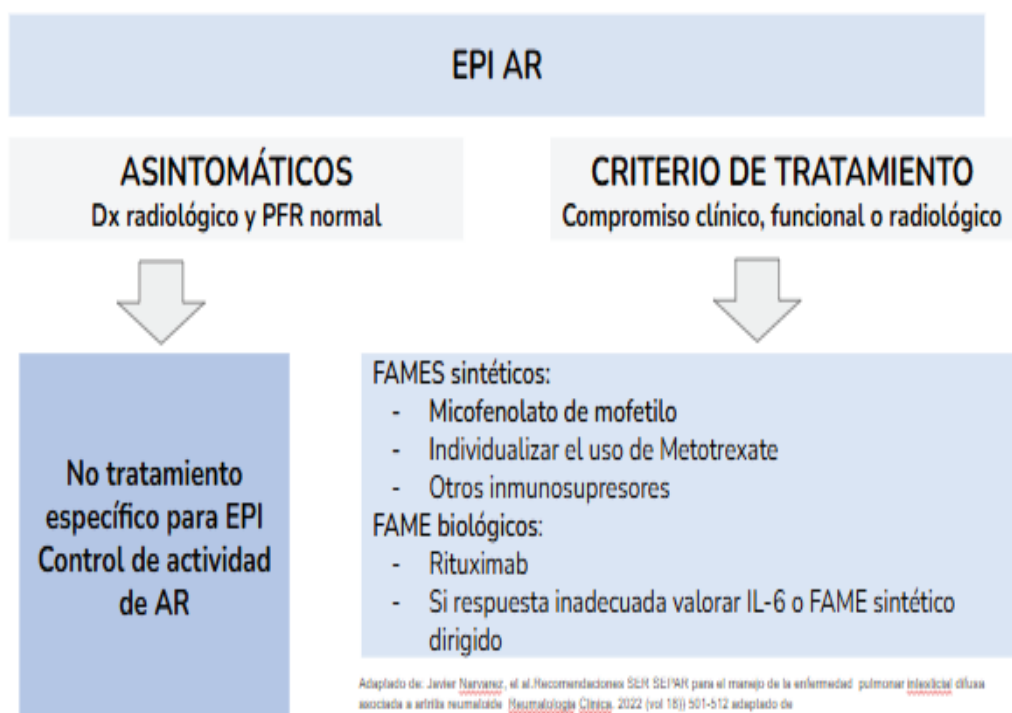


Figura 3. Algoritmo terapéutico EPI-AR Adaptado de Narváez J et al. Recomendaciones SER-SEPAR para el manejo de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a la artritis reumatoide. DOI: 10.1016/j.reuma.2022.03.005 ⁽¹⁰⁾

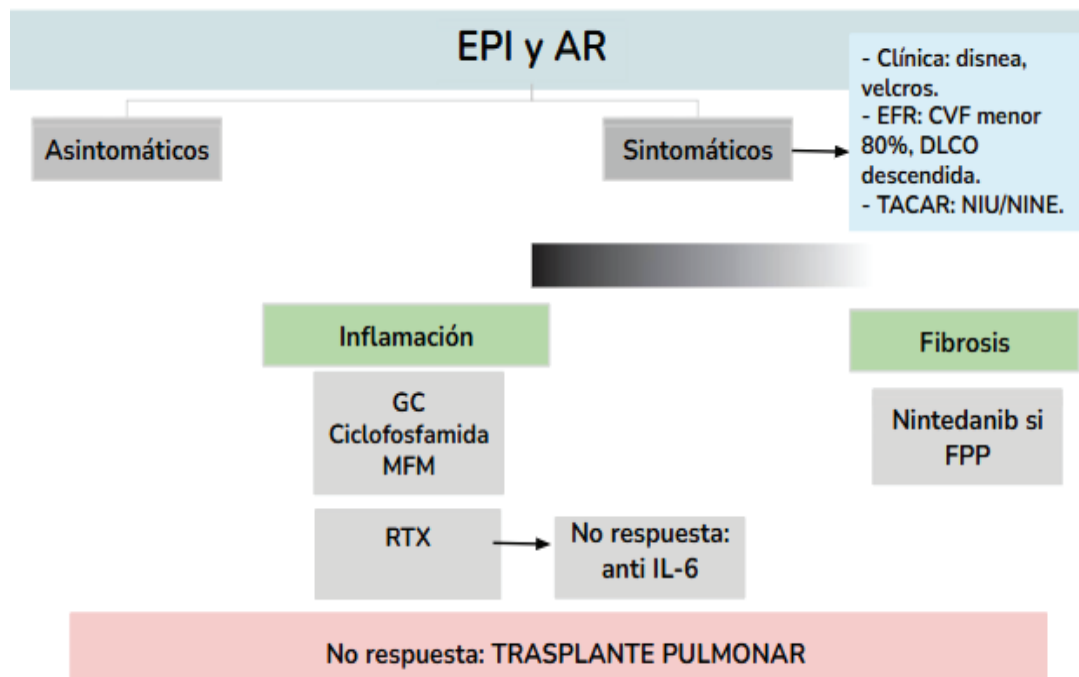


Figura 4. Algoritmo terapéutico adaptado de SEPAR. ⁽²⁾

Conclusiones

En pacientes con AR se debe tener una alta sospecha clínica de EPI, con una búsqueda diagnóstica exhaustiva. Una vez diagnosticado este compromiso se debe tratar precozmente, con un equipo interdisciplinario, dado que la EPI aumenta significativamente la morbilidad, siendo la segunda causa de mortalidad precoz en pacientes con AR, luego de la enfermedad cardiovascular.

Bibliografía

1. Chauhan K, Jandu JS, Brent LH, Al-Dhahir MA. Rheumatoid arthritis. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
2. Franciso Javier Narváez García. José Antonio Rodríguez Portal. Noé Brito García. Recomendaciones SER-SEPAR sobre el manejo de la Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa asociada a la Artritis Reumatoide [Internet]. 2022 [citado. Recuperado: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2022/05/Recomendaciones-EPID-en-AR_DEF.pdf]
3. Wang H-F, Wang Y-Y, Li Z-Y, He P-J, Liu S, Li Q-S. The prevalence and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2024;56(1):2332406. DOI: 10.1080/07853890.2024.2332406
4. Zhang M, Yin J, Zhang X. Factors associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2023;18(6):e0286191. DOI: 10.1371/journal.pone.0286191
5. Narváez J, Aburto M, Seoane-Mato D, Bonilla G, Acosta O, Candelas G, et al. Screening criteria for interstitial lung disease associated to rheumatoid arthritis: Expert proposal based on Delphi methodology. *Reumatol Clín (Engl Ed)*. 2023;19(2):74–81. DOI: 10.1016/j.reumae.2021.12.003
6. Dawson JK, Quah E, Earnshaw B, Amoasii C, Mudawi T, Spencer LG. Does methotrexate cause progressive fibrotic interstitial lung disease? A systematic review. *Rheumatol Int*. 2021;41(6):1055–64. DOI: 10.1007/s00296-020-04773-4
7. Narváez J, Aburto M, Seoane-Mato D, Bonilla G, Acosta O, Candelas G, et al. Criterios de cribado de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a la artritis reumatoide: propuesta de expertos basada en metodología Delphi. *Reumatol Clin*. 2023;19(2):74–81. DOI: 10.1016/j.reuma.2021.12.006
8. Gómez Carrera L, Bonilla Hernan G. Manifestaciones pulmonares de las enfermedades del colágeno. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(6):249–60. DOI: 10.1016/j.arbres.2012.11.005

9. Garrote-Corral S, Silva-Fernández L, Seoane-Mato D, Guerra-Rodríguez M, Aburto M, Castañeda S, et al. Cribado de enfermedad pulmonar intersticial difusa en pacientes con artritis reumatoide: una revisión sistemática. *Reumatol Clin.* 2022;18(10):587–96. DOI: 10.1016/j.reuma.2021.07.008
10. Narváez J, Díaz del Campo Fontecha P, Brito García N, Bonilla G, Aburto M, Castellví I, et al. Recomendaciones SER-SEPAR para el manejo de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a la artritis reumatoide. Parte 2: tratamiento. *Reumatol Clin.* 2022;18(9):501–12. DOI: 10.1016/j.reuma.2022.03.005
11. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1718–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681
12. Yuan H, Cui S, Yang L, Cui J, Wang X, Ding M, et al. Efficacy of non-conventional synthetic DMARDs for patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *RMD Open.* 2023;9(4):e003487. DOI: 10.1136/rmdopen-2023-003487
13. Pugashetti JV, Lee JS. Overview of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and its treatment. *Semin Respir Crit Care Med.* 2024;45(3):329–41. DOI: 10.1055/s-0044-1782218
14. Narváez AR-PMM-M. Tratamiento actual de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la artritis reumatoide. *Archivos Respiratorios Abiertos.* 2021; Vol. 3, núm. 2, pág. 100106.
15. Fernández-Díaz C, Castañeda S, Melero-González RB, Ortiz-Sanjuán F, Juan-Mas A, Carrasco-Cubero C, et al. Abatacept in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: national multicenter study of 263 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(12):3906–16. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa621

Enfermedad pulmonar intersticial en la Esclerosis Sistémica

Natalia Llambí¹ / Valentina López¹ / Santiago Wainer¹ / Sofía Rostan² /
Carolina Díaz³ / Gonzalo Silveira³ / Valentina Más⁴ / Virginia Rodríguez³

¹ Residente de Medicina Interna. Hospital Maciel.

² Asistente de Clínica Médica. Unidad Académica Médica 3.

³ Prof. Adjunto de Clínica Médica. Unidad Académica Médica 1.

⁴ Prof. Adjunto de Clínica Médica. Unidad Académica Médica 3.

Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune sistémica, de evolución crónica y manifestaciones clínicas heterogéneas. Su patogénesis está caracterizada por afectación microvascular, producción de autoanticuerpos, y disfunción de fibroblastos que conduce a un aumento del depósito de matriz extracelular.¹

Se caracteriza por induración de la piel progresiva y afectación de diferentes órganos, entre ellos corazón, pulmones, riñones, tubo digestivo y afección del sistema musculoesquelético.

El compromiso respiratorio y la hipertensión arterial pulmonar, marcan la gravedad y el pronóstico vital en esta patología.²

Existen diferentes subtipos de ES según el grado de compromiso cutáneo. Aquellos con afectación distal a los codos o rodillas, con o sin compromiso de la cara y el cuello, se clasifican como ES limitada. Mientras que aquellos con afectación proximal a codos y rodillas, se clasifican como ES difusa. Algunos pacientes (< 5%) tienen características clínicas y autoanticuerpos específicos, pero sin esclerosis cutánea, a esta variante se la conoce como ES sin esclerodermia. También existe un subgrupo de pacientes a los cuales se les denomina pre ES, que se caracterizan por presentar alteraciones capilaroscópicas, anticuerpos antinucleares positivos y fenómeno de Raynaud, pero sin compromiso visceral clínico o subclínico.³

En el año 2013, un grupo de investigadores enfocado en ES de la alianza europea de asociaciones de reumatología (EULAR), propone una serie de criterios clasificatorios (Tabla 1) con el fin de unificar conceptos para el diagnóstico de ES, que, si bien no sustituyen el juicio clínico médico, han demostrado una adecuada sensibilidad y especificidad en los respectivos estudios de validación.¹

Incidencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en ES

Se estima que hasta un 80% de los pacientes con ES presenta anormalidades en el intersticio pulmonar en la tomografía de alta resolución (TCAR).⁴ Las pruebas de función pulmonar suelen evidenciar una caída de la capacidad vital forzada (CVF) y/o una disminución en la difusión de monóxido de carbono (DLCO), siendo esta última la que tiene mayor correlación con la extensión radiológica de la EPI en los pacientes con ES.⁵ Sin embargo, solamente 30-40% de estos pacientes desarrollarán una clínica significativa de EPI, y, a su vez, esta se asocia con mayor frecuencia a la variante de ES difusa. Es por ello que se recomienda la búsqueda activa de la afectación pulmonar en todos los pacientes con ES, independientemente del subtipo de la misma, dadas las implicancias en la morbimortalidad.^{4,5}

Factores de riesgo (FR) para el desarrollo de EPI en ES

Dentro de los FR epidemiológicos, se han identificado al sexo masculino y la raza afroamericana.⁶ Clínicamente son FR para el desarrollo de EPI la presencia de úlceras digitales, anormalidades capilares,

e hipertensión arterial pulmonar. En cuanto al fenotipo serológico, existen una serie de anticuerpos que están relacionados con el riesgo de desarrollar EPI (Tabla 2).⁷⁻⁹

Manifestaciones clínicas de los pacientes con EPI en ES

Muchos de los pacientes con EPI se encuentran asintomáticos, sobre todo en fases iniciales. Los síntomas se suelen ver en etapas tardías de la enfermedad, los más comunes son la disnea que suele estar en relación con el esfuerzo, la astenia y la tos seca. En el examen físico pleuropulmonar, característicamente se puede encontrar crepitantes velcros, sabiendo que es un elemento tardío de manifestación de la enfermedad.⁴

No existe una pauta clara de tamizaje para la enfermedad pulmonar intersticial en los pacientes con ES, los expertos recomiendan buscar de manera activa la afectación pulmonar en esta población debido a su elevada prevalencia. Es por ello que desde el primer contacto con el paciente debe valorarse el riesgo de compromiso pulmonar y hacer una correcta evaluación clínico-funcional e imagenológica. A partir de los resultados se establecerá una pauta de seguimiento con estudios funcionales periódicos (habitualmente cada 6 a 12 meses).

Diagnóstico

El diagnóstico de la EPI, como se comentó previamente, se realiza mediante las pruebas de función pulmonar (PFP) y la TCAR. En etapas tempranas de la enfermedad suele detectarse un descenso de la DLCO en las PFP.^{5,8} Sin embargo, esto también puede verse en la vasculopatía por hipertensión arterial pulmonar (HP). Tanto la EPI como la HP son las principales causas de morbilidad y por ende es capital realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno.⁵

En la PFP podemos encontrar un patrón restrictivo con caída de la CVF y un índice CVF/VEF1 normal. La DLCO, cuando se encuentra descendida en los pacientes con EPI podría ser secundaria al engrosamiento de la membrana de intercambio alveolar. Por lo tanto, la caída de la CVF y/o DLCO en los pacientes con EPI-ES son elementos pronósticos.^{4,5}

A su vez, el otro pilar diagnóstico es la TCAR. Es una herramienta fundamental para detectar compromiso de la enfermedad en el intersticio pulmonar así como la extensión, complicaciones, guiar tratamientos y evaluar la progresión de la fibrosis. El patrón radiológico más frecuentemente encontrado en la EPI-ES es el de neumonía intersticial no específica (NINE). La NINE se caracteriza por presentar imágenes en vidrio deslustrado y aumento de la trama reticular del parénquima asociada a bronquiectasias por tracción.^{4,5,8}

Pilares del tratamiento en la ES asociada y EPI

El tratamiento de la EPI-ES ha evolucionado en los últimos años de manera significativa, y, si bien los inmunosupresores tradicionales siguen siendo la base del tratamiento, se han empezado a utilizar terapias biológicas y antifibróticos.^{5,8} El objetivo terapéutico debe ser individualizado. Estas terapias tienen la capacidad de enlentecer la progresión del compromiso intersticial.^{2,5,8}

Medidas preventivas generales

Se recomienda el cese del tabaquismo y la rehabilitación respiratoria. Dado la fuerte asociación de EPI y reflujo gastroesofágico en pacientes con esclerosis sistémica, se recomienda realizar tratamiento completo para el mismo. Además, se recomienda la inmunización contra influenza, Covid-19 y neumococo, dado el tratamiento inmunosupresor, así como el cribado y tratamiento de la infección tuberculosa latente.^{10,11,12}

Tratamiento inmunosupresor

En 2006 fue publicado el ensayo Scleroderma Lung Study I (SLS I) que compara el uso de la ciclofosfamida (CYC) (titulada hasta 2 mg/kg) versus placebo para el tratamiento de la ES con EPI.¹³ Se demostró que la caída de la CVF fue menor en el grupo de CYC y se mantuvo estable por 24 meses en comparación con el grupo placebo. Además, el grupo CYC registró mejores valores de PFP y síntomas, a pesar de una mayor incidencia de efectos adversos no graves.

A partir del Scleroderma Lung Study II (SLSII), realizado en el año 2016, se demostró la no inferioridad de micofenolato de mofetilo (MMF) con respecto a la CYC, pero con un mejor perfil de seguridad, por lo cual se ha extendido la recomendación de inicio de este fármaco por sobre la CYC.¹⁴

El ensayo RECITAL comparó el uso de Rituximab (anticuerpo monoclonal anti CD 20), y Ciclofosfamida en diseño de superioridad, pero finalmente solo se pudo demostrar no inferioridad, en pacientes con EPI asociada a EAS (incluyendo ES, AR, EMTC, MII, entre otras).¹⁵ A partir de este ensayo, el Rituximab puede considerarse en pacientes que previamente hayan recibido MMF y/o CYC de forma sucesiva, y no hayan tolerado o no se haya logrado frenar la progresión de la enfermedad.

Por su parte, Tocilizumab es un bloqueador de la Interleucina 6, que se había postulado como terapia para disminuir la rigidez cutánea. En el primer ensayo clínico fase 2 (estudio faSScinate), se evidenció que un número pequeño de pacientes que recibieron tocilizumab presentaron una disminución de la caída de la CVF respecto a los que recibieron placebo, tanto a las 24 como a las 48 semanas. En el estudio fase III (FocuSSced) no se encontró diferencia significativa en la evolución de la afectación dérmica a las 48 semanas, pero la función pulmonar, medida por CVF, mostró una estabilización en el grupo tratado con tocilizumab, con una diferencia significativa respecto al placebo, así como mejoría imagenológica. A raíz de estos hallazgos, en 2021 se aprobó por la Food and Drug Administration (FDA) como el primer tratamiento biológico capaz de enlentecer la tasa de disminución de la función pulmonar en adultos con EPI asociada a ES.^{16,17}

No se recomienda el uso de corticosteroides en la ES. En caso de requerirlos (por ejemplo por la asociación con miopatía inflamatoria), no se recomienda superar los 15 mg diarios de prednisona, dados los efectos adversos y el aumento de riesgo de desarrollo de crisis renal esclerodérmica.^{3,5,10}

Terapias anti fibróticas

Nintedanib es un inhibidor de la tirosina quinasa, implicada en la fibrogénesis y es recomendado para el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y fibrosis pulmonar progresiva.⁵

En el ensayo SENSCIS (seguridad y eficacia de Nintedanib en la Esclerosis Sistémica), año 2019, se demostró que enlentece la tasa de descenso de la CVF a las 52 semanas frente al tratamiento estándar. No hubo diferencias significativas en la rigidez cutánea o la calidad de vida. A partir de este ensayo, el Nintedanib se aprobó por la FDA como tratamiento antifibrótico de primera línea en pacientes con EPI-ES.¹⁸

Consideraciones finales

La prevalencia de EPI en pacientes con ES puede alcanzar hasta un 60- 80% según las series, mientras que hasta un 40% desarrollará manifestaciones clínicas. Dado que esta es una de las principales causas de morbilidad, siempre debe sospecharse ante la presencia de síntomas, y realizarse un cribado sistemático y periódico, aún en pacientes asintomáticos, para su detección precoz, en etapas subclínicas; que permita realizar un tratamiento oportuno con el fin de evitar la progresión y la limitación funcional.

Se debe adecuar el abordaje a cada paciente teniendo en cuenta las comorbilidades y realizar las profilaxis correspondientes para evitar complicaciones, tanto de la patología como del tratamiento inmunosupresor. En este grupo de pacientes, el abordaje interdisciplinario tiene un rol fundamental, tanto al inicio como en el seguimiento de la patología.

Tabla 1. Criterios EULAR y ACR para la clasificación de ES

Afectación proximal de la piel
• Engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos, que se extiende proximalmente a las articulaciones metacarpofalángicas (criterio suficiente; puntuación 9)
Engrosamiento de la piel de los dedos (solo cuenta la puntuación más alta) • Dedos hinchados (puntuación 2)
• Esclerodactilia de los dedos (distal a las articulaciones metacarpofalángicas pero proximal a las articulaciones interfalángicas proximales (puntuación 4)
Lesiones en las yemas de los dedos (solo cuenta la puntuación más alta) • Úlceras en la punta de los dedos (puntuación 2)
• Cicatrices en las yemas de los dedos (puntuación 3)
Telangiectasias (puntuación 2)
Capilares ungueales anormales (puntuación 2)

Hipertensión arterial pulmonar o EPI (puntuación máxima de 2)
• Hipertensión arterial pulmonar (puntuación 2)
• Enfermedad pulmonar intersticial (puntuación 2)
Fenómeno de Raynaud (puntuación 3)
Anticuerpos relacionados con la esclerosis sistémica (puntuación máxima de 3) • Anticentrómero (puntuación 3)
• Anti-topoisomerasa I (puntuación 3)
• Anti-ARN polimerasa III (puntuación 3)
*Se necesita una puntuación total de 9 para una clasificación definitiva.

Tabla 2. Anticuerpos relacionados con riesgo de desarrollo de EPI en ES Adaptada de ⁽⁹⁾: Kuwana M, Gil-Vila A, Selva-O'Callaghan A. Role of autoantibodies in the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in autoimmune rheumatic disorders. Ther Adv Musculoskelet Dis [Internet]. 2021

Anticuerpos relacionados con riesgo de desarrollo de EPI en ES				
Anticuerpos	Patrón de ANA	Prevalencia	Asociación clínica	Prevalencia de EPI
Anti-PM/Sci	Nucleolar	3-6% ES, 25% ES-Miositis	Debut a edad más temprana, ES limitada, miositis, artritis	35-87% EPI
Anti-Ku	Moteado	15%	ES-Miositis, 2% ES, 9% Miositis Debut a edad más temprana, miositis, ES limitada, artritis, menos úlceras digitales	76% EPI
Anti Topoisomerasa I	Moteado u Homógeno	20 - 30%	ES difusa, úlceras digitales tempranas	80% EPI, 30-50% fibrosante progresiva
Anti-Th/To	Nucleolar	2-5% ES	ES limitada, HTP	50% EPI, 30% fibrosante progresiva
Anti-U11/U12 RNP	Moteado	1-3% ES	ES difusa y limitada	80% EPI
Anti-EIF2B	ANA negativo, citoplasmático	<1% ES	ES difusa	100% EPI
Anti-U1RNP	Moteado	5-35% ES u overlap con Enf mixta del tej. conectivo.	Debut a edad más temprana, artritis, miositis, ES limitada, HTP	35% EPI, 20% severa

Bibliografía

1. Van den Hoogen, F., Khanna, D., Fransen, J., Johnson, S. R., Baron, M., Tyndall, A., Matucci-Cerinic, M., Naden, R. P., Medsger, T. A., Jr, Carreira, P. E., Riemekasten, G., Clements, P. J., Denton, C. P., Distler, O., Allanore, Y., Furst, D. E., Gabrielli, A., Mayes, M. D., van Laar, J. M., Pope, J. E. (2013). 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis and Rheumatism, 65(11), 2737-2747.
2. Sistémicas EA, Graña D, Vargas A, Reumatología PA, Reumatóloga I. Esclerosis sistémica: forma de presentación y manejo terapéutico. Experiencia de un grupo de trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Rev Uruguay Med Interna. 2018;3(1):15-22.
3. Valentini G, Cuomo G, Abignano G, Pettillo A, Vettori S, Capasso A, et al. Early systemic sclerosis: assessment of clinical and pre-clinical organ involvement in patients with different disease features. Rheumatology 2011;50: 317-23.
4. Perelas, A., Silver, R. M., Arrossi, A. V., & Highland, K. B. (2020). Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. The Lancet. Respiratory Medicine, 8(3), 304-320.
5. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, King AD, Cramer D, Black CM, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: Indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. Arthritis Rheum. 1997;40(7):1229-36.

6. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, Müller-Ladner U, Bocelli-Tyndall C, Matucci-Cerinic M. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jun;66(6):754-63. doi: 10.1136/ard.2006.062901. Epub 2007 Jan 18. PMID: 17234652; PMCID: PMC1954657.
7. Khanna D, Tashkin DP, Denton CP, Renzoni EA, Desai SR, Varga J. Etiology, Risk Factors, and Biomarkers in Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Mar 15;201(6):650-660. doi: 10.1164/rccm.201903-0563CI. PMID: 31841044; PMCID: PMC7068837.
8. Navarro, C. (2006). Afección pulmonar en la esclerosis sistémica. Alveolitis, fibrosis e hipertensión arterial pulmonar. *Reumatología Clínica*, 2, S16–S19.
9. Kuwana M, Gil-Vila A, Selva-O'Callaghan A. Role of autoantibodies in the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in autoimmune rheumatic disorders. *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet]. 2021 Jan 27;13(14):1854–63. Available from: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1759720X2110324572024;76\(8\):1182-200](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1759720X2110324572024;76(8):1182-200).
10. Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, Chung JH, Danoff SK, George MD, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Treatment of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheumatol.*
11. MSP Dirección General de la Salud. División Epidemiología. Unidad de Inmunizaciones. MSP. Uruguay. Esquema de vacunación. 2022; Available from: https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/MSP_ESQUEMA_VACUNACION_URUGUAY.pdf
12. CHLA-EP, Facultad de Medicina - UdeLaR, Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa, Guía Nacional para el manejo de tuberculosis en situaciones especiales, 2017.
13. Tashkin DP, Elashoff R, et al. Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006 Jun 22;354(25):2655-66. doi: 10.1056/NEJMoa055120. PMID: 16790698.
14. Tashkin DP, Roth MD, et al. Scleroderma Lung Study II Investigators. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med.* 2016 Sep;4(9):708-719. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27469583; PMCID: PMC5014629.
15. Maher TM, Tudor VA, et al. RECITAL Investigators. Rituximab versus intravenous cyclophosphamide in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease in the UK (RECITAL): a double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med.* 2023 Jan;11(1):45-54. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00359-9. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36375479.
16. Khanna D, Denton CP, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2016 Jun 25;387(10038):2630-2640. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00232-4. Epub 2016 May 5. Erratum in: *Lancet.* 2018 Apr 7;391(10128):1356. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30807-9. PMID: 27156934.
17. Khanna D, Lin CJF, et al. FocuSSced investigators. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2020 Oct ;8(10):963-974. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30318-0. Epub 2020 Aug 28. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2020 Oct;8(10):e75. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30423-9. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2021 Mar;9(3):e29. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00107-7. PMID: 32866440.
18. Distler O, Highland KB, et al. SENSICIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019 Jun 27;380(26):2518-2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076. Epub 2019 May 20. PMID: 31112379.

Sarcoidosis: el pulmón y más allá

Sofía Carozzi¹ / Fernanda Luy¹ / Valeria Medina¹ / Agustina Torres² / Sofía Villamil² / Cecilia Catalá³ / Adriana Carlomagno⁴ / Valentina Más⁵ / Virginia Rodríguez⁴

¹ Residente de Medicina Interna. Hospital Maciel.

² Asistente Clínica Médica. Unidad Académica Médica 1.

³ Asistente Clínica Médica. Unidad Académica Médica 3.

⁴ Prof. Adjunto Clínica Médica. Unidad Académica Médica 1.

⁵ Prof. Adjunto Clínica Médica. Unidad Académica Médica 3.

Introducción

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica, inflamatoria, que se caracteriza por la formación de granulomas no caseificantes con afectación de cualquier tejido del organismo. Esto implica una gran variabilidad en la presentación clínica, que puede ir desde síntomas inespecíficos como astenia y fatiga, hasta compromiso respiratorio, cardiovascular, cutáneo, entre otros. Representa un desafío diagnóstico y terapéutico en la práctica clínica, dado su heterogeneidad en cuanto a síntomas, curso evolutivo y afectación en la calidad de vida. Siendo este último uno de los puntos relevantes a tomar en cuenta para la indicación de tratamiento según las últimas guías ⁽¹⁾.

El diagnóstico se establece en tres criterios fundamentales: manifestaciones clínicas compatibles, hallazgos anatomopatológicos caracterizados por granulomas no necrotizantes en muestras de tejido, y exclusión de otras patologías que pudieran justificar estos hallazgos ⁽²⁾.

La etiología no se encuentra aclarada, se plantea secundaria a una respuesta inmune desregulada frente a ciertos antígenos, en pacientes con predisposición genética, lo que conlleva a una respuesta inflamatoria exagerada con la consecuente formación de granulomas no caseificantes característicos en diferentes tejidos ⁽¹⁾.

La Sarcoidosis presenta una incidencia mundial anual en torno a 1-5 cada 100.000 habitantes, presentando gran variabilidad según la región, siendo la zona del Norte de Europa la de mayor prevalencia. La incidencia es mayor en pacientes afrodescendientes y en el sexo femenino. Estos datos se encuentran probablemente infraestimados dado el porcentaje de pacientes con presentación paucisintomática e inespecífica en los cuales no se llega al diagnóstico ^(2, 4, 5).

Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico

La sarcoidosis puede afectar a cualquier tejido del organismo, siendo el compromiso más frecuente el pulmonar y ganglionar, encontrándose en el 80% de los casos ⁽⁶⁾.

Sarcoidosis pulmonar: se clasifica según el compromiso radiológico, el cual se divide en cuatro estadios; a mayor estadio, menor porcentaje de remisión espontánea de la enfermedad.

En el estadio I se pueden ver en la radiografía de tórax adenopatías hiliares bilaterales, en el estadio II a estas se agrega el compromiso pulmonar, el estadio III presenta compromiso pulmonar sin adenopatías, y el estadio IV fibrosis pulmonar ⁽⁷⁾.

Los pacientes con compromiso pulmonar pueden mantenerse asintomáticos y diagnosticarse por hallazgos incidentales en la radiografía de tórax, o pueden presentar síntomas tales como disnea, tos o dolor torácico. Es habitual que estos síntomas se acompañen de manifestaciones sistémicas inespecíficas como astenia, malestar general, adelgazamiento y fiebre.

La severidad del compromiso pulmonar está determinada por la presencia o no de hipertensión arterial pulmonar, el compromiso intersticial, la función pulmonar y la afectación en la calidad de vida por síntomas respiratorios.

La espirometría respiratoria con difusión de monóxido de carbono sirve tanto para valorar la severidad de la enfermedad como para el seguimiento y la progresión de la misma ⁽⁷⁾.

Sarcoidosis Extrapulmonar

Dada la variedad en la afectación de órganos que puede presentar la sarcoidosis, se debe realizar el screening del compromiso extrapulmonar adecuado para cada paciente ⁽⁸⁾. De éstos, la piel es el órgano más afectado, con una frecuencia de entre 15-30%, seguido por el ojo en 5-20% de los casos, pudiendo haber también compromiso cardíaco, neurológico, hepático, esplénico y/o renal.

Las lesiones cutáneas se dividen en específicas o inespecíficas, según se presenten o no con granulomas típicos en la biopsia de piel. Las lesiones específicas incluyen lesiones máculo-papulares, placas, lupus pernio, nódulos subcutáneos, eritrodermia, ictiosis vulgar y alopecia, entre otras. Dentro de las lesiones inespecíficas puede haber eritema nodoso, acropaquia, calcinosis y prurigo ⁽⁹⁾.

En cuanto al compromiso oftalmológico, lo más frecuente es que los pacientes se presenten con uveítis u ojo seco. El compromiso puede ser asintomático, por lo que todos los pacientes con diagnóstico de sarcoidosis se benefician de valoración por oftalmólogo ⁽²⁾.

El compromiso cardiovascular puede darse por afectación del sistema de conducción, insuficiencia cardíaca, disfunción valvular, o enfermedad del pericardio. Ante la sospecha clínica o alteraciones en el ECG o Holter, se debe valorar la indicación de realizar una cardi resonancia o PET-TC.

La afectación renal por sarcoidosis puede presentarse como: nefritis tubulointersticial (con o sin granulomas), glomerulonefritis secundaria (sobre todo nefropatía IgA y membranosa), nefrocalcinosis y nefrolitiasis secundarias a hipercalcemia e hipercalcemia, o formas más raras como amiloidosis (AA) o masas renales con hidronefrosis. En vistas al diagnóstico se debe valorar al paciente clínicamente y con estudios paraclínicos (creatinina, estimación del filtrado glomerular, proteinuria, sedimento urinario, calcemia, calciuria y dosificación de 1.25-Vitamina D). Según estos resultados se valorará la indicación de punción biopsia renal ⁽¹⁰⁾.

Tratamiento y pronóstico

La decisión de cuándo y cómo iniciar tratamiento debe ser individualizada y es guiada por la severidad del compromiso orgánico y la afectación sobre la calidad de vida ⁽¹¹⁾. Los órganos afectados que conllevan mayor tasa de mortalidad son el corazón y los pulmones. A su vez, estos sumados a la afectación oftalmológica, renal y neurológica, son las principales causas de morbilidad ^(12,13).

Los lineamientos terapéuticos son similares para las distintas afectaciones, siendo de primera línea los corticoides, segunda línea inmunosupresores y de tercera línea inmunoterapia como es el infliximab ⁽¹³⁾.

Se detallan a continuación los principales tratamientos según el compromiso orgánico:

Afectación pulmonar:

Se considera iniciar tratamiento en la sarcoidosis pulmonar de alto riesgo (capacidad vital forzada (CVF) y capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) reducida, TC de tórax con enfermedad pulmonar intersticial y/o hipertensión pulmonar). ⁽¹⁴⁾ Se recomienda el uso de glucocorticoides sistémicos (GCS), teniendo como objetivo mejorar o preservar la CVF y la calidad de vida.

Cuando la indicación está dada por afectación de la calidad de vida, se recomienda evaluar el riesgo-beneficio de iniciar GCS a dosis bajas a medias, y definir la duración del tratamiento según la eficacia y efectos adversos.

En pacientes asintomáticos (bajo riesgo), se debe realizar seguimiento, y no está indicada la terapia con GCS.

En aquellos pacientes que bajo tratamiento con GCS tuvieron mala respuesta, efectos secundarios graves, o recaída, se recomienda metotrexate (otras opciones son azatioprina, leflunomida y micofenolato). Si se logra mejoría, se debe iniciar el tapering de los corticoides. Si por el contrario la adición del inmunosupresor es ineficaz o hay una nueva recaída se puede considerar terapia con medicamentos biológicos como los inhibidores del factor de necrosis tumoral-alfa (anti-TNF) ⁽¹³⁾.

En pacientes con afectación pulmonar se recomienda incluirlos en programas de rehabilitación pulmonar y fortalecimiento de la musculatura respiratoria ⁽¹⁵⁾

Afectación Cardíaca:

La decisión de indicar tratamiento en la sarcoidosis cardíaca también se basa en la evaluación de factores de mal pronóstico y estratificación del riesgo, a destacar: edad >50 años, FEVI<40%, CF III o IV (NYHA), HVI, taquicardia ventricular, adelgazamiento del tabique interventricular, determinación elevada de troponinas o BNP ^(16,17).

En pacientes con evidencia de afectación cardíaca se recomienda el uso de GSC solos o en combinación con otro inmunosupresor. La adición de otro inmunosupresor debe considerarse si el paciente presentó poca respuesta a los GCS, efectos secundarios significativos o recaída. Por último, si a pesar de estos, el tratamiento es ineficaz o hay recaída, se debe considerar el uso de anti-TNF ⁽¹³⁾.

Afectación Neurológica:

En pacientes con afectación neurológica significativa se recomienda la misma línea terapéutica que en casos anteriores. ⁽¹⁸⁾

Afectación Cutánea:

La indicación de tratamiento se basa mayoritariamente en criterios estéticos, sobre todo en lesiones extensas. El tratamiento de elección son los corticoides tópicos para lesiones de extensión limitada, cuando estos son ineficaces o la afectación es extensa puede indicarse GCS. Ante escasa respuesta puede considerarse la adición de Metotrexato ⁽¹³⁾.

Conclusiones

La sarcoidosis es una enfermedad de carácter multisistémico con presentaciones clínicas variables. La indicación de tratamiento debe ser individualizada y se basa en la extensión del compromiso, su severidad y la afectación de la calidad de vida.

Destacamos el rol fundamental del internista en esta patología que dado su heterogeneidad configura un desafío diagnóstico.

Bibliografía

1. Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Challenges of Sarcoidosis and Its Management. N Engl J Med. 2021 ;385(11):1018-1032.
2. Crouser, E. D., Maier, L. A., Wilson, K. C., Bonham, C. A., Morgenthau, A. S., Patterson, K. C., ... & Baughman, R. P. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. American journal of respiratory and critical care medicine. 2020 201(8): e26-e51.
3. Rossides M, Darlington P, Kullberg S, Arkema EV. Sarcoidosis: Epidemiology and clinical insights. J Intern Med. 2023;293(6):668-680.
4. Hena KM. Sarcoidosis Epidemiology: Race Matters. Front Immunol. 2020; 11:537382.
5. Arkema EV, Cozier YC. Sarcoidosis epidemiology: recent estimates of incidence, prevalence and risk factors. Curr Opin Pulm Med. 2020 Sep;26(5):527-534.
6. Judson MA. The Clinical Features of Sarcoidosis: A Comprehensive Review. Clin Rev. Allergy Immunol 2015; 49(1):63-78.
7. Thillai M, Atkins CP, Crawshaw A, et al. BTS Clinical Statement on pulmonary sarcoidosis. Thorax 2021; 76(1):4-20
8. American Thoracic Society Medical Section of the American Lung Association Statement on Sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160(2):736-55
9. Baughman, R. P., Valeyre, D., Korsten, P., Mathioudakis, A. G., Wuyts, W. A., Wells, A., & Ouellette, D. R. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. European Respiratory Journal, 2021; 58(6):2004079.
10. Bergner R, Löffler C. Renal sarcoidosis: approach to diagnosis and management. Curr Opin Pulm Med. 2018;24(5):513-520
11. Baughman RP, Scholand MB, Rahaghi FF. Clinical phenotyping: role in treatment decisions in sarcoidosis. Eur Respir Rev. 2020 Mar 20;29(155):190145

12. Swigris, J. J., Olson, A. L., Huie, T. J., Fernandez-Perez, E. R., Solomon, J., Sprunger, D., & Brown, K. K. Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988 to 2007. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2011; 183(11): 1524-1530.
13. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, Rottoli P, Nunes H, Lower EE, Judson MA, Israel-Biet D, Grutters JC, Drent M, Culver DA, Bonella F, Antoniou K, Martone F, Quadder B, Spitzer G, Nagavci B, Tonia T, Rigau D, Ouellette DR. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2021 Dec 16;58(6):2004079.
14. Kirkil G, Lower EE, Baughman RP. Predictors of Mortality in Pulmonary Sarcoidosis. *Chest*. 2018 Jan;153(1):105-113.
15. Strookappe, B., Saketkoo, L. A., Elfferich, M., Holland, A., De Vries, J., Knevel, T., & Drent, M. Physical activity and training in sarcoidosis: review and experience-based recommendations. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2016; 10(10): 1057-1068.
16. Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M, Morimoto S, Hiramitsu S, Nakano T, Izumi T, Sekiguchi M; Central Japan Heart Study Group. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *Am J Cardiol*. 2001 Nov 1;88(9):1006-10.
17. Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, Vihinen T, Miettinen H, Kaikkonen K, Haataja P, Kerola T, Kupari M. Usefulness of Cardiac Troponins as Markers of Early Treatment Response in Cardiac Sarcoidosis. *Am J Cardiol*. 2015 Sep 15;116(6):960-4.
18. Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Clinical features, treatment and outcome in neurosarcoidosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2016 Nov 15;16(1):220.

Enfermedad bronquiectásica: abordaje integral

Clara Aldabalde¹ / Florencia Burguez¹ / Florencia Vicentino¹ / Victoria Duarte¹ / Pilar Garino² / María Noel Rivero² / Zelika Criscuolo³ / Virginia Rodríguez³ / Valentina Más⁴

¹ Residente de Medicina Interna. Hospital Maciel.

² Asistente Clínica Médica. Unidad Académica Médica 3.

³ Prof. Adjunto Clínica Médica. Unidad Académica Médica 1.

⁴ Prof. Adjunto Clínica Médica. Unidad Académica Médica 3.

Introducción

Las bronquiectasias (BQ) son dilataciones anormales e irreversibles de los bronquios, caracterizados por la destrucción de la pared bronquial y del epitelio ciliar. Constituyen una alteración anatómica que puede presentar desde cambios histológicos mínimos hasta alteraciones inflamatorias agudas y/o crónicas (fibrosis). Según su morfología, se clasifican en cilíndricas, varicosas o quísticas ⁽¹⁾

La enfermedad bronquiectasias (EBQ) se caracteriza por dilatación bronquial irreversible, inflamación crónica y alteración en el clearance mucociliar. Las BQ no son una enfermedad en sí misma, sino el resultado final de diversas agresiones sobre las vías respiratorias. ⁽¹⁾

Fisiopatología

La fisiopatología se explica por un complejo “círculo vicioso”, propuesto por Cole ⁽²⁾. La infección, inflamación, daño estructural y alteración del barrido mucociliar, son los principales componentes. La disfunción del clearance mucociliar es responsable del contacto prolongado de microorganismos patógenos con el epitelio bronquial. La inflamación persistente interfiere con los mecanismos normales de reparación, lo que conduce a un daño progresivo de la pared bronquial, y finalmente a su destrucción. ⁽¹⁾

Diagnóstico

El diagnóstico de la EBQ se basa en cuatro pilares: clínico, radiológico, espirométrico e imagenológico.

Los pacientes con EBQ habitualmente presentan tos crónica y expectoración, acompañada en algunos casos de hemoptisis. Sufren exacerbaciones repetidas con aumento del esputo, cambios en sus características y síntomas sistémicos. El examen físico puede ser variable, se destacan crepitantes, roncus o sibilancias, y en etapas avanzadas puede observarse acropaquia, cianosis, pérdida de peso, disnea, hipertensión pulmonar o cor pulmonale ⁽¹⁾.

La radiografía de tórax tiene una sensibilidad y especificidad baja para el diagnóstico de

bronquiectasias ⁽¹⁾. Su rol se limita a la sospecha de complicaciones como neumonía, neumotórax o atelectasias. Actualmente, la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) es la técnica de elección, tanto para el diagnóstico, la extensión y la progresión de la enfermedad ⁽³⁾.

El diagnóstico imagenológico, sigue los criterios de Neidich et al ⁽⁴⁾, basándose en la demostración de una dilatación bronquial en base al diámetro de la arteria brónquica adyacente. Los signos directos son: dilatación bronquial con una relación broncoarterial mayor de 1-1,5 (signo de anillo de sello), falta de afinamiento bronquial y visualización de bronquios a 1 centímetro de la pleura. Los “signos indirectos”,

constituyen el engrosamiento de la pared bronquial, pérdida de volumen lobular, patrón en mosaico, nódulos en árbol en brote y tapones de moco ⁽⁵⁾.

Asimismo, la TCAR es una herramienta en la valoración de la etiología. Las BQ de distribución difusa sugieren una enfermedad sistémica subyacente. Las secundarias a tuberculosis predominan en campos superiores, mientras que aquellas provocadas por micobacterias no tuberculosas predominan en llingula y lóbulo medio. Las secundarias a aspergilosis broncopulmonar alérgica suelen ser de distribución central. La TCAR puede asimismo indicar la etiología en casos de malformaciones congénitas, situs inversus, traqueobroncomegalia, obstrucción bronquial o enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina ^(6, 7)

Las pruebas de función respiratoria, en especial la espirometría y la prueba con broncodilatadores, deben realizarse anualmente ⁽¹⁾. El hallazgo más característico es la obstrucción progresiva al flujo aéreo, que se correlaciona con el engrosamiento de la pared bronquial. El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) es el principal factor espirométrico predictor de mortalidad ⁽¹⁾.

Severidad. E-FACED y BSI

La severidad y pronóstico de la EBQ, se puede medir según las escalas FACED, E-FACED y BSI. La puntuación FACED predice el riesgo de mortalidad a cinco años, así como número y gravedad de exacerbaciones. Se calcula utilizando el VEF1 previsto para la edad, la colonización crónica por *Pseudomonas*, la extensión radiológica de la enfermedad y la puntuación de la escala de disnea mMRC ⁽⁸⁾.

El score E-FACED es una herramienta útil para el manejo clínico y la valoración inicial. Este índice amplía el FACED mediante la incorporación de la variable “número de exacerbaciones graves con ingreso hospitalario en el último año”, lo que le confiere una excelente capacidad para predecir exacerbaciones futuras, especialmente las graves, y para identificar el fenotipo exacerbador. Evalúa seis variables asignando a cada una un puntaje de 0 a 2. Según el puntaje total, la enfermedad se clasifica en leve (0–3), moderada (4–6) o grave (≥ 7) ⁽⁸⁾.

El Índice de Severidad de Bronquiectasias (BSI, por sus siglas en inglés) es una herramienta multidimensional validada que incluye variables clínicas, funcionales, microbiológicas y radiológicas para estimar la gravedad de la enfermedad y predecir eventos futuros. Considera la edad, el índice de masa corporal (IMC), el VEF1, la presencia y tipo de colonización bronquial crónica (por *Pseudomonas aeruginosa* u otros microorganismos), el número de exacerbaciones en el año previo, la existencia de exacerbaciones graves con hospitalización en los últimos dos años, el grado de disnea según la escala mMRC, el tipo de bronquiectasias (cilíndricas o quísticas) y la extensión radiológica medida por el número de lóbulos pulmonares afectados ⁽⁸⁾.

Etiología

La EBQ es una enfermedad heterogénea y se asocia a múltiples etiologías y enfermedades coexistentes, que varía en función de la población en la que se asientan ⁽⁵⁾. (Tabla 1).

La búsqueda sistemática de la etiología, especialmente de aquellas que implican un tratamiento específico, cobran un importante valor en el manejo y pronóstico ⁽¹⁾. Este grupo comprende: inmunodeficiencias (ID) primarias y secundarias, aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), fibrosis quística (FQ) e infección por micobacterias tuberculosas y no tuberculosas. ⁽⁷⁾. La artritis reumatoide (AR) y la discinesia ciliar primaria (DCP) se asocian con fenotipos más graves, comprometiendo el pronóstico y demandando estrategias terapéuticas específicas.

Tabla 1. Etiología de las bronquiectasias. Adaptado de: Martínez-García MÁ, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Arch Bronconeumol [Internet]. 2018;54(2):79–87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.07.015>.

Postinfecciosas	Bacterias, micobacterias, virus, hongos
Obstrucción bronquial	Intrínseca: Estenosis, broncolitiasis, cuerpo extraño, tumores. Extrínseca: Adenopatías, tumores extrínsecos, aneurismas.
Inmunodeficiencias	Primarias: Déficit de anticuerpos, inmunodeficiencias combinadas, otros. Secundaria: Quimioterapia, trasplante, Virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
Alteraciones en el clearance mucociliar	Fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, Síndrome de Young.
Neumonitis inflamatoria	Por aspiración de vía aérea, reflujo gastroesofágico (RGE), inhalación de tóxicos

Anomalías en el árbol bronquial	Síndrome Mounier-Kuhn, defectos del cartílago, secuestro pulmonar, traqueobroncomalacia.
Asociada a otras enfermedades Aspergilosis broncopulmonar alérgica.	Enfermedades autoinmunes sistémicas, enfermedad inflamatoria intestinal, otras enfermedades respiratorias, déficit de alfa-1-antitripsina.

En todos los pacientes con EBQ se debe realizar una evaluación etiológica integral: hemograma para detectar eosinofilia, neutropenia o linfopenia (indicativos de inmunodeficiencia), baciloscopia y cultivo de esputo para micobacterias (tuberculosis y micobacterias no tuberculosas (MNT)), además de proteinograma y electroforesis sérica para diagnóstico de inmunodeficiencias primarias. Se debe solicitar serología para VIH. Y al menos una vez realizar test de sudor para descartar Fibrosis Quística. Es necesario dosificar IgE total y, en caso de estar elevada, cuantificar IgE específica para Aspergillus. ⁽⁵⁾

Según sospecha clínica se solicitará: biopsia de tejido nasal y test genético (para diagnóstico de discinesia ciliar primaria), dosificación de niveles de alfa-1-antitripsina (para descartar su déficit), y en caso de sospecha de artritis reumatoidea (AR) solicitar factor reumatoideo y anticuerpos anti péptidos citrulinados. ⁽⁵⁾

Exacerbación de enfermedad bronquiectásica

Las exacerbaciones de la EBQ se definen como un deterioro clínico agudo y sostenido caracterizado por el aumento del volumen y/o la purulencia del esputo o hemoptisis. Se puede acompañar de compromiso sistémico y deterioro de la función respiratoria, que determinan una modificación en el manejo terapéutico ⁽⁹⁾.

Son eventos significativos en el curso natural de la enfermedad e influyen de manera contundente en el pronóstico vital y funcional a corto y largo plazo ⁽¹⁰⁾. Su número y frecuencia son marcadores de gravedad, actividad y mal control de la enfermedad ⁽¹¹⁾. El costo económico relacionado con la EBQ está principalmente dado por el tratamiento de las exacerbaciones e ingresos hospitalarios. ⁽¹²⁾

Etiología de la exacerbación

La etiología de la exacerbación de la EBQ es multifactorial, pudiendo estar asociadas a agentes exógenos y endógenos, que a continuación se detallan ⁽¹⁰⁾.

• Factores exógenos

La infección bronquial crónica (IBC) tiene una clara relación con el riesgo de exacerbación ⁽⁸⁾. Se define como el aislamiento de un mismo microorganismo potencialmente patógeno (MPP) en tres o más cultivos consecutivos en un periodo de al menos seis meses, en muestras separadas entre sí por al menos un mes ⁽¹³⁾. Los patógenos más frecuentemente aislados son: Pseudomona (P.) aeruginosa, Haemophilus Influenzae, Staphylococcus aureus, entre otros ⁽³⁾.

Los virus son responsables de hasta un 25% de las exacerbaciones ⁽¹⁴⁾. Los más comúnmente implicados son rinovirus, influenza A y B y virus respiratorio sincitial (VRS) ⁽¹⁵⁾. Además, la contaminación ambiental puede contribuir a la exacerbación de la EBQ ^(10, 16).

• Factores endógenos

Se han identificado factores inherentes al huésped que contribuyen al desarrollo de las exacerbaciones, incluyendo diferentes perfiles inflamatorios y moleculares ⁽¹⁷⁾.

Se ha evidenciado una mayor actividad de la elastasa neutrofilica, medida en el esputo, asociada a una mayor frecuencia de exacerbaciones. Sus niveles aumentan durante las exacerbaciones y disminuyen tras el tratamiento antibiótico ^(10, 18). En el mismo sentido, la presencia de eosinófilos ≥ 300 cel/ μ L se ha identificado en hasta un tercio de los pacientes con EBQ sin asma ⁽¹⁹⁾. Este fenotipo se ha asociado con una mayor actividad inflamatoria, enfermedad más grave, disnea severa, deterioro de la función respiratoria y un mayor impacto en la calidad de vida ⁽¹⁹⁾.

Estos factores han sido objeto de la creciente investigación en los últimos años, ya que representan posibles dianas para el desarrollo de terapias dirigidas ⁽¹⁰⁾.

Factores predisponentes para exacerbaciones

- Exacerbaciones previas

El antecedente de exacerbaciones graves en el último año constituye uno de los factores de riesgo más importantes para presentar una nueva exacerbación ⁽¹¹⁾. Según datos del Registro Europeo de Bronquiectasias (EMBARC), más de un tercio de los pacientes son exacerbadores frecuentes ⁽²⁰⁾, definido como aquellos que presentan tres o más exacerbaciones por año ⁽²¹⁾. Tanto la frecuencia de exacerbaciones como el intervalo entre ellas se consideran marcadores de gravedad ^(22, 23).

- Infección bronquial crónica.

La infección crónica por *P. aeruginosa* se asocia de forma independiente con una mayor frecuencia de exacerbaciones, incremento de ingresos hospitalarios, deterioro en la calidad de vida y mayor mortalidad ^(18,24).

- Estado nutricional y comorbilidades

La desnutrición y las comorbilidades respiratorias (asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica) se asocia con un aumento del estado inflamatorio sistémico, deterioro de la función pulmonar, colonización por *Pseudomonas* y exacerbaciones más severas ^(10, 25).

Severidad de la exacerbación

Actualmente no existe un instrumento validado para evaluar la gravedad ni predecir mortalidad de las exacerbaciones por lo que es fundamental el criterio clínico ⁽¹¹⁾. La guía española para el tratamiento de la EBQ en adultos clasifica las exacerbaciones en tres niveles de severidad:

- Leves o moderadas: se caracterizan por estabilidad clínica y pueden manejarse ambulatoriamente con tratamiento antibiótico vía oral ⁽³⁾.
- Graves: se definen por la presencia de al menos uno de los siguientes criterios: insuficiencia respiratoria aguda o crónica agudizada, fiebre elevada u otros signos de sepsis, hemoptisis franca o deterioro significativo de la función pulmonar ⁽¹⁷⁾. Requieren antibióticos intravenosos y hospitalización ^(3, 26).
- Muy graves: cursan con inestabilidad hemodinámica, alteración del nivel de consciencia o necesidad de ingreso en unidad de cuidados intermedios o intensivos, y/o ventilación mecánica invasiva ⁽³⁾.

Tratamiento de las exacerbaciones

El objetivo es mejorar los outcomes clínicos. Disminuir la carga de síntomas, la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, la calidad de vida y detener la progresión de la enfermedad. El abordaje terapéutico se basa en cuatro pilares: antibioticoterapia, fisioterapia respiratoria, broncodilatadores y mucolíticos. (Tablas 2, 3 y 4).

- Antibioticoterapia

Los antibióticos constituyen el principal pilar terapéutico ⁽¹⁰⁾, ya que reducen la carga bacteriana y la inflamación local y sistémica ⁽²⁷⁾. Debe guiarse por los resultados de aislamientos microbiológicos previos ^(10, 28), y en caso de no disponer de los mismos debe iniciarse de forma empírica, considerando el riesgo individual de infección por *Pseudomonas aeruginosa*. El mismo está definido por: antecedentes de aislamientos previos, hospitalizaciones frecuentes, internación reciente en unidad de cuidados intensivos, múltiples ciclos antibióticos o enfermedad subyacente grave ⁽²⁸⁾.

Antes de iniciar el tratamiento, se recomienda obtener una muestra de esputo para estudio microbiológico, con el fin de ajustar posteriormente la terapia ⁽³⁾. En las tablas 2 y 3 se detallan los esquemas de tratamiento de elección para exacerbaciones leves y graves, respectivamente, según las recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) ⁽²⁸⁾. La tabla 3 detalla las pautas de tratamiento recomendadas en nuestro medio por la Cátedra de Neumología de la Universidad de la República (UDELAR) y la Unidad de Enfermedades Infecciosas (UEI) del Hospital Maciel.

La duración recomendada para el tratamiento son 14 días, especialmente para pacientes con infección por *P. aeruginosa* ^(6, 9, 21).

Tabla 2. Tratamiento antibiótico de elección en la exacerbación leve (SEPAR, 2018) ²³

Agente	Elección	Alternativa	Duración
Haemophilus influenzae	Amoxicilina-clavulánico 875 mg c/8h	Amoxicilina 1-2 gr c/8h Ciprofloxacino 750 mg c/12h Azitromicina 500 mg c/24h Cefditoren 200-400 mg c/12h	10-21 días Azitromicina: 3-5 días
Staphylococcus aureus	Cloxacilina 500-1000 mg c/6h	Amoxicilina-clavulánico 875 mg c/8h Cotrimoxazol 160/800 mg c/12h	10-21 días
Staphylococcus aureus resistente a la meticilina	Linezolid 600 mg c/12h	Cotrimoxazol 160/800 mg c/12h Clindamicina 300-450 mg c/6-8h Tedizolid 200 mg c/24h	10-21 días
P. aeruginosa	Ciprofloxacino 750 mg c/12h	Levofloxacino 750 mg c/24h Levofloxacino 500 mg c/12h	14-21 días

Tabla 3. Tratamiento antibiótico de elección en la exacerbación grave (SEPAR, 2018) ⁽²⁸⁾

Agente	Elección	Alternativa	Duración
Haemophilus influenzae	Amoxicilina-clavulánico 1-2gr c/8h	Ceftriaxona 2gr c/24h	14-21 días
Staphylococcus aureus	Cloxacilina 1-2 gr c/4-6h	Amoxicilina-clavulánico 1-2 gr c/8h Vancomicina 15-20 mg/kg c/8-12h	14-21 días
SRM	Linezolid 600 mg c/12h	Vancomicina 15-20 mg/kg c/8-12h Ceftarolina 600 mg c/12h	14-21 días
P. aeruginosa	Ceftazidima 2gr c/8h +/- Tobramicina 5-10 mg/kg/24h	Imipenem 1gr c/8h Piperacilina/tazobactam 4gr c/8h Aztreonam 2gr c/8h Cefepime 2gr c/8h Meropenem 2gr c/8h Ciprofloxacino 400 c/12h +/- amikacina 15-20 mg/kg c/24h o Gentamicina 5-7 mg/kg c/24h Ceftolozano/tazobactam 1-2g/8h	14-21 días

Tabla 4. Pautas locales de tratamiento antibiótico de la exacerbación de BQ. Abreviaturas- V/O: vía oral; I/V: intravenoso; SRM: Staphylococcus aureus resistente a la meticilina; TMP SMX: trimetoprim sulfametoxazol; CIM: concentración inhibitoria mínima. AMG: aminoglucósido

Agente	Exacerbación leve (V/O)	Exacerbación severa (I/V)
Haemophilus influenzae	Amoxicilina-Clavulanico 875-125mg cada 12hs) / Amoxicilina 500 mg cada 8hs.	Ampicilina Sulbactam 3 gr cada 6hs (si productor de B lactamasas) / Ampicilina 2gr cada 6 hs
Staphylococcus aureus	Cefalexina 1gr cada 8 hs. Linezolid 600 mg cada 12 hs	Cefalexina 2gr cada 6 hs
SRM	TMP / SMX 160/800 mg cada 12hs	Vancomicina 20mg/kg cada 12hs. Linezolid 600mg cada 12hs
P. aeruginosa	Ciprofloxacina 750mg cada 12hs. Levofloxacina 750 mg/día o 500 mg cada 12 hs.	Ceftazidime 2 gr iv cada 8 hs CIM <2. Si CIM>4 asociar Ciprofloxacina + AMG

- Drenaje mucociliar

Mucolíticos: Se recomienda el uso de bromhexina a dosis altas durante 15 días en los períodos de exacerbación para mejorar el drenaje de secreciones ⁽⁶⁾. Si bien la N acetil cisteína es ampliamente utilizada en otras enfermedades respiratorias crónicas, porque disminuye la viscosidad del moco, tiene propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, su efectividad en EBQ no está bien documentada.

Fisioterapia respiratoria: Tienen como objetivo eliminar las secreciones bronquiales, reduciendo así la carga bacteriana y la inflamación, incluyen técnicas manuales e instrumentales ^(9,11).

- Otras medidas terapéuticas

Broncodilatadores: No se recomienda su uso sistemático. Deben utilizarse en aquellos pacientes que presentan otra indicación para su uso, como asma y EPOC ^(3, 6, 11)

Corticoides: No existe suficiente evidencia sobre el uso de corticosteroides sistémicos ⁽¹¹⁾. Estudios recientes señalan un papel potencial para los corticosteroides inhalados (CI) en el tratamiento de las exacerbaciones eosinofílicas de EBQ ^(11, 29).

Tratamiento antibiótico en exacerbadores frecuentes

Las guías recomiendan realizar tratamiento antibiótico a largo plazo en aquellos pacientes con 3 o más exacerbaciones de EBQ en un año, dado que reduce el número de exacerbaciones, el tiempo hasta la siguiente exacerbación y la purulencia de esputo ^(6, 21).

En pacientes con infección por *P. aeruginosa* se recomienda terapia a largo plazo con antibióticos inhalados; mientras que en pacientes con infección crónica por MPP diferentes a *P. aeruginosa*, se recomienda como primera línea la terapia a largo plazo con macrólidos, generalmente azitromicina en pauta de administración trisemanal ^(6, 21). Según un metaanálisis del año 2019 ⁽²⁹⁾ el efecto de los macrólidos sobre *P. aeruginosa* se le atribuye a sus propiedades inmunomoduladoras ^(11, 30). En pacientes con infección crónica por *P. aeruginosa* en los que un antibiótico inhalado está contraindicado, es mal tolerado o no está disponible, debería indicarse un tratamiento a largo plazo con macrólidos ^(6, 21).

En pacientes con terapia a largo plazo con macrólidos debe evaluarse aparición de efectos adversos como alteraciones en el electrocardiograma (prolongación del segmento QT), y en la función hepática. Debe realizarse además cultivo de micobacterias, por el riesgo de inducir la aparición de cepas resistentes ^(3, 11).

Los antibióticos inhalados recomendados para el tratamiento de *P. aeruginosa* son aztreonam lisina, ciprofloxacina, colistimetato, gentamicina y tobramicina ⁽⁶⁾. Estos son bien tolerados, logran una buena concentración en las vías respiratorias reduciendo la carga bacteriana con menos efectos secundarios sistémicos ⁽³¹⁾.

Terapia antiinflamatoria

La identificación de nuevas terapias no antibióticas que sean capaces de modular la inflamación en la EBQ, como el Brensocatib, es de sumo interés y están actualmente en estudio ⁽³²⁾. Éste es un inhibidor reversible oral de la dipeptidil peptidasa 1 (DPP1), enzima responsable de la activación de las serina proteasas de los neutrófilos ⁽³⁶⁾. Al inhibir la DPP1, los neutrófilos se liberan de la médula ósea con niveles reducidos de elastasa de neutrófilos activa, reduciendo así la inflamación ^(32, 33).

La elastasa de neutrófilos, medida en el esputo de pacientes con EBQ, es un parámetro que se asocia con la extensión clínica y radiológica de la enfermedad así como con la función pulmonar, pudiendo predecir qué pacientes tienen mayor riesgo de exacerbaciones graves ⁽¹⁸⁾. El ensayo clínico de fase 2, WILLOW, comparó el tratamiento con Brensocatib versus placebo en pacientes con EBQ que habían tenido al menos 2 exacerbaciones en el último año ⁽³³⁾. En el grupo de pacientes que recibió Brensocatib se observó una reducción significativa de la elastasa de neutrófilos en el esputo, un aumento del tiempo hasta la siguiente exacerbación y una reducción del riesgo de exacerbación de aproximadamente un 40% en comparación con el placebo ⁽³³⁾. Esta terapia se encuentra actualmente en ensayos de fase 3 ⁽¹⁰⁾.

Por otro lado, la terapia regular con corticoides inhalados (CI) podría ser beneficiosa para prevenir las exacerbaciones en pacientes con eosinofilia elevada ⁽¹¹⁾.

En el estudio EMBARC, el uso regular de CI redujo el riesgo de hospitalización en pacientes con EBQ y asma ⁽⁶⁾.

Conclusiones

La EBQ es una enfermedad compleja que requiere un enfoque integral y multidisciplinario. El manejo eficaz de las exacerbaciones, así como la prevención de su recurrencia, es crucial para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

La profundización en la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad y la heterogeneidad de los pacientes ha permitido el desarrollo de tratamientos más efectivos y personalizados. Las investigaciones continúan explorando nuevos enfoques y terapias para ofrecer mejores resultados a largo plazo y reducir la carga de esta enfermedad.

Bibliografía

1. Martínez-García, M. Á., Máiz, L., Oliveira, C., Girón, R. M., de la Rosa, D., Blanco, M., Cantón, R., Vendrell, M., Polverino, E., de Gracia, J., & Prados, C. (2018b). Archivos de Bronconeumología, 54(2), 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.07.015>
2. Romero, S., & Graziani, D. (2018). Bronchiectasis. Medicine, 12(63), 3691–3698. <https://doi.org/10.1016/j.med.2018.09.010>
3. Martínez-García, M. Á., Máiz, L., Oliveira, C., Girón, R. M., de la Rosa, D., Blanco, M., Cantón, R., Vendrell, M., Polverino, E., de Gracia, J., & Prados, C. (2018a). Spanish guidelines on treatment of bronchiectasis in adults. Archivos de Bronconeumología, 54(2), 88–98. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.07.016>
4. Polverino, E., Dimakou, K., Hurst, J., Martínez-García, M.-A., Miravittles, M., Paggiaro, P., Shteinberg, M., Aliberti, S., & Chalmers, J. D. (2018). The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: state of the art and future directions. The European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology, 52(3), 1800328. <https://doi.org/10.1183/13993003.00328-2018>
5. Chalmers, J. D., Chang, A. B., Chotirmall, S. H., Dhar, R., & McShane, P. J. (2018). Bronchiectasis. Nature Reviews. Disease Primers, 4(1), 45. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0042-3>
6. Vendrell, M., de Gracia, J., Oliveira, C., Martínez-García, M. A., Girón, R., Máiz, L., Cantón, R., Coll, R., Escribano, A., & Solé, A. (2008). Archivos de bronconeumología, 44(11), 629–640. <https://doi.org/10.1157/13128330>
7. Choi, H., McShane, P. J., Aliberti, S., & Chalmers, J. D. (2024). Bronchiectasis management in adults: state of the art and future directions. The European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology, 63(6), 2400518. <https://doi.org/10.1183/13993003.00518-2024>
8. Martínez-García, Miguel Á., de Gracia, J., Vendrell Relat, M., Girón, R.-M., Máiz Carro, L., de la Rosa Carrillo, D., & Oliveira, C. (2014). Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. The European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology, 43(5), 1357–1367. <https://doi.org/10.1183/09031936.00026313>
9. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, De Soyza A, Elborn SJ, Floto AR, et al. British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults. Thorax [Internet]. 2019;74 (Suppl 1): 1–69. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212463>
10. Choi H, Chalmers JD. Bronchiectasis exacerbation: a narrative review of causes, risk factors, management and prevention. Ann Transl Med [Internet]. 2023;11(1):25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/atm-22-3437>
11. De Angelis A, Johnson ED, Sutharsan S, Aliberti S. Exacerbations of bronchiectasis. Eur Respir Rev [Internet]. 2024;33(173):240085. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0085-2024>
12. Roberts JM, Goyal V, Kularatna S, Chang AB, Kapur N, Chalmers JD, et al. The economic burden of bronchiectasis: A systematic review. Chest [Internet]. 2023;164(6):1396–421. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2023.06.040>
13. Martínez-García MA, Athanazio RA, Girón R, Máiz-Carro L, de la Rosa D, Oliveira C, et al. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED score. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis [Internet]. 2017;12:275–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S121943>
14. Araújo D, Shteinberg M, Aliberti S, Goeminne PC, Hill AT, Fardon TC, et al. The independent contribution of Pseudomonas aeruginosa infection to long-term clinical outcomes in bronchiectasis. Eur Respir J [Internet]. 2018;51(2):1701953. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01953-2017>
15. Polverino E, Rosales-Mayor E, Benegas M, Menendez R, Alcaraz-Serrano V, Ansotegui E, et al. Pneumonic and non-pneumonic exacerbations in bronchiectasis: Clinical and microbiological differences. J Infect [Internet]. 2018;77(2):99–106. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2018.04.006>
16. Perl S, Shteinberg M. Bronchiectasis exacerbations: Definitions, causes, and acute management. Semin Respir Crit Care Med [Internet]. 2021;42(4):595–605. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1730944>
17. Raboso B, Pou C, Abril R, Erro M, Sánchez C, Manzano C, et al. Bronchiectasis. Open Respir Arch [Internet]. 2024;6(3):100339. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.opresp.2024.100339>
18. Chalmers JD, Moffitt KL, Suarez-Cuartin G, Sibila O, Finch S, Furrie E, et al. Neutrophil elastase activity is associated with exacerbations and lung function decline in bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2017;195(10):1384–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201605-1027OC>

19. Oriano M, Gramegna A, Amati F, D'Adda A, Gaffuri M, Contoli M, et al. T2-high endotype and response to biological treatments in patients with bronchiectasis. *Biomedicines* [Internet]. 2021;9(7):772. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines9070772>
20. Chalmers JD, Polverino E, Crichton ML, Ringshausen FC, De Soyza A, Vendrell M, et al. Bronchiectasis in Europe: data on disease characteristics from the European Bronchiectasis registry (EMBARC). *Lancet Respir Med* [Internet]. 2023;11(7):637–49. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00093-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00093-0)
21. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J* [Internet]. 2017;50(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00629-2017>
22. Chalmers JD, Aliberti S, Filonenko A, Shteinberg M, Goeminne PC, Hill AT, et al. Characterization of the “frequent exacerbator phenotype” in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2018;197(11):1410–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201711-2202OC>
23. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2014;189(5):576–85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201309-1575OC>
24. Girón RM, Martínez-Vergara A, Oscullo Yépez G, Martínez-García MA. Las bronquiectasias como enfermedad compleja. *Open Respiratory Archives* [Internet]. 2020; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.opresp.2020.05.007>
25. Qi Q, Li T, Li JC, Li Y. Association of body mass index with disease severity and prognosis in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Braz J Med Biol Res* [Internet]. 2015;48(8):715–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20154135>
26. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* [Internet]. 2010;65 Suppl 1(Suppl 1):i1–58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.136119>
27. Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ, Doherty C, Govan JR, Hill AT. Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2012;186(7):657–65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201203-0487OC>
28. Villares MA, Peña AR, Fraga SS, González SS. Bronquiectasias. *Medicine* [Internet]. 2022;13(65):3809–16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2022.10.001>
29. Chalmers JD, Boersma W, Lonergan M, Jayaram L, Crichton ML, Karalus N, et al. Long-term macrolide antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2019;7(10):845–54. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30191-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30191-2)
30. Mac Aogáin M, Narayana JK, Tiew PY, Ali NABM, Yong VFL, Jaggi TK, et al. Integrative microbiomics in bronchiectasis exacerbations. *Nat Med* [Internet]. 2021 [citado el 7 de junio de 2025];27(4):688–99. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01289-7>
31. Cordeiro R, Choi H, Haworth CS, Chalmers JD. The efficacy and safety of inhaled antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: Updated systematic review and meta-analysis. *Chest* [Internet]. 2024;166(1):61–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2024.01.045>
32. Giam YH, Shoemark A, Chalmers JD. Neutrophil dysfunction in bronchiectasis: an emerging role for immunometabolism. *Eur Respir J* [Internet]. 2021;58(2):2003157. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.03157-2020>
33. Chalmers JD, Haworth CS, Metersky ML, Loebinger MR, Blasi F, Sibila O, et al. Phase 2 trial of the DPP-1 inhibitor brensocatib in bronchiectasis. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;383(22):2127–37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021713>

Inmunizaciones en pacientes con enfermedades respiratorias

Emanuel Castro¹ / Catherine García¹ / Mariana Patrone² / Joseline Altez²

1-Residente Hospital Maciel

2-Asistente Clínica Médica. Unidad Académica Médica 1.

Es indiscutible que las vacunas son una piedra angular de la salud pública, previniendo de forma activa enfermedades infecto-contagiosas. Frente a un aumento en la esperanza de vida, el diagnóstico de pluripatologías y la gran oferta de tratamientos, surgen dificultades en la práctica clínica para definir las estrategias y oportunidades de vacunación. Es por este motivo que destacamos la importancia de definir:

¿Qué inmunizaciones estarían indicadas realizar frente al diagnóstico de una enfermedad que potencialmente requiera un tratamiento inmunosupresor?

En primer lugar, se debe evaluar el esquema de vacunación y actualizarlo en caso de ser necesario. Recordar que la indicación y oportunidad de vacunación se deberá evaluar de forma individualizada, teniendo en cuenta diferentes aspectos:

- Enfermedad de base: enfermedades respiratorias, autoinmunes, o portador del virus de la inmunodeficiencia humana entre otras.
- Grado de inmunosupresión
- Tipo de vacuna indicada

En cuanto al grado de inmunosupresión se clasifica en alto grado o de bajo grado. (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de grado de inmunosupresión.

Inmunosupresión de alto grado.	Inmunosupresión de bajo grado.
Prednisona ≥ 20 mg / día	Corticosteroides sistémicos a bajas dosis
Inmunomoduladores biológicos	Metotrexate ≤ 24 mg/semanales, azatioprina ≤ 180 mg día
VIH con recuento de CD4 menor a 200	VIH con un recuento de CD4 mayor a 200
Inmunodeficiencia primaria combinado	

En cuanto al tipo de vacuna (tabla 2):

1- Las vacunas inactivadas se pueden administrar con seguridad durante estos tratamientos e idealmente dos semanas previas al inicio del mismo para asegurar su eficacia.

Si se administra durante el periodo de inmunosupresión la respuesta puede ser menor o inadecuada y requerir revacunación al menos 3 meses posteriores a finalizado el tratamiento.

Dentro de las vacunas inactivas que se pueden administrar encontramos: antigripal anual, antineumocócica secuencial, Covid, Virus Hepatitis B y A si corresponde.

2- Las vacunas a virus vivos atenuados se encuentran contraindicadas. En caso de ser necesario su indicación se deben administrar al menos 4 semanas previas al inicio de tratamiento. Deben evitarse en

las dos semanas anteriores y si no fue posible su administración previa, se recomienda la vacunación de 3 - 6 meses posteriores de finalizado el tratamiento.

Tabla 2: Clasificación de vacunas.

Tipos de vacunas	Vacunas atenuadas	Vacunas inactivadas	ARNm
Viricas	SRP Varicela Fiebre amarilla	Antigripal estacional Hepatitis A Hepatitis B VPH	SARS COV 2
Bacterianas	BCG	Neumococo 13 V Neumococo 23 V Antimeningocócica Haemophilus influenzae tipo B	

La vacunación constituye una herramienta esencial dentro de los programas de salud pública, al contribuir significativamente a la reducción de la incidencia de enfermedades infectocontagiosas y de sus formas clínicas graves. Su rol adquiere particular relevancia en poblaciones con condiciones especiales, como el inmunocompromiso primario o secundario, donde la prevención adquiere carácter prioritario. En definitiva, una planificación anticipada y un adecuado manejo del esquema de vacunación son cruciales para proteger a esta población vulnerable.

Bibliografía

1. Programa Nacional Operativo de Inmunizaciones [Internet]. CHLAEP. 2024 [citado el 5 de julio de 2024]. Disponible en: <https://chlaep.org.uy/programa-nacional-operativo-de-inmunizaciones-2/>.
2. 2Villena R. VACUNAS E INFECCIONES RESPIRATORIAS. Rev médica Clínica Las Condes. 2017;28(1):72–82.
3. Martín Martín S, Morató Agustí ML, Javierre Miranda AP, Sánchez Hernández C, Schwarz Chavarri G, Aldaz Herce P, et al. Prevención de las enfermedades infecciosas. Actualización en vacunas PAPPS 2022. Aten Primaria 2022;54 Suppl 1(102462):102462. Elsevier.
4. Guía nacional de vacunación en situaciones especiales, Ministerio de Salud Pública, División epidemiología, Unidad de inmunizaciones. Junio 2018.112-122
5. Informe del Sistema Notificación de Efectos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización. Año 2019. Disponible en: [file:///C:/Users/User/Downloads/informe_anual_ESAVI_2019_para_publicar%20\(9\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/informe_anual_ESAVI_2019_para_publicar%20(9).pdf)