

AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Autoinmunes



REVISIONES

Autoinflamación y enfermedades autoinflamatorias hereditarias

Criterios de la clasificación de la Esclerodermia (Esclerosis Sistémica)

COLABORACIÓN ESPECIAL

Inmunoterapia en la enfermedad de Alzheimer: vacunas y farmacogenómica

Presentación

Decimocuarto número de la revista "Cuadernos de Autoinmunidad"

Literatura Comentada

Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide, Síndrome Antifosfolípido, Esclerodermia, Vaculitis, Síndrome de Sjögren, Genética, Nefrología, Dermatología, Inmunología, Embarazo en enfermedades autoinmunes, Miopatías inflamatorias, Enfermedad de Behçet, Sarcoidosis, Hipertensión pulmonar, Pediatría.

Comunicaciones al Congreso

Cuadernos de Autoinmunidad

Año 7, Volumen 1
Febrero 2014

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



Coordinador:
Norberto Ortego Centeno

Colaboradores:
Ana Ávila Bernabeu
M^a Ángeles Aguirre Zamorano
Juan I. Aróstegui
M^a del Mar Ayala Gutiérrez
Ana Celia Barnosi Marín
Lara Bossini Castillo
José Luis Callejas Rubio
Marisol Camacho Lovillo
M^a Jesús Castillo Palma
Enrique de Ramón Garrido
Vincent Follonosa Plá
Francisco J. García Hernández
Rosa García Portales
Rocio González León
Estíbaliz Iglesias Jiménez
M^a José Lirola Cruz
Javier Martín Ibañez
Manuela Moreno Higuera
Fco. Javier Muñoz Vico
Eguzkine Ochoa Ruiz
Nuria Navarrete Navarrete
Norberto Ortego Centeno
Raquel Ríos Fernández
Ricardo Ruiz Villaverde
José Luis Rodríguez García
José Mario Sabio Sánchez
Daniel Sánchez Cano
Julio Sánchez Román
Carmen Pilar Simeón Aznar
José Antonio Vargas Hitos
Miquel Vilardell Tarrés

Diseño de portada y maquetación:
Miguel Ángel Molina
Telf: 625752842
E-mail: mamolinagarcia@gmail.com

Impresión:
Ediciones Adhara
Pol. Industrial Virgen de Las Nieves
Ctra. Río Dílar, nave 7. 18110
Las Gabias (Granada)
Web: www.adhara.es
E-mail: ediciones@adhara.com
Depósito legal: M-2346-2009
ISSN: 1889-3031

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

DECIMOCUARTO NÚMERO

Queridos amigos, es una tremenda satisfacción presentaros este nuevo número de Cuadernos. No sólo por su magnífico contenido sino también porque aparece coincidiendo con nuestro VII Congreso. En el momento de escribir estas líneas, el número de inscritos al mismo ya supera los 150, lo que supone un auténtico éxito, máxime si consideramos el momento tan difícil que estamos viviendo. Es cierto que la calidad del programa es un acicate de primer orden para conseguir una afluencia masiva; pero no hay que minusvalorar el esfuerzo del Comité Organizador y muy especialmente de la Presidenta, la Dra. Ana Celia Barnosi Marín, que se ha desvivido durante los meses previos para conseguir un evento de máximo nivel. También hay que agradecer su esfuerzo a otras muchas personas: a los ponentes, a los moderadores y a los asistentes, sin lugar a duda. Un capítulo aparte merece el reconocimiento de la labor de Susi Domínguez, que con tanta profesionalidad y paciencia lleva la Secretaría de nuestra Asociación, sin la cual nuestras reuniones científicas no serían lo que son; y como no, no puede faltar nuestro reconocimiento a la industria que, a pesar de la difícil situación, nos ha apoyado al máximo dentro de sus posibilidades.

En cuanto al número de Cuadernos decir que incluye dos estupendos artículos de fondo: uno sobre enfermedades autoinflamatorias, escrito por el Dr. Juan Ignacio Aróstegui, del Hospital Clinic de Barcelona, que es una visión global sobre estas enfermedades escrita por uno de los máximos especialistas de nuestro país, y otro que versa sobre la clasificación de la esclerodermia, escrito también por auténticos números uno del tema, la Dra. Carmen Pilar Simeón y los Dres. Follonosa Plá y Vilardell, del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona. Aparte de las revisiones habituales, por los colaboradores también habituales, a los que no dejaré de agradecer su esfuerzo en cada número, la revista se completa con un apartado especial del VII Congreso, que se inicia con un interesantísimo artículo de fondo sobre inmunoterapia en la enfermedad de Alzheimer, por el Dr. Ramón Cacabelos, actual Vicerrector de Investigación y Ciencia de la Universidad Camilo José Cela de Madrid y antiguo compañero de facultad en la Universidad de Oviedo, y termina con los 51 resúmenes de comunicaciones científicas enviadas al Congreso por los principales grupos dedicados a las enfermedades autoinmunes, tanto clínicos como de investigación básica, de nuestra Comunidad.

Espero que el número sea del agrado de todos y que todos disfrutéis con su lectura y con la estancia en Almería los que hayáis tenido la suerte de desplazarnos a esta luminosa y acogedora ciudad del rincón sureste de nuestro país.

Muchas gracias a todos.

Norberto Ortego Centeno.



Juan I. Aróstegui
 Servicio de Inmunología-CDB.
 Hospital Clínic-IDIBAPS.
 Barcelona.

AutoinflAmAción y enfermedAdes AutoinflAmA toriAs heredit AriAs

INTRODUCCIÓN

La autoinflamación, a semejanza de la autoinmunidad o la alergia, es un mecanismo fisiopatológico generador de enfermedad debido a una mala regulación de la respuesta inmune. Es un concepto relativamente reciente, propuesto en 1999 por el Dr. Daniel L. Kastner (NIAMS-NIH, USA) para señalar el mecanismo fisiopatológico subyacente en algunos síndromes hereditarios de fiebre periódica ¹. En aquel entonces se estableció una contraposición entre enfermedades autoinflamatorias y autoinmunes, de tal manera que la presencia de una excluía automáticamente la presencia de las otras. Ambos tipos de enfermedades pueden compartir ciertas características clínicas,

pero en las enfermedades autoinflamatorias no se detectan los marcadores típicos de una respuesta autoinmune (autoanticuerpos circulantes a títulos elevados o células T específicas de antígenos propios) ². En la actualidad esta visión ha cambiado, de tal manera que las enfermedades autoinflamatorias se definen como aquellos trastornos clínicos caracterizados por una inflamación anormalmente aumentada, en las cuales las células y las moléculas del sistema inmune innato desempeñan un papel clave ³. En este grupo de enfermedades se han descrito tanto formas hereditarias como formas no hereditarias, y asimismo se ha propuesto la existencia de un espectro continuo entre autoinmunidad y autoinflamación (Ver figura 1) ⁴. Asimismo, durante la última década se han identificado

Figura 1

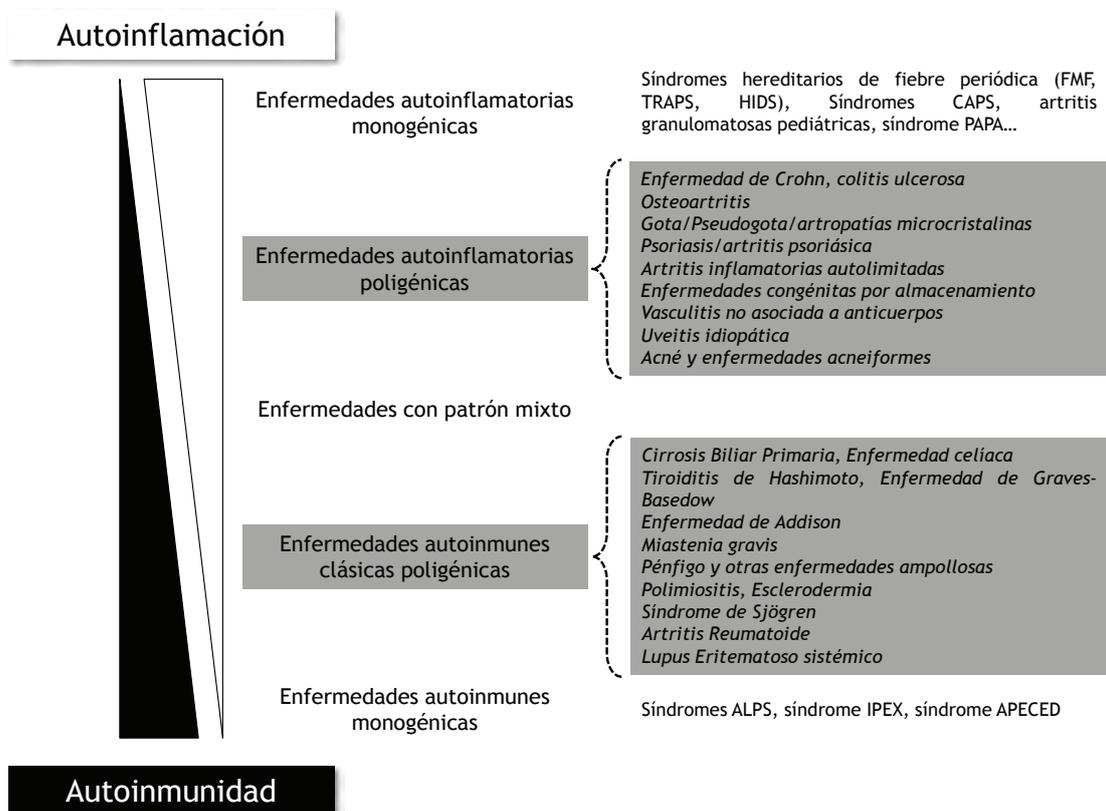


Figura 1. Espectro clínico continuo entre autoinmunidad y autoinflamación. (adaptada de McGonagle D, et al. PLoS Med 2006; 3: e297).

los defectos genéticos subyacentes en el grupo de las enfermedades autoinflamatorias hereditarias, transmitidas con un determinado patrón de herencia mendeliana. Estos avances han permitido conocer a su vez el papel de la interleucina-1 β (IL-1 β) y del inflammasoma en su fisiopatología y han estableciendo las bases racionales para la administración de tratamientos con agentes bloqueantes de la IL-1 en estos pacientes ⁵.

CLASIFICACIÓN

Desde su descripción han sido múltiples las clasificaciones realizadas de las enfermedades autoinflamatorias, siguiendo en unos casos criterios clínicos y en otros criterios fisiopatológicos. A continuación se presentan ejemplos de ambos tipos de clasificaciones.

1. Clasificación clínica.

Desde la descripción del concepto de autoinflamación a finales de los 90 se han identificado enfermedades transmitidas con un patrón de herencia mendeliano clásico (hereditarias) y otras en las que esto no ocurría (no hereditarias) ⁵. El grupo de enfermedades autoinflamatorias hereditarias está constituido por enfermedades minoritarias (prevalencia menor de 5 casos/10.000 habitantes), y consecuentemente con un conocimiento limitado de las mismas entre la comunidad médica. En este grupo se observan dos grandes subgrupos en función de la presentación de las manifestaciones clínicas: un subgrupo mayoritario de

enfermedades que cursan en forma de episodios agudos, separados por intervalos asintomáticos, denominados síndromes hereditarios de fiebre periódica, y un grupo heterogéneo, pero creciente, de enfermedades en las cuales las manifestaciones inflamatorias están presentes de forma fundamentalmente persistente (Tabla 1).

2. Clasificación fisiopatológica.

La identificación de los defectos genéticos subyacentes en las formas hereditarias ha permitido conocer las principales vías de transducción de señales involucradas en la autoinflamación. Esto ha permitido a su vez clasificar las enfermedades autoinflamatorias desde un punto fisiopatológico en enfermedades por disregulación de la vía de la IL-1, enfermedades por disregulación de la vía NF- κ B o de las vías de transducción de señales de las citocinas, enfermedades debidas a un plegamiento anómalo de las proteínas y enfermedades debidas a trastornos de la vía de la IL-36 o del inmunoproteosoma (Tabla 2) ⁵.

INTERLEUCINA-1 E INFLAMASOMA

En la actualidad sabemos que la IL-1 y sus mecanismos reguladores desempeñan un papel clave en la autoinflamación. La IL-1 es la citocina prototípica de alarma del organismo, que coordina la respuesta más temprana del sistema inmune en respuesta a daño. Se conocen dos formas diferentes de la IL-1: la IL-1 β ,

Tabla 1. Clasificación clínica de las enfermedades autoinflamatorias hereditarias.

Síndromes hereditarios de fiebre periódica	Fiebre Mediterránea Familiar – FMF		Gen MEFV
	Síndrome periódico asociado al receptor 1 del TNF – TRAPS		Gen TNFRSF1A
	Síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica - HIDS		Gen MVK
Enfermedades Autoinflamatorias persistentes	Criopirinopatías o síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS)	Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío - FCAS	Gen NLRP3 (CIAS1)
		Síndrome de Muckle-Wells	
		Síndrome CINCA-NOMID	
	Artritis Granulomatosas Pediátricas	Síndrome de Blau	Gen NOD2
		Sarcoidosis de inicio precoz	
	Síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné quístico - PAPA		Gen CD2BP1
	Deficiencia del antagonista del receptor de la IL-1 - DIRA		Gen IL1RN
	Deficiencia del antagonista del receptor de la IL-36 (DITRA) o psoriasis pustular generalizada		Gen IL36RN
	Síndrome CANDLE		Gen PSMB8
	Síndrome de Majeed		Gen LPIN2
Urticaria inducida por frío, inmunodeficiencia y autoinmunidad –PLAID		Gen PLCG2	

que se sintetiza en su forma biológicamente activa, y la IL-1 β , que se sintetiza en forma de una pro-proteína, biológicamente inactiva (pro-IL-1 β ; isoforma 31 kDa) ⁶. La estructura encargada de generar su forma activa (IL-1 β ; isoforma 17 kDa) recibe el nombre de inflamasoma. Esta estructura es un complejo multi-proteico citosólico, no delimitado por membrana, y dinámico en cuanto que sus componentes se acoplan y desacoplan en función de la presencia o ausencia de determinados estímulos. Entre sus componentes figuran las caspasas pro-inflamatorias (caspasa-1, caspasa-5), ciertas proteínas acopladoras (ASC, Cardinal) y miembros de la familia de receptores NLR. El objetivo final del inflamasoma es generar la forma activa del enzima caspasa-1, que será el encargado de generar

la forma biológicamente activa de ciertas citocinas inflamatorias, entre las que se encuentran la IL-1 β , la IL-18 y la IL-33 (Figura 2) ⁷.

SÍNDROMES HEREDITARIOS DE FIEBRE PERIÓDICA

Como se mencionó con anterioridad, en este grupo se engloban aquellas enfermedades autoinflamatorias hereditarias caracterizadas por la aparición de episodios inflamatorios agudos, autolimitados, de duración variable y que recurren periódicamente ². Para su diagnóstico diferencial son muy útiles ciertos paráme-

Tabla 2. Clasificación fisiopatológica de las enfermedades autoinflamatorias (adaptada y ampliada respecto a la clasificación propuesta en Master SL, et al. Annu Rev Immunol 2009; 27: 621-68).

		Enfermedad	Gen / Estímulo
Trastornos en la producción de IL-1 β o Inflamasomopatías	Intrínsecas	Síndromes periódicos asociados a criopirina	Gen NLRP3
	Extrínsecas	Fiebre Mediterránea Familiar	Gen MEFV
		Sd. de Hiper-IgD y fiebre periódica	Gen MVK
		Síndrome PAPA	Gen CD2BP1
		Deficiencia del antagonista del receptor de la IL-1	Gen IL1RN
		Sd. de Majeed	Gen LPIN2
	Complejas	Gota	Cristales de ácido úrico
		Pseudogota	Cristales de pirofosfato cálcico
		Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico	
		Síndrome de Schnitzler	
		Trastornos fibrosantes (asbestosis, silicosis,...)	Asbesto, sílice
	Trastornos en la vía NF-kB	Artritis granulomatosas pediátricas	Gen NOD2
Enfermedad de Crohn		Gen NOD2 Muramildipeptido	
Trastornos por plegamiento anómalo de proteínas del sistema inmune innato	Sd. Periódico asociado al receptor de TNF	Gen TNFRSF1A	
	Espondiloartropatías	HLA-B*27	
Trastornos del complemento	Síndrome hemolítico-urémico atípico		
	Degeneración macular asociada a la edad	Gen CFH	
Trastornos de la señalización de citocinas	Querubismo	Gen SH3BP2	
Trastornos en la vía de la IL-36	Deficiencia del antagonista del receptor de la IL-36	Gen IL36RN	
Trastornos en la vía del inmunoproteosoma	Síndrome de CANDLE	Gen PSMB8	
Otros	Aterosclerosis	Colesterol	

Figura 2

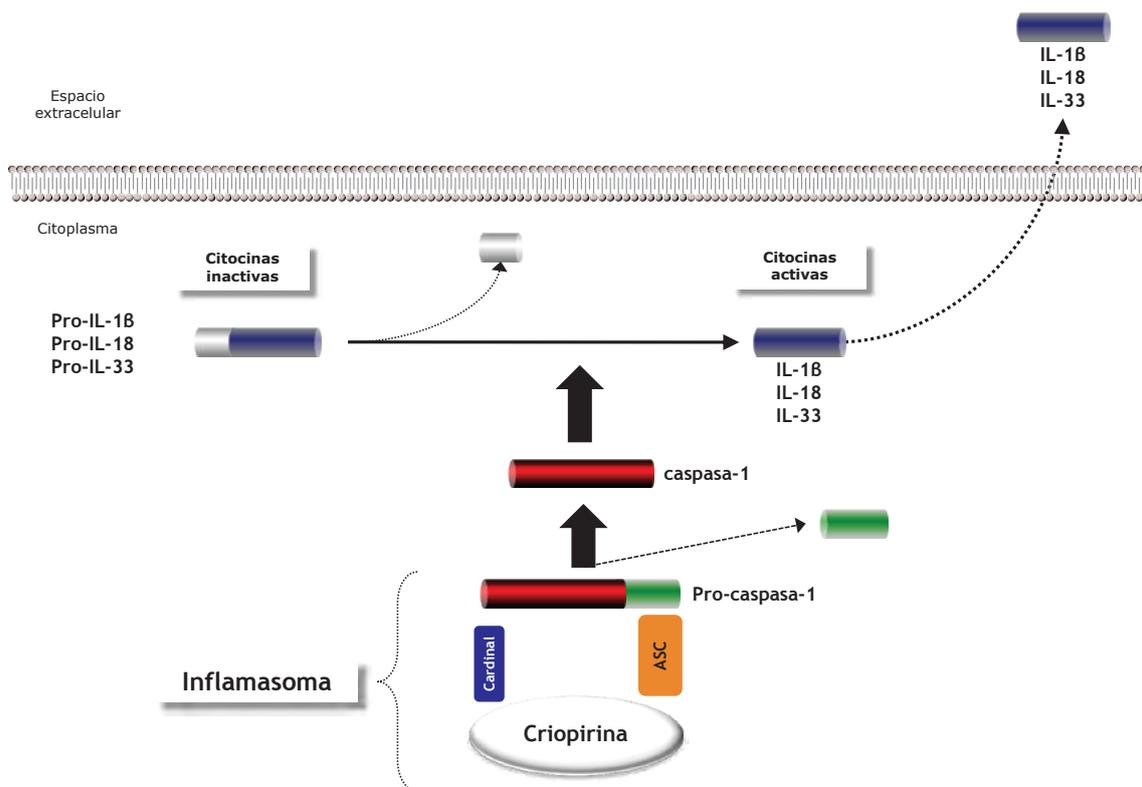


Figura 2. Esquema sobre la estructura y función del inflamasoma.

tros temporales: edad de debut, duración de los episodios y periodicidad de los mismos. Las principales enfermedades englobadas en este grupo son la Fiebre Mediterránea Familiar (FMF), el síndrome periódico asociado al receptor 1 del TNF (TRAPS) y el síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica (HIDS).

FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

Si bien se trata de una enfermedad existente desde hace varios siglos, especialmente en poblaciones del mediterráneo oriental, las primeras descripciones de la FMF datan de inicios del siglo XX. Se trata de la enfermedad autoinflamatoria hereditaria más frecuente a nivel mundial, con una incidencia alta en todas las poblaciones ribereñas del Mediterráneo y extraordinariamente alta en las poblaciones turca, armenia, judía y árabe ⁸.

Desde un punto de vista clínico la FMF se caracteriza por episodios inflamatorios agudos, breves (48-72 horas), que recurren periódicamente cada 3-5 semanas. Las principales manifestaciones observadas durante estos episodios son: i) fiebre (96%), ii) peritonitis inflamatoria aséptica (92%), manifestada

como dolor abdominal de intensidad variable y estreñimiento, iii) pleuritis inflamatoria aséptica (57%), manifestada como dolor torácico de naturaleza pleurítica, iv) manifestaciones músculo-esqueléticas, como poliartalgias, polimialgias y menos frecuentemente monoartritis de grandes articulaciones, v) manifestaciones cutáneas y vi) una intensa reacción de fase aguda, caracterizada por aumento del número de leucocitos, neutrófilos y plaquetas circulantes, incremento del nivel plasmático de proteína C reactiva (PCR) y de proteína sérica del amiloide (SAA), y de la velocidad de sedimentación glogular (VSG). Durante los intervalos intercrisis, los pacientes pueden estar totalmente libres de síntomas, con parámetros analíticos normalizados o pueden presentar alguna sintomatología y/o alteraciones analíticas leves o moderadas ^{8,9}. La principal complicación de la enfermedad es la amiloidosis secundaria, que aparece como consecuencia de los episodios inflamatorios no controlados a lo largo de los años ^{8,10}. Se trata de una amiloidosis sistémica, con depósitos amiloideos en múltiples órganos y tejidos, pero que tiende a presentarse clínicamente como un fallo renal progresivo ¹⁰.

Desde hace mucho tiempo se sabía que la FMF era una enfermedad potencialmente transmisible a la descendencia. En 1997 dos consorcios internacionales identificaron mutaciones en un gen nuevo, al

que denominaron MEFV, como las responsables de la FMF ¹¹⁻¹². Este gen MEFV codifica para la proteína pirina/marenostrina, y si bien muchas de sus funciones son desconocidas, diferentes investigaciones señalan un posible papel como regulador del inflammasoma ⁵. Desde 1997, el estudio del gen MEFV ha devenido en una prueba diagnóstica definitiva para la FMF, permitiendo diferenciarla de otras enfermedades autoinflamatorias y ofrecer un adecuado consejo genético.

En la década de los 70 quedó demostrada la eficacia de la colchicina oral para la prevención de la recurrencia de los episodios inflamatorios, o en su defecto, para disminuir la intensidad de los síntomas y la frecuencia de los episodios ¹³⁻¹⁶. Un poco más tarde, en la década de los 80, se demostró que la administración continuada de colchicina en los pacientes con FMF ejercía un papel protector en el desarrollo de amiloidosis secundaria ¹⁷. Por todo ello, en la actualidad la colchicina oral, diaria se considera el tratamiento de elección en los pacientes con FMF. Un porcentaje pequeño de pacientes de FMF adecuadamente tratados con colchicina oral pueden no responder a dicho tratamiento, y en estos casos se están proponiendo

alternativas terapéuticas tales como colchicina por vía intravenosa y agentes biológicos bloqueantes de la IL-1 β ^{5,8}.

SÍNDROME DE HIPER-IGD Y FIEBRE PERIÓDICA (HIDS)

Descrito en 1984, el síndrome HIDS en un síndrome hereditario de fiebre periódica transmitido con una autosómica recesiva y debido a mutaciones en el gen MVK ¹⁸⁻²⁰.

Desde un punto de vista clínico la enfermedad debuta durante la primera década de la vida (>80% de los pacientes por debajo de los 24 meses) y se caracteriza por episodios inflamatorios agudos de duración intermedia (5-6 días), que recurren periódicamente cada 5-6 semanas, y que son desencadenados a menudo por inmunizaciones, infecciones o stress. Las principales manifestaciones observables son: i) fiebre, ii) linfadenopatías laterocervicales, iii) aftas orales, iv) exantema cutáneo y v) serositis inflamatoria aséptica ^{9, 21}. Desde un punto de vista analítico,

Figura 3

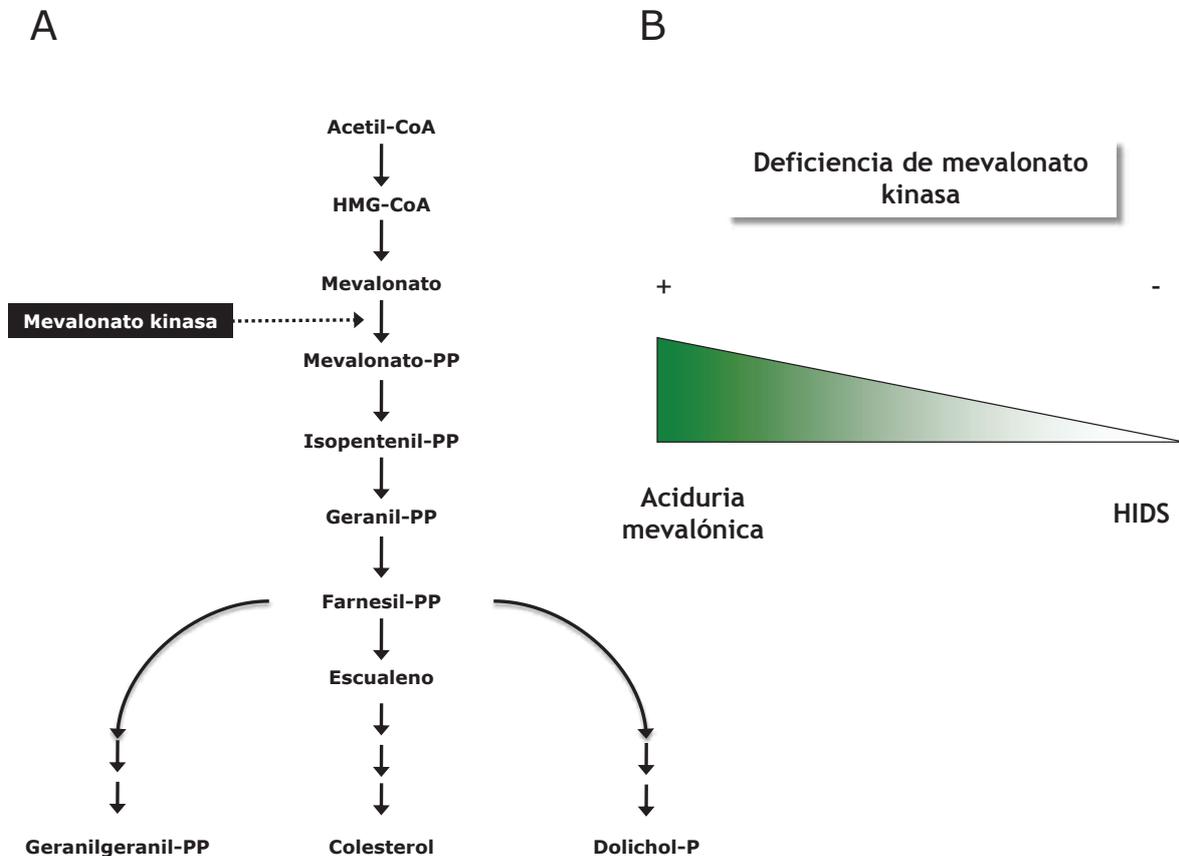


Figura 3. A- Localización del defecto genético subyacente en todos los fenotipos clínicos de la deficiencia de mevalonato kinasa. B- Espectro clínico continuo de las deficiencias de mevalonato kinasa. Abreviaturas: HIDS, síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica.

durante los episodios se observa una marcada reacción de fase aguda, un incremento policlonal de IgD e IgA, y un incremento de la excreción urinaria de ácido mevalónico, hecho que no acontece durante los intervalos intercrisis ^{9, 21}. A diferencia de lo que ocurre en otros síndromes de fiebre periódica, la amiloidosis secundaria no es una complicación frecuente de este síndrome ²¹⁻²³.

Las mutaciones del gen MVK generan un espectro continuo de enfermedad, con dos formas extremas: el síndrome HIDS en el extremo más leve y la aciduria mevalónica en el más grave (Ver figura 3). Aquellas mutaciones que originan una pérdida total de la actividad del enzima mevalonato kinasa darán lugar a la forma más grave, mientras que aquellas que retengan cierta actividad enzimática residual originarán el síndrome HIDS ²⁴⁻²⁵. En la actualidad se ha propuesto que el defecto enzimático provoca una disminución de la producción de ciertos compuestos isoprenilados, que actúan como reguladores negativos del inflammasoma ^{5, 9}.

En lo referente al tratamiento, se han ensayado múltiples abordajes (AINEs, colchicina, talidomida, inmunoglobulinas i/v, corticoides, estatinas, bloqueantes del TNF,...), con respuestas dispares de unos pacientes a otros ²⁶⁻²⁹. La identificación del nexo entre el síndrome HIDS y el eje inflammasoma/IL-1 está permitiendo la aplicación de los bloqueantes de IL-1 (anakinra, canakinumab) en dicho síndrome, con resultados esperanzadores ³⁰⁻³¹.

SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO AL RECEPTOR DE TNF (TRAPS)

Descrito en 1982 como Fiebre Hiberniana Familiar, el síndrome TRAPS es una enfermedad autoinflamatoria transmitida con un patrón de herencia autosómico dominante y consecuencia de mutaciones del gen TNFRSF1A, que codifica para el receptor 1 del TNF (también denominado CD120a) ^{1, 32}. Desde un punto de vista clínico la enfermedad se caracteriza por debutar en edad pediátrica, habitualmente por debajo de los 10 años, y por presentar episodios inflamatorios prolongados (1-4 semanas) que recurren cada 3-4 meses. Durante los episodios agudos las principales manifestaciones clínicas son: i) fiebre, ii) mialgias migratorias, iii) exantema cutáneo migratorio, localizado en las áreas cutáneas superficiales a los grupos musculares afectados, iv) serositis inflamatoria aséptica, habitualmente manifestada como dolor abdominal por peritonitis inflamatoria aséptica, v) manifestaciones oculares (edema periorbital, conjuntivitis), y vi) una intensa reacción de fase aguda ^{9, 33}. La amiloidosis secundaria es su principal complicación, pudiendo aparecer hasta en el 25% de los casos ^{9, 33}.

Durante mucho tiempo los corticoides han constituido el principal tratamiento del síndrome TRAPS, generalmente a dosis elevadas y durante periodos prolongados si se deseaba evitar la recurrencia de los

Figura 4

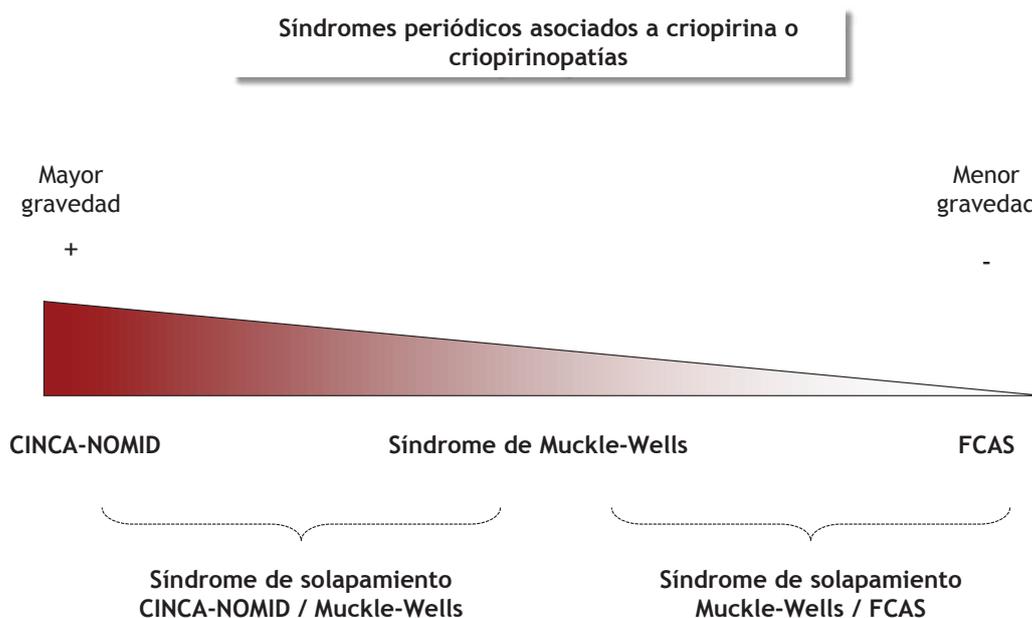


Figura 4. Espectro clínico continuo de los síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS). Abreviaturas: FCAS, síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío; CINCA, chronic infantile, neurological, cutaneous and articular syndrome; NOMID, neonatal-onset multisystem inflammatory disease.

episodios³³. La identificación del defecto genético estableció la base racional para el empleo, exitoso, de bloqueantes del TNF (etanercept) y en la actualidad los bloqueantes de IL-1 emergen también como tratamientos anti-inflamatorios eficaces para los pacientes afectados de este síndrome^{9, 33-36}.

SÍNDROMES PERIÓDICOS ASOCIADOS A CRIOPIRINA (CAPS) O CRIOPIRINOPATÍAS

Se trata de una enfermedad autoinflamatoria transmitida con un patrón de herencia autosómico dominante, consecuencia de mutaciones del gen *NLRP3*⁹. En los síndromes CAPS se incluyen tres enfermedades diferentes (síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío -FCAS-, síndrome de Muckle-Wells y síndro-

me CINCA-NOMID), inicialmente descritas como entidades no relacionadas, y que en la actualidad representan grados crecientes de severidad a lo largo de un espectro clínico continuo (Ver figura 4)⁹. Existen determinadas características comunes, presentes en todas las formas clínicas, mientras que otras tienden a estar presentes en solo alguna de las formas clínicas. La tabla 3 resume las características clínicas diferenciales de las tres formas clínicas englobadas en los síndromes CAPS.

En los años 2001-2002 diversos grupos identificaron el defecto genético en las tres formas clínicas al detectar mutaciones hiperfuncionantes en el gen *NLRP3*, antiguamente denominado *CIAS1*³⁷⁻³⁹. Este gen codifica para la proteína criopirina, un miembro de la familia de receptores citoplasmáticos Nod-like receptors (NLR), que forma parte del inflamasoma. En la actualidad se ha demostrado que las mutaciones causantes de estos síndromes pueden ser tanto ger-

Tabla 3. Principales características clínicas de los síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS).

		fcAs	Sd. de Muckle-Wells	CINCA-NOMID
Parámetros temporales	Debut	Neonatal	< 5 años	Neonatal
	Duración	12-24 horas	3-7 días	Persistente
	Periodicidad	Dependiente exposición al frío	10-15 episodios anuales	Persistente
Factores desencadenantes		Exposición al frío	Exposición al frío (ocasionalmente)	
Fiebre		Febrícula	Sí	Sí
Manifestaciones Digestivas		Discomfort abdominal	Dolor abdominal, estreñimiento	Dolor abdominal
Manifestaciones articulares		Poliartralgias	Poliartralgias Artritis recurrente	Poliartralgias Artritis recurrente Artropatía destructiva Contracturas en flexión
Mialgias		Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Manifestaciones cutáneas		Exantema urticariforme generalizado	Exantema urticariforme generalizado	Exantema urticariforme generalizado
Manifestaciones oculares		Conjuntivitis	Conjuntivitis	Conjuntivitis Uveitis Papiledema
Manifestaciones neurológicas		Cefalea	Meningitis crónica aséptica recurrente de baja intensidad	Meningitis crónica aséptica recurrente, convulsiones, retraso mental
Adenopatías		Ocasionales	Frecuentes	Frecuentes
Amiloidosis AA		Ocasional	Muy frecuente (25-35%)	Poco frecuente
Sordera neurosensorial		Ocasional	Muy frecuente (35-50%)	Frecuente
Gen		<i>NLRP3</i> (<i>CIAS1</i>)	<i>NLRP3</i> (<i>CIAS1</i>)	<i>NLRP3</i> (<i>CIAS1</i>)
Proteína		Criopirina	Criopirina	Criopirina
Patrón de herencia		Autosómico dominante	Autosómico dominante	Autosómico dominante

minales como somáticas, pero todas ellas tienen en común una la producción de una criopirina mutada hiperfuncionante, que provoca una producción excesiva y no controlada de ciertas citocinas inflamatorias (IL-1 β , la IL-18 y la IL-33)³⁹⁻⁴⁰.

Historicamente los tratamientos empleados en cada una de las formas clínicas ha sido diferente debido a la diferente gravedad de cada entidad. No obstante, desde el descubrimiento de la base genética de los síndromes CAPS y del papel de la IL-1beta en su fisiopatología, los agentes bloqueantes de IL-1 (anakinra, canakinumab y rilonacept) se han convertido en el tratamiento de elección de los pacientes afectados por dichos síndromes⁴¹⁻⁴⁵.

ARTRITIS GRANULOMATOSAS PEDIÁTRICAS

Bajo este epígrafe se engloban la sarcoidosis de inicio precoz (EOS) y el síndrome de Blau (BS), dos nombres diferentes para una misma enfermedad debida a mutaciones hiperfuncionantes del gen NOD2 transmitidas con un patrón dominante⁴⁶⁻⁴⁷. Desde un punto de vista clínico la enfermedad debuta habitualmente por debajo de los 4 años de edad, siendo las manifestaciones más frecuentes al debut: i) exantema cutáneo eritematoso discretamente granular, ii) poliartritis crónica simétrica, asociada a una intensa tenosinovitis, y iii) fiebre. Conforme evoluciona, pueden aparecer nuevas manifestaciones tales como: i) uveítis, que constituye la principal causa de morbilidad en estos pacientes, ii) neuropatías craneales, iii) infiltración granulomatosa en diferentes órganos, y iv) adenopatías. Desde un punto de vista anatomo-patológico se observan múltiples granulomas no caseificantes en diferentes órganos y tejidos. A diferencia de la sarcoidosis del adulto, en las artritis granulomatosas pediátricas no se observa afectación pulmonar al debut de la enfermedad y es extraordinariamente rara que aparezca durante su evolución⁴⁶⁻⁴⁷.

Las mutaciones del gen NOD2 son las responsables de estos síndromes, siendo mutaciones de novo en los pacientes con EOS y mutaciones heredadas de uno de los progenitores en el BS⁴⁸⁻⁴⁹. Los corticoides y los bloqueantes del TNF son los principales abordajes sistémicos para el tratamiento de esta enfermedad, que requerirá asimismo tratamientos locales para ciertas manifestaciones, especialmente las oculares⁴⁶.

REFERENCIAS

1. McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;

- 97:133-144.
2. Drenth JPH, Van Der Meer JWM. Hereditary Periodic Fever. *N Engl J Med* 2001; 345: 1748-1757.
3. Kastner DL, Aksentjevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reload: a clinical perspective. *Cell* 2010; 140: 784-90.
4. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 2006; 3: e297.
5. Masters SL, Simon A, Aksentjevich I, Kastner DL. Horror Autoinflammaticus: The molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 621-68.
6. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the Interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 519-50.
7. Martinon F, Mayor A, Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Ann Rev Immunol* 2009; 27: 229-65.
8. Samuels J, Aksentjevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 268-97.
9. Kastner DL, Brydges S, Hull KM. Chapter 27: Periodic fever syndromes. En: Ochs HD, Edvard Smith CI and Puck JM, editors. *Primary immunodeficiency diseases. A molecular and genetic approach. Second Edition. Oxford University Press* 2007; p. 367-389.
10. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, Galimore JR, Sabin CA, Gilmore JD, Hawkins PN. Natural History and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2361-2371.
11. The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997; 17: 25-31.
12. The International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997; 90: 797-807.
13. Goldfinger SE. Colchicine for familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1972; 287: 1302.
14. Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1974; 81: 792-794.
15. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine therapy for Familial Mediterranean Fever. A double-blind trial. *N Engl J Med* 1974; 291: 934-937.
16. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974; 291: 932-934.
17. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986; 314: 1001-1005.
18. van der Meer JW, Vossen JM, Radl J, van Nieuwkoop JA, Meyer CJ, Lobatto S, et al. Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet* 1984; 1: 1087-90.
19. Houten SM, Kuis W, Duran M, de Koning TJ, van Royen-Kerkhof A, Romeijn GJ, et al. Mutations in MVK, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999; 22: 175-77.
20. Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, van de Velde-Visser SD, de Jong JG, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet* 1999; 22: 178-81.
21. van der Hilst JCH, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JPH,

- van der Meer JWM, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87: 301-310.
22. Obici L, Manno C, Muda AO, Picco P, D'Osualdo A, Palladini G, et al. First report of systemic reactive (AA) amyloidosis in a patient with the hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2966-2969.
 23. Lachmann HJ, Goodman HJ, Andrews PA, Gallagher H, Marsh J, Breuer S, et al. AA amyloidosis complicating hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome: a report of two cases. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2010-2014.
 24. Hoffmann GF, Gibson KM, Brandt IK, Bader PI, Wappner RS, Sweetman L, et al. Mevalonic aciduria: an inborn error of cholesterol and nonsterol isoprene biosynthesis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1610-1614.
 25. Simon A, Kremer HPH, Wevers RA, Scheffer H, de Jong JG, van der Meer JWM, et al. Mevalonate kinase deficiency: Evidence for a phenotypic continuum. *Neurology* 2004; 62: 994-997.
 26. Picco P, Gattorno M, Di Rocco M, Buoncompagni A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of hyper-IgD syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 904.
 27. Drenth JPH, Vonk AG, Simon A, Powell R, van der Meer JWM. Limited efficacy of thalidomide in the treatment of febrile attacks of the hyper-IgD and periodic fever syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298: 1221-1226.
 28. Takada K, Aksentijevich I, Mahadevan V, Dean JA, Kelley RI, Kastner DL. Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2645-2651.
 29. Simon A, Drewe E, van der Meer JW, Powell RJ, Kelley RI, Stalenhoef AFH, et al. Simvastatin treatment for inflammatory attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 476-83.
 30. Bodar EJ, van der Hilst JCH, Drenth JPH, van der Meer JWM, Simon A. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model. *Neth J Med*, 2005; 63: 260-264.
 31. Cailliez M, Garaix F, Rousset-Rouviere C, Bruno D, Kone-Paut I, Sarles J, et al. Anakinra is safe and effective in controlling hyperimmunoglobulinemia D syndrome-associated febrile crisis. *J Inher Metab Dis* 2006; 29: 763.
 32. Williamson LM, Hull D, Mehta R, Reeves WG, Robinson BH, Toghiani PJ. Familial hibernian fever. *Quart J Med* 1982; 51: 469-480.
 33. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 349-368.
 34. Arostegui JI, Solis P, Aldea A, Cantero T, Rius J, Bahillo P, et al. Etanercept plus colchicine treatment in a child with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome abolishes auto-inflammatory episodes without normalising the subclinical acute phase response. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 13-16.
 35. Simon A, Bodar EJ, van der Hilst JCH, van der Meer JWM, Fiselier TJW, Cuppen MPJ, et al. Beneficial response to interleukin 1 receptor antagonist in TRAPS. *Am J Med* 2004; 117: 208-210.
 36. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, Obici L, Barcellona R, Federicci S, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1516-1529.
 37. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutations of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nature Genet* 2001; 29: 301-305.
 38. Feldman J, Prieur AM, Quartier P, Berquin P, Certain S, Cortis E, et al. Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular Syndrome is Caused by mutations in CIAS1, a Gene Highly Expressed in polymorphonuclear Cells and Chondrocytes. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 198-203.
 39. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, Chae JJ, Watford WT, Hoffmann SR, et al. De Novo CIAS1 Mutations, Cytokine Activation, and Evidence of Genetic Heterogeneity in Patients with Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID). *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3340-3348.
 40. Agostini L, Martinon F, Burns K, McDermott MF, Hawkins PN, Tschopp J. NALP3 forms an IL-1 β -processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity* 2004; 20: 319-325.
 41. Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 2583-2584.
 42. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI, et al. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease responsive to interleukin-1 β inhibition. *N Engl J Med* 2006; 355: 581-592.
 43. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2443-2452.
 44. Goldbach-Mansky R, Shroff SD, Wilson M, Snyder C, Plen S, Barham B, et al. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold Autoinflammatory syndrome. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2432-2442.
 45. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360: 2416-25.
 46. Rose CD, Wouters CH, Meiorin S, Doyle TM, Davey MP, Rosenbaum JT, et al. Pediatric Granulomatous Arthritis: An International registry. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3337-44.
 47. Arostegui JI, Arnal C, Merino R, Modesto C, Carballo MA, Moreno P, et al. NOD2 gene-associated Pediatric granulomatous arthritis. Clinical diversity, novel and recurrent mutations and evidence of clinical improvement with interleukin-1 blockade in a Spanish cohort. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3805-3813.
 48. Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, Prieur AM, Manouvrier-Hanu S, Hafner R, et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 19-20.
 49. Kanazawa N, Okafuji I, Kambe N, Nishikomori R, Nakata-Hizume M, Nagai S, et al. Early-onset sarcoidosis and CARD15 mutations with constitutive nuclear factor-kappaB activation: common genetic etiology with Blau syndrome. *Blood* 2005; 105: 1195-1197.



Carmen Pilar Simeón Aznar
 Vicent Fonollosa Plá
 Miquel Vilardell Tarrés

Servicio De Medicina Interna.
 Hospital Vall d'Hebron.
 Barcelona.

criterios de clAsificAción de lA ESCLERODERMIA (ESCLEROSIS SISTÉMICA)

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica o esclerodermia (ES) se define como una enfermedad multisistémica que se caracteriza por alteraciones vasculares, inmunológicas y una acumulación excesiva de los componentes del tejido conectivo que provocan la esclerosis cutánea y la fibrosis de diferentes órganos. Es una enfermedad con una expresividad clínica muy variable y en consecuencia con un pronóstico que difiere enormemente dependiendo del subtipo clínico, de tal manera que, aunque la mayoría de los enfermos presentan una supervivencia prolongada otros, experimentan un curso rápidamente progresivo y fatal. Por este motivo, la consecución de criterios de clasificación homogéneos de la enfermedad no sólo tiene implicaciones teóricas sino que es útil, además de para diagnosticar a los enfermos de manera precoz e inequívoca, para establecer los diferentes subtipos pronósticos. En la actualidad, la clasificación de la ES sigue siendo motivo de revisión y de investigación clínica ^{1,2}. Sin duda, la situación ideal sería conseguir unos criterios de clasificación que fuesen superponibles a los criterios diagnósticos.

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN OFICIALES DEL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGÍA (CAR) DEL 1980

El CAR desarrolló en 1980 los criterios preliminares para la clasificación de la ES ³ (Tabla 1) pero durante años son los que se han utilizado para diagnosticar la enfermedad. El objetivo de esta clasificación fue establecer unos criterios homogéneos para poder diagnosticar en los diferentes centros enfermos que reuniesen las mismas características y que inequívocamente estuviesen afectados de ES. Sin duda, la consecución de estos criterios supuso un avance muy importante en la definición de la enfermedad pero en los últimos años se ha considerado prioritario revisarlos por diferentes motivos¹. Primero porque un número no menospreciable de enfermos con ES limitada establecida o con el subtipo sin esclerosis cutánea no reúnen ni el criterio mayor (esclerosis proximal a me-

tacarpofalángicas) ni 2 de los criterios menores y por lo tanto quedan excluidos de los estudios. Segundo, porque no se puede realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad en pacientes con fenómeno de Raynaud, alteraciones capilaroscópicas y autoanticuerpos positivos que requieren un control médico similar a la de los enfermos con ES ya establecida para detectar la evolución hacia ES. Tercero, porque no clasifican a los enfermos en diferentes grupos clínico-pronósticos.

CLASIFICACIÓN DE LA ES EN SUBTIPOS CUTÁNEOS: DIFERENTES PROPUESTAS

Los diferentes criterios de clasificación de la ES que se han realizado a lo largo de las 3 últimas décadas han intentado identificar características clínicas e inmunológicas que ayuden a separar a los pacientes en diferentes subtipos con un perfil clínico-inmunológico semejante y un pronóstico similar. La totalidad de las clasificaciones que se han realizado hasta el momento consideran como marcador principal y definitorio la extensión de la esclerosis cutánea. Jhonson et al² realizaron una revisión sistemática de todos los criterios de clasificación de la ES que se habían realizado desde el 1966 hasta el 2005. Revisaron un total de 14 propuestas de clasificación que dividían a los enfermos con ES de 2 a 5 subtipos diferentes dependiendo de la diferente extensión de la esclerosis cutánea. Los autores evaluaron la sensibilidad, la validez y la fiabilidad de los criterios llegando a la conclusión de que la clasificación propuesta por LeRoy ⁴ (Tabla 2) era no sólo la más utilizada y referenciada sino tam-

Tabla 1. Criterios de Clasificación de la Esclerosis Sistémica (CAR 1980) ³.

Criterio mayor	Esclerosis cutánea proximal
Criterios menores	Esclerodactilia Cicatrices puntiformes en pulpejos de los dedos Fibrosis pulmonar bibasal

Tabla 2. Clasificación de la ES según criterios de LeRoy ⁴.

Esclerodermia	Limitada	Difusa
Raynaud	Años	< 1 año
Afectación cutánea	Distal a codos y rodillas	Proximal y distal a codos
Afección Visceral	HTAP tardía Telangiectasias Calcinosis	EPI temprana CRE renal GI difusa Roces tendinosos
Anticentrómero	70-80%	Excepcional
Antitopoisomerasa I	Raro	30%
Capilaroscopia	Megacapilares y escasa pérdida	Pérdida importante y poca dilatación

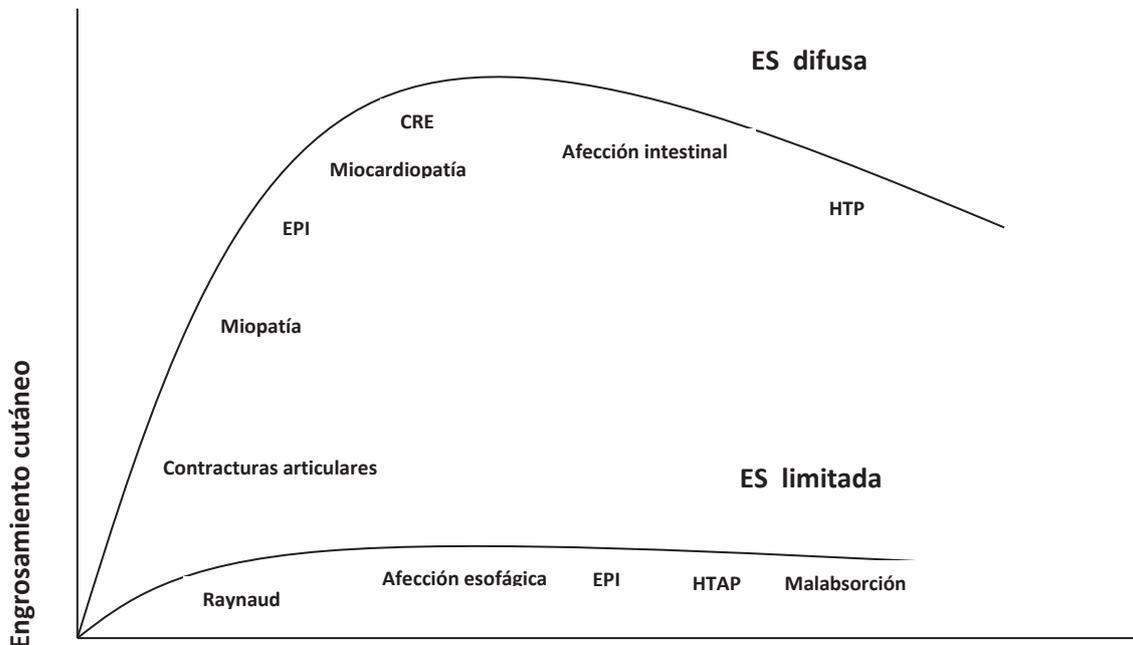
EPI: enfermedad pulmonar intersticial, CRE: Crisis Renal esclerodérmica, GI: gastrointestinal, HTAP: hipertensión pulmonar.

bién la que tenía una buena viabilidad, una aceptable validez y un buen valor predictivo.

En la clasificación de LeRoy (Tabla 2) los enfermos se dividen en 2 subtipos: ES cutánea limitada (lcSSc) y ES cutánea difusa (dcSSc) que se definen dependiendo de si la extensión de la esclerosis cutánea está ausen-

te o es distal a codos y rodillas o tanto distal como proximal a codos y rodillas respectivamente. Además de la extensión de la esclerosis cutánea, los autores definen una serie de características clínicas, capilarescópicas e inmunológicas que describen mejor los 2 subtipos. Así, la ES difusa se asocia a la presencia de:

Figura 1. Representación esquemática de la evolución de la esclerosis cutánea y de las afecciones orgánicas en la ES difusa y en la ES limitada.



Duración de la enfermedad

EPI: enfermedad pulmonar intersticial, HTP: hipertensión pulmonar, HTAP: hipertensión arterial pulmonar

roces tendinosos, afecciones viscerales tempranas tales como: crisis renal esclerodérmica (CRE), enfermedad intersticial pulmonar (EPI), gastrointestinal y miocárdica, mal pronóstico, pérdida capilar y anticuerpos antitopoisomerasa I (ATA). El subtipo con ES Limitada se caracteriza por: fenómeno de Raynaud de larga evolución, calcinosis, telangiectasias, buen pronóstico excepto los que presentan como complicación tardía hipertensión arterial pulmonar (HTAP), megacapilares y presencia de anticuerpos anticentrómero (ACA). Con esta clasificación cayó en desuso el término de CREST propuesto por Winterbauer et al⁵ en 1964 donde se incluían enfermos con: calcinosis, fenómeno de Raynaud, afección esofágica, esclerodactilia y telangiectasias sin tener en cuenta otras afecciones viscerales, autoanticuerpos y alteraciones capilaroscópicas. Eran considerados enfermos con un buen pronóstico a diferencia del grupo denominado esclerosis sistémica progresiva. Estos términos intentaban definir 2 subtipos con pronóstico muy diferente sin tener en cuenta que no todos los pacientes con ES difusa tienen un curso rápidamente progresivo y no todos los enfermos con CREST tienen un pronóstico benigno, además, como

no todos los enfermos tenían las manifestaciones requeridas para diagnosticarse de síndrome de CREST se utilizaban acrónimos tales como: CREST incompleto, CRST, RST, confusos y poco prácticos.

La distinción en los subtipos ES Difusa y ES Limitada también es útil porqué tanto la evolución del grado de extensión cutánea como la tendencia a la acumulación de afecciones viscerales durante la evolución son diferentes (Figura 1).

En los últimos años se han puesto de manifiesto algunas limitaciones de la clasificación en 2 subtipos como son: la no inclusión de enfermos en fases iniciales de ES o preesclerodermia (fenómeno de Raynaud, alteraciones capilaroscópicas y anticuerpos específicos de ES), el incluir dentro del subtipo ES limitada el subtipo esclerodermia sine esclerosis (por tener un pronóstico similar ⁶⁻⁹) supone un infradiagnóstico de la entidad y por último la variabilidad pronóstica dentro de cada uno de los 2 subtipos.

En la actualidad se considera que la clasificación más idónea de la ES es en 4 subtipos: ES limitada, ES difusa, sin esclerodermia y preesclerodermia (Tabla 3) que se definen por la extensión de la esclerosis

Tabla 3. Clasificación en subtipos cutáneos de la esclerodermia.

Esclerodermia cutánea limitada	Fenómeno de Raynaud durante años, ocasionalmente décadas. Esclerosis limitada distal a codos y rodillas pudiendo afectarse cara y cuello. Alteraciones capilaroscópicas: dilatación con escasa pérdida. Incidencia tardía de hipertensión arterial pulmonar, calcinosis, enfermedad gastrointestinal, telangiectasias o enfermedad pulmonar intersticial difusa. Enfermedad renal muy rara. Anticuerpos anticentrómeros (ACA) en el 70 a 80 %.
Esclerodermia cutánea difusa	Fenómeno de Raynaud, menos de un año de evolución. Esclerosis proximal a codos y rodillas. Presencia de roces tendinosos. Alteraciones capilaroscópicas: pérdida capilar . Incidencia precoz y significativa de enfermedad renal, intersticial pulmonar, gastrointestinal difusa y miocárdica. Desarrollo de hipertensión pulmonar. Anticuerpos anti-topoisomerasa I o Scl-70 (30 %) y anti-RNA polimerasa-I, II o III (12 a 15 %).
Esclerodermia sine esclerodermia	Fenómeno de Raynaud o equivalentes (úlceras, alteraciones capilaroscópicas). No esclerosis cutánea . Anticuerpos antinucleares. Pueden estar presentes: anti-Scl-70, ACA, o anti-RNA polimerasa-I, II o III. Afecciones viscerales típicas de esclerodermia: hipomotilidad esofágica distal o intestinal, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar, enfermedad cardíaca, crisis renal esclerodérmica.
Preesclerodermia	Fenómeno de Raynaud. Alteraciones capilaroscópicas. Autoanticuerpos antinucleares (ANAs) específicos (anti-topoisomerasa-I (Scl-70), anti-centrómero(ACA), anti-RNA polimerasa-I, II o III, U3 RNP, Pm-Scl, Th/To) o ANAs positivos con patrón de inmunofluorescencia nucleolar.

cutánea y que se asocian a determinadas afecciones viscerales, capilaroscópicas e inmunológicas.

CLASIFICACIÓN BASADA EN LA COMBINACIÓN DE SUBTIPOS CUTÁNEOS Y AUTOANTICUERPOS

Una de las limitaciones de la clasificación en subtipos cutáneos es la gran variabilidad de afecciones viscerales y de su gravedad en el mismo subtipo cutáneo. Así, enfermos con ES limitada pueden presentar EPI y en cambio pacientes con ES difusa no presentan afección visceral grave y pueden tener supervivencias mayores que los enfermos con ES limitada. Por este motivo existen propuestas de clasificación en las que se contempla la subclasificación dentro de cada grupo cutáneo en diferentes subtipos dependiendo del perfil inmunológico ^{1, 10}. Steen ¹⁰ propone una clasificación de la enfermedad dependiendo de los 7 autoanticuerpos más específicos de ES y considera que con el término de ES se engloban como mínimo 7 enfermedades diferentes agrupadas en 2 grandes subtipos cutáneos y definidas por la presencia de un autoanticuerpo u otro. En el subtipo con ES Limitada realiza una subclasificación en 4 grupos inmunológicos dependiendo de la positividad de los siguientes anticuerpos: ACA, Th/To, Pm/Scl y U1 RNP y el subtipo con ES Difusa los clasifica según la positividad de: ATA, RNA polimerasa III o U3 RNP. Considera que los autoanticuerpos son los que marcan un

pronóstico determinado ya que el comportamiento de diferentes afecciones viscerales, como puede ser la EPI, es diferente dependiendo del autoanticuerpo que el enfermo presente; así, el subtipo de enfermos con EPI asociada a la presencia de Pm-Scl tienen un pronóstico mucho más favorable que el subtipo con EPI asociado a la presencia de Ac antitopoisomerasa I. Sin duda, si se utiliza una clasificación combinada cutánea y serológica se gana en especificidad en la predicción del desarrollo de determinadas afecciones y de su gravedad. La única limitación que existe para realizar ésta clasificación es que la determinación de alguno de los 7 anticuerpos no resulta fácil de conseguir y no está disponible en la mayoría de los centros.

Más recientemente el Profesor Medsger ¹ ha defendido el papel primordial que tienen los autoanticuerpos en la ES y recomienda la utilización de los mismos como método para subclasificar los pacientes de los 2 grandes subtipos cutáneos en categorías (Tabla 4).

CLASIFICACIÓN DE LA ESCLERODERMIA EN ESTADÍOS INICIALES

En el año 1996 el grupo de la Dra Carol Black ¹¹ propuso incluir en la clasificación de ES un grupo de enfermos con fenómeno de Raynaud que presentaban alteraciones capilaroscópicas y/o anticuerpos antinucleares (ACA; ATA o patrón de IFI nucleolar) y que in-

Tabla 4. Asociaciones clínico serológicas en Esclerodermia.

Antígeno	Patrón IFI ANA	Frecuencia aproximada	Subtipo clínico	Afección orgánica
Scl-70 (topoisomerasa-1)	Moteado	10-40%	ES difusa	EPI
RNA polimerasa III	Moteado fino Nucleolar	4-25%	ES difusa	CRE, esclerosis cutánea, HP
U3 RNP (fibrilarina)	Nucleolar	1-5%	ES difusa	Cardiomiopatía Miopatía HP
PM-Scl	Nucleolar	3-6%	Overlap	Miopatía
U1 RNP	Moteado	5-35%	Overlap	Miopatía
Centrómero	Centromérico	15-40%	ES Limitada	HTAP afección esofágica, protector de EPI
Th/To	Nucleolar	1-7%	ES Limitada	HTAP EPI Afección intestinal

Tabla 5. Clasificación de la ES según criterios de LeRoy and Medsger ¹².

Esclerodermia Limitada (ISSc)	Fenómeno de Raynaud objetivo documentado por: 1) Observación directa de 2 de las siguientes manifestaciones: palidez acra, cianosis o sufusión o 2) Respuesta a la exposición al frío por: evidencia del retraso en la recuperación o Test de Nielssen, asociado a: - Alteraciones capilaroscópicas: dilatación o pérdida capilar. - Presencia de anticuerpos selectivos de ES: anticentrómero, anti-Scl 70, anti-fibrilarina, anti-Pm-Scl anti RNA polimerasa. Si el fenómeno de Raynaud es subjetivo tienen que cumplir los 2 criterios ii) para tener ISSc definida. LSSc puede formar parte de un síndrome overlap con otras conectivopatías.
Esclerodermia cutánea limitada (lcSSc)	Criterios de ISSc y cambios cutáneos distales.
Esclerodermia cutánea difusa (dcSSc)	Criterios de ISSc y cambios proximales cutáneos.
Fascitis difusa con eosinofilia	Cambios cutáneos proximales sin criterios de ISSc ni de lcSSc.

cluso habían presentado úlceras digitales. En el 2001 ¹², LeRoy y Medsger realizan una modificación de su clasificación para poder incluir los enfermos que presentan únicamente fenómeno de Raynaud, alteraciones capilaroscópicas y anticuerpos específicos de ES porque consideraban que son enfermos que tienen una alta probabilidad de desarrollar la enfermedad definida (sobre todo ES limitada y menos frecuentemente ES difusa) ^{13,14}. Los denominaron con el término de esclerodermia limitada (Tabla 5), término que puede confundirse con el de esclerodermia cutánea limitada (habitualmente ES limitada) por lo que en estudios recientes se utiliza más el término de pre-esclerodermia o esclerodermia temprana o precoz ¹⁵⁻¹⁷. A los enfermos con preesclerodermia se les descartaba afección visceral por la anamnesis. En nuestro centro, desde mitad de los años 90, a los enfermos con preesclerodermia se les ha realizado las exploraciones complementarias (manometría esofágica, estudio de funcionalismo respiratorio con difusión de CO y ecocardiograma) para descartar afección visceral subclínica asociada a ES tanto al inicio como anualmente. Además, se les ha realizado seguimiento por la posibilidad de evolución a ES definida. Con la realización de las exploraciones, en un grupo de enfermos evidenciábamos afección visceral incipiente (esfínter esofágico inferior discretamente hipotenso, alteraciones en la difusión de CO y/o disfunción diastólica) sin poder catalogarlos de ES definida. Este hecho fue confirmado por Valentine ¹⁶, en su estudio el 42% de los enfermos con preesclerodermia tenían afecciones viscerales incipientes sugestivas de ES

cuando se realizaban exploraciones específicas. Por lo tanto, para una mejor clasificación de la ES debemos subdividir el grupo con pre-esclerodermia en 2 subtipos: uno el de preesclerodermia o esclerodermia muy temprana en el que se incluyen enfermos con fenómeno de Raynaud con alteraciones capilaroscópicas y/o ANAS a los que se les realizan las explo-

Tabla 6. Diferencias entre la pre-esclerodermia, esclerodermia precoz y sin esclerosis.

	Pre-ES	ES precoz	ES sine
fr	Si	Si	Si
Alt capilares	Si	Si	Si
ANAs	Si	Si	Si
GI/EPI/HTAP/ Cardíaca/CRE	No	No	Si
EEl hipotenso	No	Si	----
DCO <70%	No	Si	----
dd	No	Si	----

FR: Fenómeno de Raynaud, Alt. Capilares: alteraciones capilaroscópicas, GI/EPI/HTAP/ Cardíaca/CRE: afección gastrointestinal/cardíaca/ Enfermedad Pulmonar Intersticial/Hipertensión arterial pulmonar/afección cardíaca/Crisis Renal Esclerodérmica. EEl: esfínter esofágico inferior. DCO: difusión de CO. DD: Disfunción diastólica.

raciones adecuadas para descartar afección visceral temprana siendo todas negativas y el segundo enfermo que reúnen los criterios de preesclerodermia pero en los que se detectan afecciones viscerales incipientes sin que se puedan diagnosticar de afecciones establecidas de ES y que pasan a denominarse ES temprana o precoz (Tabla 6).

Recientemente, dentro del grupo EUSTAR se está llevando a cabo el proyecto de diagnóstico muy temprano de ES (VEDOSS) ¹⁷. Los expertos proponen que los enfermos con fenómeno de Raynaud y/o dedos tumefactos (“puffy fingers”) que tengan positividad para los ANA deben ser considerados población de riesgo de desarrollo de ES y por lo tanto se les debe realizar capilaroscopia y determinación de anticuerpos específicos. Si tienen alteraciones capilaroscópicas o positividad de ACA o ATA ya cumplen criterios de ES muy temprana o preesclerodermia y está indicado realizar las exploraciones pertinentes para descartar afección visceral subclínica incipiente. Si existe afección visceral ya no se pueden considerar afectados de preesclerodermia si no que los debemos diagnosticar de ES temprana o precoz ya que presentan afecciones subclínicas características de ES tales como: disminución de la DCO o esfínter esofágico inferior hipotenso pero sin llegar a cumplir los criterios de ES

sin esclerosis cutánea. Si no hay evidencia de afección visceral los enfermos se siguen clasificando de preesclerodermia

NUEVOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE ESCLEROSIS SISTÉMICA DE LA ACR/EULAR

El objetivo de los nuevos criterios de clasificación de la ACR/EULAR ^{18, 19} ha sido incluir a todos los pacientes que realmente tienen ES y poder reconocerlos de manera precoz. Para ello los criterios de clasificación deben estar lo más cerca posible de los criterios diagnósticos usados en la práctica clínica y deben poder aplicarse en todos los estadios de la enfermedad. Además, deben ser factibles de realizar en la práctica clínica.

La propuesta de clasificación de ES ha sido desarrollada de manera conjunta por los comités de expertos de la ACR y de EULAR ²⁰. Utilizando métodos de consenso se han definido 8 ítems a los que han ponderado (Tabla 7). Los criterios han sido validados siendo testados en diferentes cohortes de enfermos con ES, otras enfermedades autoinmunes sistémicas autoinmunes y síndromes esclerodermiformes observándo-

Tabla 7. Criterios de Clasificación de la Esclerosis Sistémica 2013 ACR/EULAR* ²⁰.

Ítem	Sub-ítem (s)	Score**
Esclerosis de dedos de ambas manos y proximal a MCF	-	9
Endurecimiento de la piel de dedos (contar el score más alto)	Dedos en salchicha	2
	Esclerodactilia (distal a MCF)	4
Lesiones en los pulpejos (contar el score más alto)	Úlceras en pulpejos	2
	Lesiones en mordedura de rata (“pitting”)	3
Telangiectasias	-	3
Alteraciones capilaroscópicas	-	2
HAP y/o EPI (score máximo 2)	HAP	2
	EPI	2
Fenómeno de Raynaud	-	3
Autoanticuerpos relacionados con ES(ACA;ATA;RNA-P III) (score máximo 3)	ACA ATA RNA-P III	3

*Estos criterios son aplicables en cualquier paciente considerado para incluirlo en estudios sobre esclerodermia. Los criterios no son aplicables en los pacientes con esclerosis cutánea respetando dedos ni en los pacientes que presentan un síndrome esclerodermiforme que pueda explicar mejor sus manifestaciones (ejemplo: fibrosis nefrogénica esclerosante, morfea generalizada, fascitis eosinofílica, esclerodema, escleromixedema, eritromelalgia, porfiria, liquen escleroso, enfermedad de injerto contra huésped, queroartropatía diabética).

** El score total es determinado por la suma del score más alto de cada categoría. Pacientes con un total de ≥ 9 son clasificados de Esclerodermia definida.

MCF: metacarpofalángicas; HAP: hipertensión arterial pulmonar; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; ACA: anticuerpos anticentrómero; ATA: anticuerpos anti-Topoisomerasa I o Scl-70; RNA-P III: RNA polimerasa III.

se una sensibilidad y una especificidad del 0.91 y 0.92 respectivamente lo que representa una mejoría muy ostensible en relación a los criterios de clasificación del 1980 en los que la sensibilidad era del 0.75 y la especificidad del 0.72.

Con los nuevos criterios los enfermos que sumen un total de 9 puntos ya pueden ser clasificados de ES por lo que serán clasificados de esclerodermia un mayor número de enfermos consiguiéndose que los criterios de clasificación prácticamente se solapen con los criterios diagnósticos. Este hecho permitirá que podamos incluir en los estudios sobre la enfermedad un mayor número de enfermos lo que mejorará la investigación clínica.

El criterio principal ponderado con 9 puntos coincide con el criterio mayor de los criterios de la ACR: esclerosis de dedos de ambas manos siendo proximal a metacarpofalángicas (equivalente a esclerosis proximal del criterio mayor de 1980). Si se cumple este criterio los enfermos ya son clasificados de esclerodermia (si se han excluido síndromes esclerodermiformes que puedan afectar piel de dedos como la fibrosis nefrogénica sistémica y la enfermedad de injerto contra huésped). La esclerosis de dedos es el segundo ítem cutáneo que se ha subdividido en 2 con diferente ponderación: dedos en salchicha y esclerodactilia. Si un enfermo presenta las dos alteraciones sólo se cuantifica el ítem con valor más alto. Los otros 6 ítems son de la esfera vascular: fenómeno de Raynaud, telangiectasias, úlceras (subdividido en 2 subítems: úlceras en pulpejos de dedos y lesiones isquémicas "en mordedura de rata") y alteraciones capilaroscópicas. También se ha incluido la afección pulmonar tanto la enfermedad pulmonar intersticial como la hipertensión arterial pulmonar y la presencia de autoanticuerpos específicos (anticentrómero, antitopoisomerasa I y RNA polimerasa III).

Los nuevos criterios superan la mayoría de las limitaciones que presentaban los criterios del 1980 en relación a la mejoría de la sensibilidad y de la especificidad y a una mayor inclusión de enfermos en estadios iniciales. En cuanto a la clasificación en subtipos clínicos tendremos que seguir utilizando la clasificación en subtipos cutáneos: esclerodermia limitada, esclerodermia difusa y sin esclerosis cutánea para la esclerodermia definida y para las fases iniciales: preesclerodermia (very early scleroderma) y esclerodermia inicial (early scleroderma).

REFERENCIAS

1. Domsic R, Medsger TA . Disease Subsets in Clinical Practice. In Scleroderma. From Pathogenesis to Comprehensive Treatment. Ed.: Varga J, Denton C and Wigley F. 1st Edition (2012). Ed: Springer. New York. Pags.: 45-52
2. Johnson SR, Feldman BM, Hawker GA. Classification Criteria for Systemic Sclerosis Subsets. *J Rheumatol* 2007; 34: 1855-63
3. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary Criteria for the Classification of Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23 (3): 581-6
4. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, Rowell N, Wollheim F. Scleroderma (Systemic Sclerosis): Classification, Subsets and Pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988; 15: 202-205
5. Winterbauer RH. Multiple Telangiectasia, Raynaud's Phenomenon. Sclerodactyly and Subcutaneous Calcinosis: A Syndrome Mimicking Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1964; 114: 361-83
6. Simeón CP, Armadans LI, Fonollosa V et al. Survival Prognostic Factors and Markers of Morbidity in Spanish Patients with Systemic Sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 723-8
7. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA. Systemic sclerosis sine scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 444-51.
8. Simeón-Aznar C.P, Tolosa-Vilella C. Gabarró- Juliá L. Campillo-Grau M. Guillén del Castillo A. Fonollosa-Plá V. Vilardell-Tarrés M. Systemic sclerosis sine scleroderma and limited cutaneous systemic sclerosis: Similarities and differences. *Clin Exp Rheumatol* 2013 (pendiente de publicación)
9. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Ramos-Casals M, Campillo-Grau M et al. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis: survival, prognostic factors, and causes of death. *Rheumatology* 2013 (en revisión).
10. Steen VD The Many Faces of Scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am* 2008; 34: 1-15
11. Black C, Denton ©, Korn JH,. Systemic sclerosis: current pathogenic concepts and future prospects for targeted therapy. *Lancet* 1996; 347:1453-58
12. LeRoy BC, Medsger TA Jr. Criteria for the Classification of Early Systemic Sclerosis. *J Rheumatol.* 2001; 28: 1573-1576
13. Wollheim FA. Classification of Systemic Sclerosis. Visions and reality. *Rheumatology* 2005; 44:1212-12216
14. Hachulla E, Launay D. Diagnosis and Classification of Systemic Sclerosis. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2011; 40:78-83.
15. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Ramos-Casals M, Campillo-Grau M et al. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis: clinical pattern according to cutaneous subsets and immunological status. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41: 789-800.
16. Valentini G, Cuomo G, Abignano G, Petrillo A, Vettori S, Capasso A. Early systemic sclerosis: assessment of clinical and pre-clinical organ involvement in patients with different disease features. *Rheumatology* 2011; 50: 317-23.
17. Avouac J, Fransen J, Walker UA, Ricciari V, Smith V, Muller Cand EUSTAR Group. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:476-481.
18. Fransen J, Johnson SR, van de Hoogen F et al. Items for developing revised classification criteria in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Honoken)* 2012; 64: 351-7
19. Johnson SR, Fransen J, Khanna D et al. Validation of potential classification criteria in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Honoken)* 2012; 64: 358-67
20. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013 Nov 1;72(11):1747-55. *Arthritis Rheum.* 2013 Oct 3;NA. doi: 10.1002/art.38098. [Epub ahead of print]

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Carlos Haya.
Málaga.

RESULTADOS EN EL CURSO CLÍNICO DE LA NEFRITIS LÚPICA, DEMOSTRADA CON BIOPSIA, ENTRE 1986 Y 2004, EN UN ÁREA GEOGRÁFICA DEFINIDA DEL SUR DE SUECIA: UTILIDAD CLÍNICA DE LA BIOPSIA RENAL, LOS CRITERIOS DE RESPUESTA DE LA ACR Y FACTORES PREDICTORES DE LA EVOLUCIÓN RENAL

Nived O, Hallengren CS, Alm P, et al. Scand J Rheumatol 2013;42:383-9.

Este estudio observacional, basado en una cohorte de 52 pacientes con nefritis lúpica (NL), seguida prospectivamente durante 19 años (media de 9 años), se planteó evaluar, la utilidad de la clasificación patológica ISN/RPS-2003 de las lesiones renales (Kidney Int 2004;65:521), así como los criterios de respuesta renal ACR (CRR-ACR) (Arthritis Rheum 2006;54:421). Los factores pronósticos considerados fueron: datos de la biopsia renal, tasa de filtrado glomerular (TFG), creatinina sérica, proteinuria, hematuria, complemento sérico y SLEDAI-2K, basales y a los 6 y 12 meses del diagnóstico. Las variables resultado contempladas fueron: CRR-ACR y la TFG al final del seguimiento. Se obtuvo una respuesta renal completa en 11 pacientes, y respuesta parcial en 29 pacientes, hubo 4 que desarrollaron insuficiencia renal crónica avanzada y uno síndrome nefrótico. Fallecieron 14 pacientes. La TFG final fue menor en

sujetos que tenían mayor edad en el momento de la biopsia ($p < 0.01$) y en aquellos con afectación intersticial añadida a la clasificación histológica ISN/RPS-2003 ($p < 0.05$); la clasificación en clases, III-IV-V, no mostró relación. La TFG final también se relacionó con la disminución de la proteinuria y de cilindros, así como con la creatinina sérica, a los 6 meses del tratamiento ($p < 0.05$). Los resultados definidos como CRR-ACR correlacionaron con los componentes nefrológicos del SLEDAI-2K a los 6 meses de iniciado el tratamiento ($p < 0.01$) y con la presencia de anticuerpos anti-C1q en el momento de la biopsia renal ($p < 0.05$). Concluyen los autores que la evolución de la NL se relaciona con la respuesta al tratamiento a los 6 meses y con los cambios intersticiales de la clasificación ISN/RPS observados en la biopsia renal inicial, así como que los CRR-ACR permiten, efectivamente, categorizar a los pacientes que consiguen una respuesta renal.

Comentarios

Las diferentes clasificaciones patológicas de la NL, incluida la más reciente de las ISN/RPS 2003, tienen como objetivo homogeneizar las muestras de pacientes para mejorar el conocimiento de los aspectos fisiopatológicos, diagnósticos, pronósticos y de tratamiento de la entidad. Esta clasificación patológica ha mostrado una aceptable reproducibilidad, con un buen acuerdo interobservador (Am J Surg Pathol 2006;30:1030; Nephrol Dial Transplant 2008;23:223). También se han

llevado a cabo algunas validaciones de la clasificación ISN/RPS 2003, de forma que se ha mostrado útil para predecir la evolución renal (Rheumatology 2008;47:702; Curr Opin Nephrol Hypertens 2009;18:220). Este estudio observacional (nivel 2b; recomendación B [OCEBM]) añade información sobre la utilidad de la biopsia renal como herramienta diagnóstica para establecer el pronóstico y plantear el tratamiento de los pacientes. La correlación entre las manifestaciones túbulo-intersticiales y la probabilidad de alcanzar CRR/ACR avala la utilidad de la biopsia renal como predictor de la respuesta al tratamiento en la NL. Por otra parte, la categorización adecuada de los resultados de una intervención, en este caso los CRR-ACR, para medir la respuesta a una intervención o el curso clínico de la NL, queda validada en la medida en que se corresponde con la evolución de los pacientes, ya que en el estudio se observó correlación entre la mejoría de los componentes nefrológicos del SLEDAI-2K y los CRR/ACR.

¿CUÁL ES LA DOSIS NECESARIA DE PREDNISONA EN EL TRATAMIENTO DE LA NEFRITIS LÚPICA?

Ruiz-Irastorza G, Danza A, Perales I, et al. Autoimmun Rev 2014;13:206-14.

Los autores comunican los resultados de eficacia y seguridad obtenidos en su cohorte de pacientes con

NL tratados con prednisona (PD) en dos pautas diferentes: la cohorte del protocolo Cruces (CPC) y la cohorte histórica (CH). La CPC (15 pacientes) recibió dosis medias de PD, combinada con pulsos de 6-metilprednisolona (6-MP), hidroxycloquina (HCQ) e inmunosupresores, en general, ciclofosfamida (CF) siguiendo el protocolo ELNT (3-6 meses). La CH (30 pacientes, apareados con el grupo CPC por edad al diagnóstico, sexo y clase de NL), recibió CF (protocolo similar al NIH, 1gr/mensual/6 meses?, seguido de 1 gr/trimestral hasta 2 años) y dosis altas de PD. La dosis media de PD acumulada en los 6 primeros meses fue de 1.7 ± 0.5 g (media/día, 9 mg) vs. 4.5 ± 2.1 g (media/día, 25 mg), respectivamente ($p < 0.001$). Para el caso de la CF, las dosis acumuladas fueron de 3 (rango, 0-4.5) g en el grupo CPC vs 5 (rango, 0-16.8) g en el grupo HC ($p < 0.001$). Todos los pacientes del grupo CPH fueron tratados con HDQ vs. 33% del grupo CH ($p < 0.001$). Pasados 6 meses, 12/15 (80%) pacientes del grupo CPC habían obtenido una remisión completa o parcial, frente a 14/30 (47%) del grupo HC ($p = 0.015$). Pasados 12 meses, las cifras de respuesta eran de 13/15 (87%) vs. 19/30 (63%), respectivamente ($p = 0.055$). La toxicidad por la PD se observó en 1/15 (7%) vs. 20/30 (67%) pacientes, respectivamente ($p < 0.0001$). Los autores concluyen que las dosis medias de PD, junto con los pulsos de 6-MP, la CF y la HCQ son cuando menos igual de efectivas para obtener la remisión de la NL que los regímenes de dosis altas de PD con CF, y suponen menos efectos adversos.

Comentarios

La PD, y los glucocorticoides (GC) en general, tienen numerosos efectos adversos cuando se utilizan durante tiempos prolongados, tanto a dosis bajas (≤ 7.5 mg/día), como a dosis medias-altas (> 7.5 mg/día y ≤ 100 mg/día). Las dosis de PD que se emplean en las enfermedades autoinmunes tiene una base puramente empírica y distintas dosis y regímenes de administración tienen diferentes efectos terapéuticos (Arthritis

Rheum 2004;50:3408). Reducir la dosis total ha sido el objetivo de los protocolos de tratamiento en la NL en los últimos años (Cuadernos Autoinmunidad 2010;año3-vol3:15; Arthritis Rheum 2013;65:2368). Por otra parte, es difícil deslindar los beneficios obtenidos con un segundo fármaco sin tener en cuenta el papel añadido de la PD en los diferentes ensayos clínicos, en los que no suele describirse con claridad la pauta de tratamiento esteroideo (Arthritis Care Res 2010;62:1002). Además, los factores que determinan la pauta de mantenimiento del tratamiento con PD en la NL son variados, y están relacionados, tanto con las características de los médicos expertos que atienden a los pacientes, como con la respuesta obtenida con el tratamiento de inducción y la tolerancia y empleo simultáneo de IS (Lupus 2010;19:628). El estudio observacional que comentamos (nivel 4; recomendación C [OCEBM]), presenta los problemas característicos de su diseño: compara dos cohorte retrospectivas, una más antigua y otra reciente (la atención general de los pacientes cambia con el tiempo, aunque se trate del mismo Centro), no permite la aleatorización de los pacientes (el apareamiento por algunos factores confundentes y el análisis multivariante puede reducir el problema pero no lo resuelve), por lo que se hace difícil llevar a cabo contrastes estadísticos. En cualquier caso, el análisis de los datos es correcto y otras experiencias observacionales van en la misma línea, tratar la NL sin GC (Ann Rheum Dis 2013;72:1280), pero la solución a los problemas de diseño están en el desarrollo de un ensayo clínico controlado en paralelo y aleatorizado, tal y como se está llevando a cabo el RITUXILUP (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01773616?term=Rituxilup&rank=1>). Como se ha comentado recientemente, podemos seguir el camino de quienes atienden a los pacientes trasplantados y asumir que los pacientes con NL pueden iniciar su tratamiento con fármacos biológicos, como el rituximab, y que no necesitan GC (Lupus 2013;22:390).

TENDENCIA TEMPORAL DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN ESPAÑA ENTRE 1981 Y 2010

Ruiz E, Ramalle-Gómara E, Elena A, et al. Lupus. 2013 Dec 10. [Epub ahead of print]

Con la información proporcionada por el Instituto Nacional de Estadística, los autores han analizado la tendencia temporal de mortalidad en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) en nuestro país durante los últimos 30 años (1981-2010). Se calcularon las tasas de mortalidad crudas y estandarizadas por edad y mediante modelos de regresión contrastaron las tendencias temporales. La tasa de mortalidad global estandarizada por edad fue de 1.82/106 en 1981 y 2.24/106 en 2010. La tasa fue mayor en mujeres que en hombres, 1.39/106 vs. 0.43/106 en 1981 y 1.96/106 vs. 0.28/106 en 2010. Se produjo un cambio estadísticamente significativo en el año 1999, de forma que la mortalidad fue aumentando desde 1981 hasta 1999 y se mantuvo estabilizada entre el 2000 y el 2010. En varones se observó un descenso en las tasas en esta última década. La edad media de fallecimiento fue aumentando con el tiempo, desde los 42 años en 1981 a los 61 años en 2010.

Comentarios

Las grandes bases de datos de ámbito poblacional permiten estimar la frecuencia y evolución de las enfermedades autoinmunes. Las tendencias temporales y las comparaciones entre distintas áreas geográficas permiten profundizar en el conocimiento de los aspectos etiopatogénicos y capacita a las autoridades sanitarias para asignar los recursos disponibles (J Autoimmun 2009;33:197). Un buen ejemplo serían las mayores tasas de mortalidad materna perinatal en pacientes con LES ya comentadas en esta publicación (Am J Med Sci 2014;347:42). No obstante, casi todos los estudios realizados sobre mortalidad en el LES han utilizado, como fuentes de casos, la información proveniente de "clínicas de lu-

pus” de centros de referencia que disponen de más información clínica y permiten establecer mejores relaciones con los factores presuntamente responsables del resultado de morbimortalidad de los pacientes (J Rheumatol 2012;39:458). Por otra parte, desde mediados del pasado siglo (J Chronic Dis 1955;1:12), ha habido una mejoría continuada de la supervivencia de los pacientes con LES, aunque todavía las tasas

estandarizadas de mortalidad de esta enfermedad suponen algo más del doble o el triple de la que presenta la población general (Arthritis Rheum 2006;54:2550; J Rheumatol 2008;35:2152). La cuestión particular que se plantea en el caso del LES es que hasta en el 40% de los certificados de defunción de pacientes con LES puede no hacerse referencia a la enfermedad, especialmente los pacientes de más edad y

aquellos que no disponen de seguro médico, con lo que estos registros infraestimarían las tasas de mortalidad (Rheumatology 2005;44:1186). Por último, otro problema fundamental en los pacientes con LES se refiere a la dificultad de establecer las causas, principal y secundarias, del fallecimiento, tales como LES activo, infección, evento cardiovascular, trombofilia, neoplasia, etc. (J Rheumatol 2012;39:458).

ARTRITIS REUMATOIDE



Rosa García Portales
Servicio de Reumatología.
Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS: LA ECOGRAFÍA CAROTÍDEA ES MÁS SENSIBLE QUE LA PUNTUACIÓN DE LA CALCIFICACIÓN ARTERIAL PARA DETECTAR LA ATROESCLEROSIS SUBCLÍNICA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Alfonso Corrales, José A Parra, Carlos González-Juanatey, et al.
Ann Rheum Dis 2013;72:1764–1770.

La Artritis Reumatoide (AR) es el prototipo de enfermedad asociada con aterosclerosis acelerada y aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (CV). La identificación de factores de riesgo tradicionales y otros dependientes de la inflamación y predisposición genética son importantes y deben ser incorporados a la rutina en la práctica clínica de estos pacientes. Sin embargo, aún no se ha descrito una adecuada estrati-

ficación del riesgo CV, teniendo en cuenta que los parámetros que miden el riesgo en AR difieren con respecto a los utilizados para población general. Actualmente existen varias técnicas validadas de imagen no invasivas para el estudio de marcadores subrogados y el desarrollo de aterosclerosis. Pueden ser útiles para determinar una fase subclínica el engrosamiento de la íntima-media (cIMT) y también la presencia de placas por ecografía carotídea. Ambas pruebas se comportan como buenos predictores de eventos CCVV en diferentes poblaciones de pacientes, con bajo-intermedio riesgo en pacientes sin enfermedades reumáticas y también en AR. Otra cuestión que ha de ser evaluada para estratificar riesgos con métodos no invasivos es el valor de la calcificación de la arteria coronaria (CAC) como predictor de eventos clínicos en la población general. Recientemente se ha elaborado una puntuación evaluada por un escáner multidetector que mide la extensión y gravedad de la aterosclerosis en el lecho vascular (CACS). Algunos

estudios no encuentran correlación entre el índice SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) y algunas técnicas de imagen para establecer el riesgo real y puntual en un paciente determinado, subestimando en ocasiones la población con verdadero riesgo alto.

El estudio que se comenta es de ámbito nacional y de un grupo de trabajo de alto prestigio a nivel internacional en cuanto al riesgo CV en enfermedades reumáticas. El objetivo principal es determinar la capacidad del método CACS y ecografía para detectar la aterosclerosis subclínica en AR. Se evaluaron 104 pacientes consecutivos sin historia de eventos CCVV y se realizaron también otras mediciones con cIMT y SCORE. La media de duración de la enfermedad fue de 10.8 años, 72% FR + y/o ACPA +, 16.4% con manifestaciones extraarticulares. La mayoría de pacientes tenían un SCORE moderado (n= 60) y aquellos con SCORE bajo (n= 21) tenían un CACS normal. Sin embargo, en un gran número de pacientes se observaron

placas carotídeas con escasa o nula calcificación. Por tanto, en este estudio la ecografía es más sensible que CACS para la detección de aterosclerosis subclínica.

Comentarios

La adecuada estratificación del riesgo CV es un tema de gran importancia para el manejo de pacientes con AR. Entre los métodos no invasivos para medir el riesgo parece que la ecografía carotídea se perfila como la técnica de elección, más sensible y con mejor correlación respecto a otras (SCORE y CACS) para determinar pacientes con riesgo alto y enfermedad subclínica. Será necesario implementar estos resultados con protocolos multidisciplinares (Medicina de Familia, Cardiología, Reumatología, etc.) para detectar precozmente el riesgo CV e instaurar medidas preventivas rentables y efectivas.

FAMES ORALES Y BIOLÓGICOS EN MONOTERAPIA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

Paul Emery, Anthony Sebba, Tom W J Huizinga. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1897-1904.

El uso combinado de metotrexato (MTX) más un biológico es el tratamiento estándar para pacientes con AR en los cuales persiste un grado moderado-alto de actividad. A pesar de la evidencia clínica, muchos pacientes no cumplen esta pauta por diferentes razones: comorbilidades, adherencia y fundamentalmente para evitar efectos secundarios. Los datos de registros en la vida real revelan que aproximadamente un tercio de pacientes toman agentes biológicos en monoterapia. Se comenta una revisión de la literatura (2005-2012) y resúmenes enviados a congresos EULAR y ACR que evalúan las razones y evidencias para el uso de biológicos y FAMES orales, incluyendo tofacitinib, en monoterapia. Mediante la combinación de varias estrategias, y características de los pacientes que no toman MTX, se analizan los datos, con especial referencia a estudios y ensayos clí-

nicos recientemente publicados que el lector puede revisar (ACT-SURE, ACT-STAR, ADACTA, ADORE, etc.) y se detallan las posibles explicaciones para la elección de la mejor pauta terapéutica con el mejor balance riesgo/beneficio.

Entre las causas más frecuentes por las cuales los pacientes no toman MTX destacan el consumo concomitante de alcohol, hepatopatías, gestación, lactancia, hemopatías y neumopatías. A pesar de los beneficios ya ampliamente conocidos del MTX para el tratamiento de la AR, que incluyen supervivencia del fármaco y coste-efectividad, en la práctica clínica la suspensión se debe a efectos secundarios (gastrointestinales, hepáticos, cutáneos, etc.) y el rango va de 10-77% de casos después de 3-12.7 años de tratamiento. Los factores de riesgo para el uso de MTX que más se asocian a efectos secundarios son la insuficiencia renal, hepatopatía, infección activa y consumo excesivo de alcohol.

Cuando se revisan los datos del uso combinado con anti-TNF, etanercept, adalimumab y certolizumab pegol están aprobados en USA y Europa en monoterapia, mientras que infliximab y golimumab requieren coadministración con MTX. En fármacos no anti-TNF, sólo tofacitinib tienen indicación en monoterapia en USA y Europa. Varios estudios demuestran la eficacia de tocilizumab en monoterapia y en una revisión de 10 ensayos clínicos, se registran tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 mayores que MTX y durante 5 años. En general, se observan mejores respuestas de eficacia que anti-TNF en monoterapia y comparable a tocilizumab más MTX.

Comentarios

El concepto de que la monoterapia con cualquier biológico es totalmente equivalente a la coadministración con MTX es una hipótesis que aún no está probada. Lo que sí es una realidad clínica es que tratar sin MTX parece ser más seguro y se discute la efectividad. Como primera opción de biológico, los anti-TNF no parecen ser la mejor elección para monoterapia, en vista de los datos publicados

que arrojan ser menos efectivos que otros biológicos. Por último, destacar la insuficiencia renal como el mayor factor de riesgo para el desarrollo de efectos secundarios con MTX, dado que cuanto menor sea el aclaramiento de creatinina menor eliminación del fármaco y aumento de niveles en sangre, con la una mayor posibilidad de toxicidad.

RIESGO FAMILIAR Y HERENCIA EN ARTRITIS REUMATOIDE. PAPEL DEL STATUS DE FACTOR REUMATOIDE Y ANTICUERPOS ANTI-CITRULINA, NÚMERO Y LLTIPO DE FAMILIAR AFECTADO, GÉNERO Y EDAD

Thomas Frisell, Marie Holmqvist, Henrik Källberg, et al.

ARTHRITIS & RHEUMATISM. Vol. 65, No. 11, November 2013, pp 2773-2782.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad compleja con una combinación de factores medioambientales y genéticos. Además de los alelos del sistema HLA, se han identificado más de 40 locis asociados al riesgo de desarrollar la enfermedad. A pesar del tamaño del efecto individual, se estima que entre un 50-60% la responsabilidad genética es la causa principal para el desarrollo de anticuerpos contra proteínas citrulinadas (ACPA). El resto de genes forman parte de un nuevo concepto llamado "herencia escondida", que se atribuye a una estimación de una enfermedad por factores genéticos y que se relaciona con la fuerza de la agregación familiar. A pesar de los conocimientos sobre agregación familiar en AR hay pocos estudios poblacionales que midan su fuerza y naturaleza y la mayoría están basados en cohortes clínicas sin grupo control. En una revisión que compara la prevalencia de AR entre parientes pacientes con AR versus la prevalencia esperada en AR, estima un riesgo relativo (RR) entre hermanos de 2-17. En otros estudios donde se han incluido grupos control, el RR ajustado por edad y sexo entre familiares de primer grado fue de 1.5-4.5.

El trabajo que se comenta tiene como objetivo analizar la agregación familiar de AR en 3 tipos de poblaciones de origen sueco y valorar si el status de autoanticuerpos (ACPA y FR) influye respecto a grado de parentesco, sexo, y edad de comienzo de AR. Los datos se obtuvieron de varios registros nacionales tanto generales como específicos de pacientes con AR y familiares de primer y segundo grado, con un total de 90.373 casos de AR. Los resultados mostraron una odds ratio de AR de 3 en familiares de primer grado y 2 en aquellos de segundo grado. El riesgo familiar fue similar entre hermanos, padres y descendientes. La agregación familiar no se modificó por el sexo pero sí fue mayor en AR de

inicio y ACPA/FR +. El riesgo familiar observado y la herencia encontrada fue de 50% en AR con ACPA + y 20% en AR ACPA -. En conclusión y según este trabajo, los patrones de riesgo sugieren que los factores familiares influyen en hombres y mujeres por igual y son menos importantes en AR de inicio tardío. Por el contrario, cobran protagonismo en AR seropositiva.

Comentarios

Entre las fortalezas de este estudio destacan los datos obtenidos de diferentes registros nacionales, capaces de proporcionar estimaciones precisas para el objetivo concreto de agregación familiar en AR en familiares de primer y segundo grado.

El valor de la información recogida de forma prospectiva elimina sesgos de participación y malaclasificación. Además al tratarse de grandes cohortes de sujetos se asegura un poder estadístico para poder estratificar riesgos y otros tipos de análisis que aportan una información más profunda que aquellos datos obtenidos sólo de hospitalizaciones. A raíz de éste y otros trabajos ya publicados es importante asumir que el riesgo familiar de AR es debido en su totalidad a factores genéticos, y el observado puede ser menor en aquellos pacientes con AR y negatividad de FR y ACPA, con lo cual quedan muchas preguntas en el aire para valorar otros factores, en particular, medioambientales.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

UN KIT COMERCIAL PARA DETECTAR ANTICUERPOS ANTIFOSFATIDILSERINA/ PROTROMBINA EN PACIENTES CON LES. CERRANDO EL CERCO AL SAF SERONEGATIVO

Sciascia S, Sanna G, Murru V et al. *Thromb Res* 2013 (in press), <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2013.12.001>

Una de las áreas de investigación en el síndrome antifosfolípido (SAF) está relacionada con el estudio de nuevos marcadores serológicos y el desarrollo de kits comerciales que hagan más sencilla su determinación. En este sentido, se realizó un estudio en 75 pacientes con LES, 37 de ellos con SAF, en quienes se correlacionaron los resultados de

la detección de anticuerpos IgG e IgM antifosfatidilserina/protrombina (aPS/PT) por ELISA mediante un test no comercial (in-house assay, "test 1") y un kit de reciente comercialización (Quanta Lite™, INOVA Diagnostics, Inc, San Diego, "test 2"). Se observó positividad de anticuerpos en el 41,3% y el 46,7% con los test 1 y 2, respectivamente. El coeficiente de correlación de Spearman fue de 0,861. La sensibilidad y especificidad en los pacientes con SAF fueron 62,2% y 97,4% (test 1) y 70,3% y 84,2% (test 2). La realización de los test requirió 7 horas y 3 horas, respectivamente. Los autores concluyen que este test comercial es sensible y reproducible para la detección de anticuerpos aPS/PT y que su uso supone una sensible

disminución del tiempo empleado en su determinación.

Comentarios

Este estudio se debe poner en relación con la revisión realizada por estos mismos autores sobre la asociación entre la positividad de estos anticuerpos y el riesgo de trombosis en pacientes con SAF: Sciascia S, Sanna G, Murru V et al. Anti-prothrombin (aPT) and antiphosphatidylserine/prothrombin (aPS/PT) antibodies and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. A systematic review. *Thromb Haemost* 2013, 31:111(2). Epub ahead of print. Se realizó una revisión sistemática sobre un total de más de 7000 pacientes y controles en 48 estudios realiza-

dos entre 1988 y 2013, en la que sus autores encuentran que los anticuerpos aPS/PT representan un significativo factor de riesgo de trombosis arterial y venosa (OR 5.11) en comparación con los anti-protrombina (aPT, OR 1.82), por lo que concluyen que debe valorarse la inclusión de la determinación de los anticuerpos anti-aPS/PT como criterio de clasificación del síndrome antifosfolípido.

¿ES EFICAZ LA ASPIRINA PARA PREVENIR LAS TROMBOSIS EN PACIENTES CON ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO?)

Arnaud L, Mathian A, Rufatti A et al. Autoimmunity reviews. 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2013.10.014>

Metaanálisis dirigido a evaluar si la aspirina (AAS) tiene un efecto protector significativo sobre el riesgo de presentar un primer evento trombótico en pacientes con anticuerpos antifosfolípido (AAF) positivos. Se revisaron 11 estudios (6 prospectivos, 4 retrospectivos y 1 controlado aleatorizado) con un total de 1208 pacientes y 139 procesos trombóticos. Del total de pacientes, 601 (49,8%) habían recibido profilaxis con AAS. Se registraron 47 (7,8%) eventos en pacientes con AAS frente a 92 (15,2%) en aquellos que no tomaban profilaxis. Al realizar un análisis por subgrupos, las principales conclusiones fueron que la AAS ejerce un efecto protector sobre la trombosis arterial pero no venosa en pacientes portadores asintomáticos de AAF, y también en pacientes con LES o con SAF obstétrico. Cuando se tuvo en cuenta la calidad de los estudios, los beneficios de la AAS solo se mantuvieron en los trabajos retrospectivos, pero no en los prospectivos. De este modo, los autores del metaanálisis señalan que estos datos apoyan las recomendaciones sobre tromboprolifaxis primaria del congreso de Galveston de 2011 sobre el uso de AAS en portadores asintomáticos de AAF, si bien reseñan en sus conclusiones finales que estos resultados no se

observan en los estudios con la mejor calidad metodológica.

Relacionado con este artículo se encuentran dos, que comentaremos brevemente. El primero es de Djokovic A, Stojanovich L, Stanisavljevic N et al. Does the presence of secondary antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematoses accelerate carotid arteries intima-media thickness changes? *Rheumatol Int.* 2013, <http://doi.10.1007/s00296-013-2903-0>. Se trata de un estudio sobre 120 pacientes, 58 con SAF asociado a LES y 62 con LES aislado (grupo control), en quienes se valora el grosor de la íntima-media de las carótidas mediante ecografía Doppler. Los grupos fueron comparables en edad, índice SLEDAI y factores de riesgo vascular tradicionales. Se observó un aumento del grosor de la pared arterial en el 48,3% de los pacientes del grupo 1 (SAF asociado a LES) frente 16,1% del grupo control. El análisis multivariado mostró que el grosor carotídeo se relacionaba con la edad y con la presencia de HTA y de SAF. Los autores de este interesante estudio hacen escasa referencia, sin embargo, al hecho de que un 55% de pacientes del grupo SAF-LES tenía antecedentes de trombosis arterial, y que estos pacientes tenían una mayor prevalencia de alteración del grosor carotídeo, 62,5% vs 30,8%, es decir, el doble respecto a pacientes sin antecedentes de eventos arteriales, por más que estas diferencias no fueran estadísticamente significativas. Sin embargo, este estudio sugiere que el SAF es un factor de riesgo añadido a la progresión de la aterosclerosis que acontece en el paciente lúpico, en gran medida relacionada con la dosis acumulada de esteroides y la relación de estos con la resistencia insulínica y, en consecuencia, con la alteración del perfil lipídico y la elevación de las cifras de presión arterial.

En el segundo estudio, de Matyja-Bednarczyk A, Swaszba J, Iwaniec T et al. Risk factors for arterial thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2013.11.012>, sobre 163 pacientes con SAF, los autores con-

cluyen que existe un riesgo aumentado de trombosis arterial en aquellos con livedo reticularis, anticuerpos anticardiolipina IgG, hipertensión arterial y/o hipercolesterolemia. Este estudio pone de manifiesto, por un lado, la hipótesis del "double hit", por la que el desarrollo de un proceso trombótico acontece como consecuencia de la presencia de algún factor de riesgo vascular asociado; por otro, tiene un interés particular por cuanto una manifestación clínica de la piel frecuente en pacientes con este síndrome, la livedo reticularis, podría ser considerado uno más en el conjunto de factores clásicos de riesgo de trombosis arterial en pacientes con SAF.

NEFROPATÍA ASOCIADA A SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO EN PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA

Erre GN, Bosincu L, Faedda R et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy (APSN) in patients with lupus nephritis: a retrospective clinical and renal pathology study. *Rheumatol Int.* 2013, <http://doi.10.1007/s00296-013-2900-3>

Para estudiar la prevalencia, correlaciones clínicas y evolución de la nefropatía asociada a SAF (APSN) en pacientes con nefritis lúpica (LN) se realizó un análisis retrospectivo de las biopsias renales y las historias clínicas de 48 pacientes con LN (clasificación WHO: 40% clase IV, 27% clase III, 19% clase II, 12% clase V). Se consideraron alteraciones histológicas asociadas a SAF la microangiopatía trombótica, el engrosamiento de la íntima de las arterias interlobulares y las lesiones cicatrizales de la corteza renal. El principal resultado observado fue que un 25% (12/48) de los pacientes con nefritis lúpica asociaban una APSN (LN-APSN). Estos pacientes presentaban positividad del anticoagulante lúpico (AL) o doble positividad de anticuerpos antifosfolípido (AAF) -AL y anticardiolipina (aCL)-, pero no eran positivos solo para los aCL. No se observaron diferencias significativas en el tipo histológico de nefropatía lúpica entre ambos subgrupos, LN-no APSN vs

LN-APSN, ni tampoco en la duración o la gravedad de la enfermedad lúpica. En el momento de la realización de la biopsia renal los pacientes LN-APSN mostraban niveles significativamente (ligeramente) superiores de creatinina sérica (1.45 mg/dl -intervalo 0.6-6.6- vs 1 mg/dl -0.7-3.0-). En el análisis de regresión multivariada, la doble positividad de AAF fue la única variable asociada con la presencia de LN-APSN. El pronóstico renal fue similar en ambos grupos, con una progresión a la insuficiencia renal terminal en un seguimiento medio de 8 años del 16.6% (LN-APNS) vs 13,8% (LN-no APNS, n.s.).

Comentarios

Como principales conclusiones, una cuarta parte de pacientes con nefritis lúpica presentan también datos histológicos de nefropatía asociada a SAF. En estos pacientes con nefropatía combinada no parecen existir diferencias en el tipo histológico de LN, y a pesar de las diferencias en la función renal al diagnóstico, ello no condiciona el pronóstico de estos pacientes.

En resumen, un interesante trabajo en el que se estudian de un modo claro las interrelaciones entre la afectación renal por LES y por SAF. Sin embargo, quizás por su carác-

ter retrospectivo y por la ausencia de información sobre el tratamiento realizado en los pacientes con SAF, deja sin resolver algunas preguntas que podrían surgir al lector, en particular sobre el efecto de la anticoagulación en la evolución del pronóstico renal de los pacientes lúpicos que presentaban asociada una nefropatía por SAF.

Finalmente, reseñar la referencia de un interesante artículo de revisión: Barbaiya M, Erkan D. Top 10 clinical research developments in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2013, <http://doi.10.1007/s11926-013-0366-6>

ESCLERODERMIA



Norberto Ortego Centeno
Raquel Ríos Fernández

Unidad de Enfermedades
Autoinmunes Sistémicas.
Hospital San Cecilio. Granada

SUPERVIVENCIA Y PREDICTORES DE MORTALIDAD EN LA ESCLERODERMIA ASOCIADA A HTP: RESULTADOS DEL REGISTRO PHAROS

Lorinda Chung, Robyn T. Domsic, Bharathi Lingala, et al. *Arthritis Care & Research* DOI 10.1002/acr.22121

El registro PHAROS (Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma) se inició en el 2006, para el seguimiento de los pacientes con HTP o con alto riesgo de desarrollarla. En este trabajo se describe la supervivencia acumulada y los predictores de mortalidad en esta cohorte de pacientes con esclerodermia (ES) e HTP. Es un estudio longitudinal y prospectivo de 22 centros de EEUU.

Solamente los pacientes del grupo I de la clasificación de Dana Point del 2009 con mPAP \geq 25 mmHg y presión capilar pulmonar (PCP) \leq 15 mmHg

sin afectación intersticial significativa (definida como FVC \geq 65% y la ausencia de fibrosis en la TACAR) fueron incluidos. Los pacientes en riesgo fueron reclasificados basándose en la realización del cateterismo derecho durante el curso del estudio. Se formó un subgrupo de pacientes que habían recibido tratamiento específico para la HTP durante 3 meses en el primer año de seguimiento: 1) monoterapia con antagonistas del receptor de la endotelina (ARE); 2) monoterapia con inhibidores de la 5 fosfodiesterasa (PDE-5); 3) monoterapia con análogos de la prostaciclina (APC); y 4) combinación de dos de estos fármacos.

De los 434 pacientes del registro PHAROS, 131 tenían HTP diagnosticada por cateterismo cardiaco y 14 desarrollaron HTP después de entrar en el registro. La edad media fue de 60,4 + 10,4 años y el diagnóstico tras el primer síntoma de Raynaud fue de 14,4 \pm 12 años, y tras otros síntomas de 10,3 \pm 9.2 años. La

mayoría fueron mujeres (84%), caucásicas (82%) y con enfermedad cutánea limitada (70%). Sólo 2,3% de los pacientes tenían una creatinina $>$ 2 mg/dl y un 5% tenían todos los anticuerpos negativos.

Más de la mitad estaban en clase funcional I (18%) y sólo un 5% estaban en clase funcional IV. La media de presión ventricular sistólica derecha (PVSD) con el ecocardiograma transtorácico fue de 61 \pm 20 mmHg. El 34% tenían derrame pericárdico. La media de la DLCO fue de 42 \pm 16% y la media del test de 6 minutos marcha de 339 \pm 130m. La mitad de los pacientes tenían una DLCO $<$ 40% y sólo un 11% tenían un test de 6 minutos marcha muy comprometido $<$ 165 m. La media de la PAP era de 36.5 \pm 0.3 (mediana 35), resistencia vascular pulmonar (RVP) de 5,6 \pm 3,4 UW (mediana 4,6) y gasto cardiaco 5 \pm 1,5 L/min.

Dieciocho % de los pacientes fallecieron durante el seguimiento de 2 \pm 1,4 años (mediana 2, rango 0-5,9). El

83% de las muertes fueron atribuidas a la HTP o a fallo multiorgánico en relación con la HTP. Otras causas de muerte fueron: crisis renal esclerodérmica, infección o neoplasia. La supervivencia al 1, 2 y 3 años fue de 93, 88 y 75% respectivamente. En el estudio multivariante los predictores de mortalidad fueron: una clase funcional IV, DLCO <39%, edad >60 años y sexo masculino.

Los pacientes en el grupo de tratamiento con APC tenían una DLCO más baja $29 \pm 11\%$ y peores parámetros hemodinámicos (una PAPm más alta 45 mmHg (IQR 40-45) y una RVP también más alta, de tal manera que al año el 7% de los pacientes fallecieron y la supervivencia fue peor comparado con los otros tratamientos (69% vs. ARE 97%, PDE-5 98%, y combinado 90%) ($p=0.002$).

comentarios

Este estudio muestra una mayor supervivencia (93% al año y 75% a los tres años) con respecto a otras cohortes descritas, incluido el registro REVEAL que ha publicado una supervivencia del 78% y 54%, respectivamente. No obstante se trata de pacientes que tienen una clase funcional menos grave con respecto a otras cohortes (56% FC I/II vs. 23% en REVEAL).

Una DLCO <39% predice el diagnóstico de HTP con un incremento de 4 veces de riesgo de muerte. Esto enfatiza la importancia de monitorizar la DLCO para el cribado de la HTP y para valorar el pronóstico en pacientes con ES.

Los pacientes que comienzan con APC como tratamiento inicial tuvieron la peor supervivencia, pero también tenían un estado funcional más grave.

Hay limitaciones en este estudio. A pesar de ser un estudio prospectivo multicéntrico de cohortes, es observacional por lo que se pierden datos. No tenemos información sobre BNP/NT-proBNP o de la presión media de la aurícula derecha, importantes predictores de mortalidad en otros estudios. Finalmente el tratamiento para la HTP fue decisión de cada médico y no es aleatorizado.

No obstante, este estudio vuelve a demostrar que el diagnóstico precoz

de la HTP en pacientes con ES, mejora el pronóstico. Un descenso grave de la DLCO y una clase funcional IV en el momento del diagnóstico indican un peor pronóstico, sobre todo si son varones de edad avanzada.

SUPERVIVENCIA DEL TRASPLANTE PULMONAR EN LA ESCLERODERMIA: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Irfan Y. Khan, Lianne G. Singer, Marc de Perrot, et al. *Respiratory Medicine* 2013; 107; 2081-2087

Existe un desconocimiento sobre la evolución del trasplante pulmonar en los pacientes con esclerodermia (ES), ya que hay muy poco publicado hasta la actualidad. Esto es un hecho que en muchas ocasiones se contraíndique el trasplante de pulmón en estos pacientes sin tener un fundamento científico. Este estudio pretende evaluar la supervivencia de los pacientes con ES que han sido trasplantados realizando una revisión sistemática de la literatura.

De los estudios seleccionados no se encontró ningún ensayo clínico aleatorizado, pero destacan los siguientes:

Shitrit et al. publicaron uno con 7 pacientes (5 mujeres y 2 hombres). La edad media de los pacientes fue 52 años. Todos tenían enfermedad pulmonar intersticial (EPI) con anticuerpos anti-Scl70 positivos. A todos se les trasplantó un único pulmón. El tiempo medio desde el diagnóstico de la enfermedad pulmonar hasta el trasplante fue de 23 meses. Durante un seguimiento medio de 12 meses la supervivencia de los pacientes con ES fue de 88%, similar a los pacientes sin ES (84%).

Massad et al. publicaron otro estudio retrospectivo, de una cohorte multicéntrica de 47 pacientes con ES (23 centros) de EEUU. El 57% fueron mujeres con una edad media de 46 años. Un 27% recibieron trasplante de un único pulmón y el resto los dos. La supervivencia al año fue del 67.6% y a los dos años del 45.9%, y no fue estadísticamente significativa de la observada en

pacientes sin ES (75,5% y 58,8%, respectivamente, $p=0.25$).

Saggar et al. revisaron la evolución de un total de 243 trasplantes, 15 en pacientes con ES y 38 con fibrosis intersticial idiopática (FPI). Todos eran trasplantes dobles, excepto uno. Durante un seguimiento de 632 días para la ES y 788 días para la FPI, la supervivencia fue similar (78.6% vs. 71.1%).

Schachna et al. hicieron un estudio retrospectivo de dos centros. En total se hicieron 689 trasplantes. La supervivencia acumulada a los seis meses fue de 69% para el grupo de ES, comparado con el 80% en la FPI y 79% en la hipertensión pulmonar (HTP). La supervivencia acumulada en los 3 grupos a los dos años fue cercana al 64%.

Crespo et al. publicaron un estudio de cohortes retrospectivo. La edad media fue de 49 años. La curva de supervivencia para la ES a los 30 días, 1 y 5 años fue del 91%, 73% y 46%, mientras que para los pacientes sin ES fue del 95%, 86% y 52%. La mortalidad para los pacientes con ES fue del 11% comparada con el 13% de los pacientes sin ES.

Pakhale et al. publican otro estudio retrospectivo. De 415 pacientes 9 estaban diagnosticados de ES. Siete recibieron doble trasplante y 2 trasplante de un único pulmón. La supervivencia a los 30 días fue del 88.9%.

Sottle et al. comunicaron 22 pacientes con ES sometidos a trasplante. La supervivencia media en los pacientes con ES a los 6, 12 y 36 meses fue de 85%, 79% y 68% comparada con el 90%, 86 y 69% de la FPI. En el grupo de la HTP fue de 90% a los 6, 12 y 36 meses. La supervivencia no fue estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Entre las causas de fallecimiento encontradas estaban: rechazo del trasplante, infección, patología cardíaca, ACV hemorrágico, fallo respiratorio, neoplasia, HTP, bronquiolitis obliterante, crisis renal esclerodérmica o complicaciones de la anestesia. En ningún momento se hace referencia a recurrencia de la EPI en el pulmón trasplantado.

Comentarios

Esta revisión muestra que la supervivencia de los pacientes con ES que son sometidos a trasplante de pulmón es aceptable, siendo mejor conforme las publicaciones son más recientes. Esto se puede deber a una mayor experiencia en la intervención quirúrgica, a los cuidados postransplante y a una mejor selección de los pacientes.

Sin embargo existen muchas limitaciones para sacar conclusiones:

En primer lugar se observa que la supervivencia varía desde el 67,6% al 93,4% en un año, siendo mayor la su-

pervivencia en aquellos estudios con criterios de selección más estrictos. Además se habla de la supervivencia a corto y medio plazo pero no a largo plazo.

Cuando se compara la supervivencia del trasplante en ES en relación con los que no tienen (FPI e HTP) los resultados son muy discrepantes. Esto se puede deber a un sesgo de selección de los pacientes, caracterización insuficiente de la etiología de la enfermedad pulmonar, las manifestaciones de la ES tras la intervención, etc. Tampoco se tiene en cuenta: la duración de la enfermedad, tiempo

desde el trasplante, tipo de ES, manifestaciones de la ES en otros órganos. Además todos estos estudios son retrospectivos, tiene un número pequeño de pacientes y puede haber solapamiento entre la cohortes de los pacientes. En ningún caso se habla de la recidiva de la ES en el pulmón. Sin embargo hay que tener en cuenta que es difícil de distinguir del rechazo de trasplante ya que en ambos hay daño vascular, inflamación y fibrosis.

No obstante, con los datos disponibles no se puede negar el trasplante a los enfermos con ES, a priori, como, por desgracia, sucede en Andalucía.

VASCULITIS



José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera

Unidad de Enfermedades Autoinmunes
Sistémicas. Hospital San Cecilio. Granada

PR3-ANCA, ¿MARCADOR DE RECIDIVA EN GRANULOMATOSIS CON POLIANGIÍTIS? SI, NO, A VECES

Thai LH, Charles P, Resche-Rigon M. *Autoimmun Rev.* 2013 Nov 10. pii: S1568-9972(13)00212-7. doi: 10.1016/j.autrev.2013.11.003. [Epub ahead of print]

Aproximadamente la mitad de los pacientes con granulomatosis con poliangiítis (GPA) que alcanzan la remisión, presentarán una recaída tras 5 años. Su predicción basada en la monitorización de los títulos de PR3-ANCA continúa siendo debate, a pesar de su alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico, ser factor de riesgo independiente y su papel patogénico directo. Estudio retrospectivo de 126 pacientes con criterios ACR 1990 para GPA y PR3-ANCA positivos (+) al diagnóstico, cuya actividad se evaluó mediante los índices BVAS/WG y DEI, entre 1994-2010. La detección de ANCA

se realizó por IF indirecta y PR3-ANCA por ELISA. La mediana para BVAS/WG y DEI fue 7. Para cada paciente se analizó una mediana de 12 muestras con una mediana de intervalo de 5,5 meses. A) Respuesta a la inducción: después del tratamiento, 111 pacientes (88%) consiguieron la remisión y 70/115 (60,9%) y 90/115 (78,3%) presentaron ANCA y PR3-ANCA negativos (-), respectivamente. De los pacientes PR3-ANCA (+), 10/25 (40%) se encontraban en remisión completa, 3/25 (12 %) en remisión parcial y 7/25 (28 %) presentaron actividad, mientras que el 90% de los pacientes ANCA (-) alcanzaron la remisión completa. B) GPA y actividad ANCA: tras una mediana de seguimiento de 70 meses, 85/126 (67,5%) pacientes presentaron 154 recaídas, 122 (79,2%) asociadas a ANCA (+) y 102 (66,2%) a PR3-ANCA (+), con una mediana de 3,7 BVAS/WG y 4,4 DEI, siendo más frecuentes las formas localizadas y menos graves. Después

del tratamiento de las recaídas un 65,6% de los pacientes alcanzaron remisión completa, un 18,2% parcial y un 16,2% presentaron actividad. Entre los pacientes ANCA y PR3-ANCA (+), el 52% y 70% se habían vuelto (+) y el 48% y 30% eran persistentemente (+), de forma respectiva. La persistencia se asoció con la actividad de la enfermedad residual en el 85% de los pacientes y/o un riesgo de recaída a los 36 meses, mientras que la reaparición correspondía con la recaída. C) ANCA y remisión persistente: la supervivencia libre de recaída fue significativamente mayor para los pacientes ANCA (-) (HR 0,67 [IC del 95%: 0,47-0,98], p = 0,037) y PR3-ANCA (-) (HR 0,60 [IC del 95 % 0,39 a 0,92], p = 0,02). D) Perfiles ANCA: sólo en un 60% de los pacientes los resultados clínicos y los cambios en la titulación ANCA estaban estrechamente asociados, es decir, ANCA fueron siempre (+) durante las recaídas y (-) durante la remisión. Los 35 pacientes con fluctuación

en la positividad ANCA durante la remisión parcial se encontraban en remisión o habían presentado actividad. Los autores concluyen que a pesar de que los ANCA fueron (+) en la mayoría de recaídas sistémicas o enfermedad residual, no existió una correspondencia estricta por lo que el seguimiento de la GPA no puede basarse sólo en ellos.

Comentarios

Las ideas fundamentales que aporta este artículo son que unos ANCA (+) durante el seguimiento se asocian más con recaídas sistémicas y que la supervivencia libre de recaídas se alarga de forma significativa cuando los títulos de ANCA son indetectables. Los pacientes ANCA (+) sin recaídas, especialmente aquéllos persistentemente (+), presentaron más remisión parcial que completa, lo que refleja una actividad residual de la enfermedad. Sin embargo, la monitorización de ANCA para modificaciones en el tratamiento de forma estrecha, no serían de utilidad, dado que el intervalo de tiempo antes de la recaída es largo. Posiblemente sean necesarios estudios con una cohorte más grande y prospectivos, que confirmen estos hallazgos. Este estudio muestra que los tratamientos disponibles todavía no son capaces de prevenir las recaídas tardías, siendo necesarias también nuevas terapias. Biomarcadores como los ANCA podrían lograr un mejor ajuste de la dosificación de fármacos a las necesidades individuales del paciente, así como desempeñar un papel en el manejo y no sólo en el diagnóstico de la GPA.

ARA II EN LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES: MÁS ALLÁ DE LOS CORTICOIDES E INMUNOSUPRESORES

Marco AA, García-Martínez A, Prieto-González S. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Oct 30. pii: S0049-0172(13)00215-1. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.009. [Epub ahead of print]

Sobre la base de la naturaleza inflamatoria crónica de la arteritis de

células gigantes (ACG) y como tratamiento adyuvante para intentar ahorrar glucocorticoides (GC), los autores estudian el papel de IECA y ARA II basándose en sus propiedades antiinflamatorias al inhibir la angiotensina II, un potente péptido proinflamatorio. Estudio retrospectivo de 106 pacientes, con diagnóstico de ACG demostrada por biopsia entre 1995-2007, con un seguimiento regular durante al menos 4 años. Todos los pacientes fueron evaluados y tratados de acuerdo a un protocolo, con una dosis inicial de prednisona 1 mg/kg/día (máximo 60 mg/día) en pauta descendente, añadiendo metotrexate (15 mg/s) en aquéllos con >2 recaídas o efectos secundarios de los GC. Los pacientes se dividieron en 3 grupos según su tratamiento con IECA, ARA II o ninguno de los dos. Se compararon: semanas hasta la primera recaída, número de recaídas, semanas hasta alcanzar dosis de prednisona <10 mg/día, <5 mg/día y necesarias para interrumpir prednisona por completo, dosis acumulada de GC el primer año y parámetros de fase aguda (VSG, PCR, fosfatasa alcalina, haptoglobina, hemoglobina, leucocitos y plaquetas) a los 0, 6, 12 y 24 meses. Treinta y seis pacientes recibieron IECA y 14 ARA II. En todos los casos la indicación fue la HTA. La presentación de la enfermedad no difería entre los 3 grupos respecto a sexo, edad y manifestaciones sistémicas o polimialgia reumática. Los factores de riesgo cardiovascular estaban presentes en todos los pacientes que recibieron IECA y ARA II, y en el 71% de los que no los tomaban ($p = 0,02$). La pérdida de visión permanente era más frecuente en pacientes tratados con ARA II antes del diagnóstico (40%) que entre los que recibieron IECA o ninguno ($p = 0,05$). Las complicaciones isquémicas relacionadas con ACG son más frecuentes en pacientes con factores de riesgo vascular tradicionales, sin embargo, esta asociación no se observó en pacientes tratados con IECA u otras drogas. La supervivencia libre de

recaídas fue significativamente más larga (153 semanas) en los pacientes que recibieron ARA II ($p = 0,02$), con una razón ajustada para las recaídas de 0,32 (IC del 95%: 0,12-0,81, $p = 0,017$), frente a los pacientes tratados con IECA (60 semanas) o ninguno (68 semanas). No hubo recaídas frecuentes (≥ 3) entre los pacientes tratados con ARA II, que también consiguieron una dosis de mantenimiento de prednisona 10 mg/día más rápido que el resto de pacientes ($p = 0,0002$). No hubo diferencias significativas en el resto de variables medidas, en las terapias adyuvantes, ni entre los niveles de reactantes de fase aguda. Sin embargo, los pacientes que no recibieron IEC ni ARA II tuvieron concentraciones significativamente más altas de haptoglobina y PCR en diversos puntos temporales. Se concluye que la adición de ARA II a los GC en pacientes con ACG se asocia con una menor tasa de recaídas, una supervivencia libre de enfermedad más prolongada y un efecto ahorrador de GC. .

Comentarios

A pesar de tratarse de un estudio retrospectivo y con un bajo número de pacientes tratados con ARA II, aporta datos muy interesantes. El aumento de la actividad de la angiotensina II puede desempeñar un papel en la persistencia de la inflamación crónica en la ACG, ya que participa en el estímulo de la producción de moléculas proinflamatorias, y de IFN y TNF por las células T periféricas. Su bloqueo por ARA II e IECA suprime la producción de células autorreactivas Th1 y TH17, respuesta característica en la ACG. El diseño del estudio impide sacar cualquier conclusión más allá de la asociación, por lo que deberían realizarse estudios controlados aleatorizados para probar que el bloqueo de la angiotensina II en estos pacientes consigue mejorar las manifestaciones clínicas, los biomarcadores inflamatorios y asocia una remisión más sostenida con un ahorro en la dosis de GC y, por consiguiente, en sus efectos secundarios..

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN PARA LA REMISIÓN DE LAS VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA: RITUXIMAB ES EFICAZ TAMBIÉN A LARGO PLAZO

Specks U, Merkel PA, Seo P. *N Engl J Med*. 2013 Aug 1;369(5):417-27. doi: 10.1056/NEJ-Moa1213277.

Ciclofosfamida (CF) asociada corticoides (CT) ha sido el tratamiento estándar para la inducción a la remisión de las vasculitis graves asociadas a ANCA. El estudio RAVE ("Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis": Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. *Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis*. *N Engl J Med* 2010;363:221-32.) mostró que rituximab (RTX) era tan efectivo como CF a 6 meses, e incluso superior en aquellos pacientes con recaídas a los 6 meses. Este estudio es multicéntrico, doble ciego, aleatorizado e incluye 197 pacientes. Compara RTX 375 mg/m² de superficie corporal, semanal durante 4 semanas seguido de placebo (99 pacientes), con CF (2 mg/kg, ajustada a insuficiencia renal) 3-6 meses seguida de AZA (2 mg/kg) 12-15 meses (98 pacientes). El objetivo fue evaluar la remisión completa a los 6 meses con remisión mantenida a los 18. La terapia con CT fue similar en ambos grupos y se suspendió a los 5,5 meses tras la remisión. El 64% de pacientes del grupo RTX tuvo una remisión completa a los 6 m, y un 48% y 39% mantenida a los 12 y 18 meses, respectivamente. Los porcentajes correspondientes para el grupo CF-AZA fueron 53%, 39% y 33%. RTX cumple con criterios de no inferioridad ($P < 0,001$, $< 20\%$ de diferencia en el riesgo) y no hubo diferencia significativa en ninguna medida de eficacia (duración de remisión completa, frecuencia o gravedad de recaídas, puntuación índices de actividad/daño). De los 101 pacientes que tuvieron recaídas, RTX fue superior a los 6 ($p = 0,01$) y 12 meses ($p = 0,009$) pero no a los 18 ($p = 0,06$), tiempo en el que la mayoría de los pacientes habían reconstituido las células B. Sorprendentemente, el 71% de los

pacientes del grupo CF-AZA no habían reconstituido las células B a los 18 meses y en 29% eran indetectables. El riesgo de recaída a los 18 meses fue mayor en los pacientes con proteinasa 3 ($p < 0,001$), granulomatosis con poliangeítis y/o enfermedad recidivante, y no se vio afectada por la presencia de insuficiencia renal. El recuento de células B y títulos ANCA no predice recaídas, pero si son indetectables el riesgo es bajo. Con respecto a los efectos adversos e infecciones, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. El grupo de RTX presentó menos episodios de leucopenia ($p < 0,001$) y neumonías. Como limitación, resaltar la exclusión de pacientes con vasculitis no grave, ANCA negativos, hemorragia alveolar grave que requiere soporte ventilatorio o creatinina > 4 mg/dl, por lo que la eficacia de estas pautas sigue siendo incierta. Los autores concluyen que RTX en combinación con CT no es in-

ferior a 18 meses frente a CF y CT con mantenimiento posterior con AZA. .

Comentarios

Identificar pacientes en riesgo de recaída sigue siendo un reto. Este estudio muestra que un solo curso de RTX es tan eficaz como la terapia convencional continua, dato muy interesante, ya que la mayoría de estos pacientes finalmente tienen una recaída, frecuente cuando el efecto inmunosupresor desaparece. La gravedad de ésta, la duración de la remisión y la toxicidad acumulativa son factores importantes en la elección del régimen. Sin embargo, los efectos inmunológicos de RTX tras 6 meses son poco conocidos y probablemente variables entre pacientes. Si una pauta repetida de RTX es más eficaz en la prevención de recaídas, después de la inducción de la remisión inicial, frente a la terapia convencional, requiere de más estudios.

SÍNDROME DE SJÖGREN



Nuria Navarrete Navarrete
José Antonio Vargas Hitos
José Mario Sabio Sánchez

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

BIOMARCADORES Y EVALUACIÓN DEL RIESGO DE LINFOMA EN SITUACIONES PRELINFOMATOSAS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Quartuccio L, Isola M, Baldini C et al. *J Autoimmun*. 2013 Nov 11. doi:pii: S0896-8411(13)00134-0. 10.1016/j.jaut.2013.10.002. [Epub ahead of print].

Los autores de este artículo realizan un estudio retrospectivo transversal multicéntrico con el objetivo de definir biomarcadores asociados al desarrollo de linfoma en los pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSp), pero distinguiendo entre pacientes con SSp y estados descritos en la literatura como prelinfomatosos, (tales como la vasculitis criglobulinémica [VC] y el edema

de glándulas salivales o de parótida [EGS]) de aquellos otros pacientes sin dichas situaciones prelinfomatosas. Para ello se reclutaron 661 pacientes con SSp según los criterios del Grupo de Consenso Americano-Europeo, con serología del virus de la hepatitis C negativa y en los que se había determinado al menos dos veces las crioglobulinas. Los participantes fueron clasificados en cuatro grupos: pacientes con SSp y linfoma no Hodgkin (LNH) (40/661, 6.1%); pacientes con VC sin LNH (17/661, 2.6%); pacientes con EGS o parótida sin LNH (180/661, 27.2%); y pacientes sin LNH, VC ni EGS (424/661, 64.1%), siendo este último grupo el que se consideró como "control". Los biomarcadores investigados en todos los grupos fueron: anticuerpos antinucleares, anti-Ro, anti-La, factor reumatoide, crioglobulinas, leucopenia, pico monoclonal sérico, hiper-gammaglobulinemia y niveles de C3 o C4 descendidos.

Los resultados de este estudio mostraron que unos niveles de C4 disminuidos (RR = 8,3), la presencia de crioglobulinas (RR = 6,8), de anti-La (RR = 5,2) y leucopenia (RR = 3,3) son los principales biomarcadores de linfoma en los pacientes con SSp. Por otra parte, en los pacientes con EGS, la ausencia de estos cuatro biomarcadores se relacionó con un valor predictivo negativo del 98% para el desarrollo de LNH, mientras que la presencia de al menos dos de ellos conllevaba un riesgo 9 veces superior de padecerlo. Además, se siguieron de forma prospectiva durante al menos cinco años 41 pacientes con EGS y se observó que en los 22 pacientes que terminaron desarrollando un LNH, al menos dos de los citados marcadores eran positivos.

Comentarios

El linfoma, con una prevalencia de entorno al 5%, es la principal complicación durante el seguimiento de los pacientes con SSp. El EGS y la VC han sido reconocidos en diversos estudios como estados predisponentes al desarrollo de LNH en dichos pacientes (Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Bove A, et al. *Rheumatology*

2007; 46: 1359-1362), si bien sus posibles biomarcadores de riesgo no habían sido estudiados de forma específica en ningún trabajo hasta ahora. Este es el primer estudio de biomarcadores de LNH en una amplia cohorte de pacientes con SSp dividida según la existencia de estados prelinfomatosos, en uno de los cuales (EGS), se pone de manifiesto que la determinación de cuatro parámetros séricos sencillos (C4, crioglobulinas, anti-La y leucocitos) podría ayudar en la práctica clínica habitual a la identificación precoz de LNH en los pacientes con SSp. .

LA FATIGA EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO, CONSTANTE E IMPREDECIBLE

Mengshoel AM, Norheim KB, Omdal R. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Dec 10. doi: 10.1002/acr.22263. [Epub ahead of print]

Existe un interés creciente en el estudio de los aspectos no meramente físicos que pueden encontrarse afectados en las enfermedades autoinmunes sistémicas.

La fatiga es un síntoma común que la mayoría de las personas ha experimentado en alguna ocasión, y que está presente de forma habitual y con intensidad variable en enfermos crónicos.

Los autores de este estudio han querido analizar cualitativamente las características de la fatiga en un grupo de enfermos con síndrome de Sjögren (SS) primario. Estudios previos tienen resultados dispares, destacando algunos que la naturaleza de la fatiga en los pacientes con SS difiere de la experimentada por otros enfermos.

Se trata de un original trabajo en el que los pacientes o "informantes" son entrevistados, de modo que pueden expresar de un modo libre y abierto cómo experimentan la fatiga, de qué modo varía, cómo la tratan y qué implicaciones tiene en su vida cotidiana.

Resulta llamativo el diseño del estudio. Los pacientes son dispares en cuanto a edad y evolución de la

enfermedad. Además, son seleccionados tras su participación en un ensayo clínico con anakinra. Los investigadores aprovechan esta circunstancia para recoger información acerca de la percepción que los enfermos tienen de los efectos del fármaco sobre la fatiga.

Los resultados más relevantes son producto de un análisis exhaustivo de la información recogida, que es procesada y redactada por un experto. No se ha realizado un análisis estadístico propiamente, sino que los resultados y las conclusiones se obtienen a partir de la discusión del experto que hace la entrevista y los expertos en SS. En este sentido cabe destacar las citas textuales que se hacen de algunas afirmaciones y comentarios de los enfermos, para ilustrar los resultados. Frente a la fatiga que existe en la población general y en otros enfermos crónicos, los pacientes con SS experimentan una falta de vitalidad de difícil control y resolución, que puede incluso mantenerles postrados durante un tiempo impredecible. Manifiestan que pueden ser tan limitante como un brote poliarticular grave. Esta fatiga, que describen como constante, se exagera en ocasiones de forma también impredecible, lo que al mismo tiempo les hace sentir que los recursos de que disponen para afrontarla son totalmente insuficientes.

Es característica común que los pacientes distinguen claramente las características de esta fatiga respecto a la que presentaban antes de estar enfermos, que es más controlable y mejora con el descanso. Esto es un hallazgo relevante, pues probablemente los enfermos con SS requieren un enfoque terapéutico diferente, específico.

Los pacientes que previamente habían recibido tratamiento con anakinra experimentaron mejoría significativa de la fatiga unas 2 semanas después de recibir el tratamiento. Los autores de este trabajo no se pronuncian en este sentido pero es inevitable plantearse si dicho fármaco podría tener una indicación específica como tratamiento de la fatiga en los pacientes con SS.

Comentarios

A pesar de las limitaciones del estudio, destacando el escaso número de pacientes incluidos, y del diseño

poco habitual en los estudios científicos que solemos leer y publicar, la trascendencia clínica de la fatiga en los pacientes con SS primario ha

merecido que este trabajo se publique en una de las revistas con mayor factor de impacto en las enfermedades reumáticas.

GENÉTICA



Lara Bossini Castillo
Eguzkine Ochoa Ruiz
Javier Martín Ibañez

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

IDENTIFICACIÓN DE LA CITOQUINA CXCL4 COMO BIOMARCADOR DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

L. van Bon, A.J. Affandi, J. Broen, et al. The New England Journal of Medicine 2013 (In press); doi: 10.1056/NEJMoa1114576.

El estudio de la esclerosis sistémica (SSc) se ha visto limitado por la etiología compleja de esta patología autoinmune, la heterogeneidad en las manifestaciones clínicas de los pacientes y la falta de modelos animales.

Debido a la relevancia de los fenómenos de fibrosis característicos de esta condición y el exceso de producción de colágeno observado en los fibroblastos de los pacientes, gran parte de los estudios se han centrado en este tipo celular. Sin embargo, tanto los estudios genéticos como funcionales recientes apoyan un papel clave del sistema inmunológico y de la producción de interferón (IFN) tipo I en la enfermedad.

Considerando que las células dendríticas plasmocitoides (pDCs) son las principales productoras de IFN tipo I, los autores de este estudio se plantaron un análisis del papel biológico de este tipo celular en la patogénesis de la SSc.

Un estudio completo de las proteínas secretadas por las pDCs de pacientes y controles mediante espectrometría de masas reveló diferencias significativas en los pacien-

tes con SSc temprana. El análisis de las proteínas más alteradas identificó un incremento en la secreción de la citoquina CXCL4 por parte de las pDCs (aisladas tanto de sangre como de piel) en los pacientes de SSc. Los niveles de CXCL4 en plasma de pacientes eran significativamente más altos que los observados tanto en controles y como en pacientes de otras enfermedades autoinmunes. Además, los niveles de CXCL4 se correspondieron con la extensión de la fibrosis cutánea y la aparición temprana de fibrosis pulmonar. Asimismo, los pacientes con hipertensión pulmonar establecida presentaron mayores niveles de CXCL4. Cabe destacar que el nivel de CXCL4 se mostró como un buen biomarcador de progresión de la enfermedad tanto a nivel cutáneo como pulmonar en un estudio de seguimiento durante 18 meses.

Más tarde, la estimulación in vitro de diferentes tipos de células endoteliales con CXCL4 mostró una alteración en los niveles y efectos de proteínas como la endotelina 1, FLI1 y el factor de crecimiento endotelial vascular que están implicadas en la formación y maduración de los vasos sanguíneos. Estos datos permiten a los autores hipotetizar sobre un posible papel de CXCL4 en la afectación vascular típica de los pacientes. Aunque su papel en los fibroblastos no puede descartarse ya que FLI1 también regula la expresión de colágeno.

La administración subcutánea de CXCL4 durante 7 ó 28 días a modelos murinos causó un aumento de infiltración de células inflamatorias en la piel y un engrosamiento de ésta, además de la expresión de diferentes moléculas proinflamatorias. Por el contrario, no se observó fibrosis en el tejido. Por lo que puede sugerirse que CXCL4 promueve un ambiente inflamatorio pero no es suficiente para producir fibrosis.

Finalmente, como se señala en el artículo, CXCL4 es una potente citoquina antiangiogénica que además reduce la expresión de moléculas antifibróticas y promueve la de moléculas proinflamatorias. Por lo tanto, su papel funcional más probable se encuadraría dentro de la vasculopatía observada en la SSc.

Comentarios

El estudio del papel de las pDCs en la SSc mediante el uso de técnicas proteómicas de última generación ha permitido identificar un incremento de los niveles de la citoquina CXCL4 en pacientes de SSc. Más allá de este hallazgo, los autores de este trabajo han enlazado la presencia de altos niveles de CXCL4 con la progresión de complicaciones cutáneas y especialmente con fibrosis pulmonar e hipertensión arterial pulmonar en pacientes. Estos resultados podrían ser de gran utilidad para identificar a individuos de alto riesgo que necesiten una terapia más agresiva.

ASOCIACIÓN DE LA ESCLERODERMIA CON UNA RESPUESTA INMUNOLÓGICA A CÁNCER

Joseph CG, Darrah E, Shah AA, et al. *Science* 2014; vol. 343; 6167: 152-157.

Algunos pacientes con esclerodermia (ES), y otras enfermedades autoinmunes, manifiestan coincidencias en el diagnóstico de la enfermedad autoinmune y la manifestación del cáncer. Estas coincidencias temporales sugieren que ambos procesos podrían estar ligados. Uno de los mecanismos que podría explicar estas concurrencias es que sea el cáncer el que pueda desencadenar la enfermedad autoinmune. En el caso de la esclerodermia, es llamativa la alta incidencia de cáncer en aquellos pacientes con ES que presentan en el suero el autoanticuerpo contra un componente catalítico de la RNA polimerasa III (anti-RPC1). Es por ello que Joseph et al. centraron su estudio en determinar si el cáncer es capaz de desencadenar la ES en pacientes con anti-RPC1. Para ello, estudiaron tejido tumoral y normal de pacientes con ES y anti-RPC1, así como tejido tumoral y normal de pacientes con ES y otros autoanticuerpos (ACA y ATA). Estudiaron los genes que codificaban estos autoantígenos (RPC1, CENPB y TOP1) en busca de mutaciones funcionales que pudieran alterar la proteína final. De este modo determinaron que el gen que sintetiza RPC1 (POLR3A) mostraba mutaciones somáticas en pacientes con ES y anti-RPC1, lo que generaba la producción de proteína RPC1 mutante. La síntesis de proteínas mutantes puede conducir a una reacción cruzada durante la activación la respuesta inmune contra el tumor, lo que podría desembocar en la activación de la enfermedad autoinmune. Para determinar si había una respuesta inmune celular en pacientes con ES y anti-RPC1 dirigida contra los mutantes, se identificaron células T CD4+ capaces de reconocer la forma mutante de RPC1. Los resultados mostraron que estos pacientes poseían células T reactivas contra la forma mutante. En el caso de pacientes con otros autoanticuer-

pos no se observaron mutaciones somáticas en estos autoantígenos. En conjunto, este trabajo sugiere que en un subgrupo de pacientes con esclerodermia, el producto mutante de RPC1, provocado por las mutaciones somáticas en el gen PLOR3A, actúa como antígeno iniciando la respuesta inmune anti-RPC1. Por tanto, un antígeno tumoral es capaz de desencadenar la respuesta autoinmune en pacientes con esclerodermia, aunque necesitaría de factores adicionales (genéticos, ambientales o diana tejido-específica) para generar el cuadro clínico completo asociado a la esclerodermia.

Comentarios

La última década ha supuesto una revolución en el campo de la genética de la esclerodermia. Gracias a los estudios de asociación del genoma completo (GWAS), un número importante de variantes genéticas han sido asociadas con la enfermedad. A pesar de todo, la mayoría de las variantes causales de la enfermedad no han sido aún identificadas. El es-

tudio que nos ocupa explora las variantes genéticas inducidas durante el proceso cancerígeno y consigue identificar la causa de la activación de la respuesta inmune autorreactiva en un subgrupo de pacientes con ES. Se identifica por primera vez a un antígeno tumoral como el agente causal de la respuesta autoinmune en pacientes con esclerodermia. Los resultados del este trabajo son de enorme relevancia tanto en el campo de la autoinmunidad como en el del cáncer. Estos resultados junto con otros llevados a cabo en otras enfermedades autoinmunes sugieren que la interacción del sistema inmune/tumor, conocido como inmunoeditado, podría jugar un papel vital en la limitada incidencia de cáncer humano. En este sentido, los autores incluso sugieren que esta familia de autoantígenos podría ser utilizada en la generación de inmunidad antitumoral efectiva biológicamente. El trabajo Joseph et al. es tanto en la forma como en los resultados uno de los artículos más relevante este año en el campo de la esclerodermia.

NEFROLOGÍA



Ana ávila Bernabeu

Hospital Universitario Dr. Peset.
Servicio de Nefrología. Valencia

PLASMAFÉRESIS FRENTE A INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS, RESULTADOS A LARGO PLAZO EN PACIENTES CON VASCULITIS ASOCIADA A ANCA

Walsh M, Casian A, Flossmann O. *Kidney International* (2013) 84: 397-402.

En 2007 se publicó el ensayo MEPEX del grupo EUVAS, comparando la eficacia y seguridad de recambio plas-

mático (RP) frente a pulsos de metilprednisolona iv (MPIV) asociados a inmunosupresión en vasculitis ANCA + (VAA) graves (Cr >5.7 mg/dl o necesidad de diálisis). El punto de interés primario fue la recuperación renal al año. Este ensayo fue aleatorizado, paralelo, realizado en 28 hospitales de 9 países europeos. Incluyó a 137 pacientes. En el grupo de RP se observó una reducción del RR 50% de la necesidad de diálisis a los 12 meses. Los autores creían que la indepen-

dencia de diálisis mejoraría el control de la enfermedad y detendría el daño de órganos, mejorando el pronóstico a largo plazo. No obstante, en este estudio hubo mayor mortalidad de la esperada, y un reciente metaanálisis cuestiona la utilidad de RP en reducir la mortalidad-ERCT en pacientes con VAA grave. Para despejar estas incógnitas el grupo EUVAS evalúa el resultado a largo plazo sobre muerte o función renal en los pacientes del estudio MEPEX.

Se incluyen 137 pacientes, 69 del grupo RP y 68 del grupo MPIV, con seguimiento medio de 3,95 años. Setenta pacientes fallecieron durante el estudio, 51% en cada grupo. Un 41% alcanzaron ERCT: 23 en grupo RP y 33 en MPIV. Un 63% alcanzaron el objetivo compuesto muerte-ERCT: 40 en RP y 46 en MPIV. Fallecieron por hemorragia alveolar 1 paciente en el grupo RP y 3 en MPIV. La mortalidad infecciosa fue elevada, 34% de todas las causas de mortalidad (15 pacientes en grupo RP (43%), 9 en MPIV (26%)), mientras que la mortalidad por vasculitis fue de 3%. No hubo diferencias significativas en la distribución de la causa de muerte entre grupos. No se observó efecto beneficioso de RP en el objetivo compuesto muerte-ERCT (HR 0.81, 0.53-1.23) ni por separado, así como ni en la tasa de recaída renal. A los 5 años, la creatinina media en los supervivientes no fue diferente entre grupos (\bar{X} : 1,37 m/dl).

Tras casi 4 años no se observa diferencia entre RP y MPIV en resultados clínicos. Casi 50% de los pacientes fallecieron, y 2/3 han fallecido o requieren diálisis. El pronóstico sigue siendo muy malo pese a los tratamientos administrados. Aunque MEPEX mostró superioridad de RP al año, ésta no se confirma a largo plazo. Se pensó que si RP reducía la ERCT, a largo plazo se reduciría la mortalidad, pero no ha sido así por varios motivos: la relación ERCT-mortalidad no es igual en VAA que en ERCT de otra causa, ya que no acumulan morbilidad crónica antes del inicio de diálisis; el efecto de RP precoz en VAA reduce ERCT, pero este efecto se atenúa con el tiempo por aparición de morbilidad

no vasculítica, que causa mortalidad en ambos grupos; RP reduce ERCT pero aumenta mortalidad infecciosa; posible sesgo hacia inicio de diálisis más precoz en grupo MP IV; posible error de aleatorización, aunque parece poco probable.

El estudio, pese a incluir un número elevado de pacientes, tiene limitaciones, ya que la potencia estadística es limitada para concluir si hay diferencias entre grupos.

Comentarios

Aunque el RP asociado a inmunosupresión es el tratamiento más utilizado en la VAA grave, su uso es controvertido, y varía según grupos. En este análisis se observa que la mortalidad por hemorragia alveolar es rara en ambos grupos de tratamiento, y que reducir la incidencia de ERCT no demuestra mejorar la mortalidad. Aunque los resultados iniciales de MEPEX fueron prometedores, el beneficio a largo plazo no se ha con-

firmado y continúa habiendo mucha incertidumbre respecto a los beneficios de RP como tratamiento de 1ª línea en VAA grave. No obstante, los autores no se atreven a concluir que la utilización de RP no sea beneficiosa, y se propone el beneficio de asociar tratamientos: RP + MP IV + CyC oral + Pd oral. También se comenta la posibilidad de que el inicio de RP más precozmente (cuando hay menos daño crónico en la biopsia renal) pueda mejorar el pronóstico. Habrá que esperar a la publicación del estudio PEXIVAS en el que se analiza el efecto de plasmaféresis en VAA para ver si despeja las incógnitas que todavía existen sobre la utilidad de RP.

Dada la elevada mortalidad infecciosa que presentan estos pacientes continúa siendo necesario encontrar otros tratamientos que mejoren la eficacia, permitiendo disminuir la necesidad de inmunosupresión a largo plazo, y reduzcan la toxicidad asociada a estos tratamientos.

DERMATOLOGÍA



Ricardo Ruiz Villaverde ¹
Daniel Sánchez Cano ²

¹ Especialista de Dermatología.
Complejo Hospitalario de Jaén.

² Especialista de Medicina Interna.
Hospital Santa Ana. Motril.

DERMATOMIOSITIS Y CÁNCER. DATOS DE UN RECIENTE METAANÁLISIS

Wang J, Guo G, Chen Get al. Br J Dermatol. 2013;169:838-47.

Siempre ha sido difícil establecer la relación entre dermatomiositis y/o polimiositis con la aparición de cáncer, posiblemente debido a que los estudios realizados siempre han sido de escaso tamaño muestral. Por ello la utilización de técnicas de revisión sistemática como este metaanálisis

puede ayudarnos a establecer factores de riesgo individuales e independientes para desarrollar cáncer sólido o neoplasia hematológica en estos pacientes. Se incluyeron 20 estudios con 380 pacientes y 1575 controles (son preferentemente estudios de casos y controles).

Comentarios

Actualización de los factores de riesgo de desarrollo de cáncer en pacientes con dermatomiositis/polimiositis, entre los que se incluyen edad

avanzada, sexo masculino, necrosis cutánea, disfagia, artritis y complicaciones pulmonares. Salen de los factores previamente considerados los niveles elevados de VSG, prurito y eritema peringueal. Es un estudio interesante por el tamaño muestral alcanzado y añade datos sólidos con significaciones estadísticas con mayor potencia que las previas.

CALIDAD DE VIDA Y LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO

Batalla A, García-Doval I, Peón et al. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:800-6.

La evaluación de la calidad de vida (CdV) en las enfermedades inflamatorias autoinmunes de mayor predominio cutáneo es un tema poco reflejado en la literatura. Evaluar la CdV en estos pacientes y su relación con la enfermedad puede poner de manifiesto carencias en la relación médico-paciente que nos anime a mejorar su enfoque.

Comentarios

El 50% de los pacientes muestran un elevado impacto de la enfermedad en su calidad de vida (usando el índice validado DLQI, relativamente inespecífico a mi criterio). Como sucede en otras enfermedades inflamatorias cutáneas su puntuación no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, área corporal afectada, tratamiento y la ausencia o presencia de criterios de lupus sistémico. No obstante el potencial desfigurante de las lesiones cutáneas y la cronicidad del cuadro clínico condicionan en gran medida el impacto en CdV en estos pacientes.

RITUXIMAB Y DERMATOLOGÍA

España A, Omilla E, Panizo C. *Rituximab in dermatology.* *Actas Dermosifiliogr.* 2013 ;104:380-92.

El Rituximab se ha introducido como un agente terapéutico con un futuro muy prometedor. Después de su empleo en casos de linfomas B y artritis reumatoide son numerosas las indicaciones que se han establecido

dentro de las enfermedades autoinmunes, muchas de ellas dermatológicas. El incremento en su utilización ha permitido conocer mejor el papel de las células B en la autoinmunidad y ha creado el concepto de B-cell directed therapy for inflammatory skin diseases para definir realmente el significado y el alcance terapéutico que tiene este fármaco. El artículo repasa los 4 puntos clave del mecanismo fisiopatológico y amplía el ya ampliamente conocido efecto anti CD20. Me parece interesante resaltar los tres regímenes posológicos actuales:

1. Administración semanal de 375 mg/m², durante 4-8 semanas, establecido como el más eficaz desde 1994.

2. Administración de 2 dosis bisemanales, cada una de 1.000 mg. Se ha usado en pacientes con artritis reumatoide, y posteriormente en pacientes con LES, dermatomiositis o dermatitis atópica.

3. Finalmente, se han utilizado también los anticuerpos anti-CD20 intralesionalmente, principalmente en linfomas cutáneos (dosis 10 mg/ml, administrando al paciente 1 ml por lesión durante varias sesiones), linfomas orbitarios e hiperplasia linfoide.

Asimismo se va haciendo un cómodo repaso por criterios de inclusión y exclusión en estos pacientes así como los procesos en los que se ha descrito una respuesta terapéutica beneficiosa con la administración de rituximab y efectos adversos.

Comentarios

A la indicación inicial de pénfigo vulgar en nuestra especialidad se han ido añadiendo otros procesos en los que este fármaco puede tener un lugar privilegiado. Rituximab no solo sería eficaz en procesos mediados directamente por autoanticuerpos, sino en aquellos en los que el papel del linfocito B es clave.

INMUNOLOGÍA



Francisco Javier Muñoz Vico

Servicio de Inmunología.
Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería.

PHIP-SEQ CHARACTERIZATION OF AUTOANTIBODIES FROM PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS, TYPE 1 DIABETES AND RHEUMATOID ARTHRITIS

Larman BH, Laserson U, Querol L, et al. *Journal of Autoimmunity*, 2012; 43:1-9.

En este trabajo se expone una aplicación de una tecnología proteómica a la caracterización de las dianas

moleculares del sistema inmune, la PhIP-Seq, descrita (Larman et al. *Nat Biotech* 29: 535). Esta tecnología emplea una versión sintética del peptidoma humano completo, unos 400.000 péptidos de 36 aminoácidos (aa) cada uno, que se solapan entre sí unos 7 péptidos, longitud estimada de un epítipo lineal. Los DNA que los codifican (oligonucleótidos 108-mer) fueron impresos como oligos 140-mer en microarrays DNA; se aíslan y se clonan en un fago T7,

que expresará los péptidos en su superficie. A continuación se mezcla esta "peptidoteca" con las muestras de los enfermos que contienen los autoanticuerpos. Los complejos autoanticuerpo-fago son capturados por bolas magnéticas cubiertas con proteína A, se recupera el DNA del fago inmunoprecipitado y se amplifica. De esta manera se detectan los genes responsables de la codificación de las proteínas implicadas en las reacciones autoinmunes.

Esta publicación constituye el primer cribado a gran escala de individuos con enfermedades autoinmunes utilizando esta tecnología. Se estudiaron 298 individuos incluyendo diabetes tipo 1 -DT1- (sólo suero), esclerosis múltiple -EM- (suero y LCR), y artritis reumatoide -AR- (suero y líquido sinovial), y se compararon con personas sanas, enfermas de cáncer de mama, líquidos sinoviales de enfermedades reumáticas degenerativas y LCR de otras enfermedades neurológicas. Se consideró asociación positiva con un autoanticuerpo con un valor $p < 10^{-4}$, utilizando el test exacto de Fisher, sobre una distribución "nula" creada mediante la permutación de las muestras 1.000 veces y colocando un umbral del 10% de tasa de falsos positivos.

Más de 14.000 péptidos estaban enriquecidos al menos en un control sano; los perfiles de autorreactividad son en su gran mayoría específicos de cada individuo ("huella dactilar de autoanticuerpos"), aunque se observaron algunas reactividades frecuentes (ACVR2B, MAGEE1, y tina, ésta en el 61%) que no están asociados a patogenia.

En pacientes DT1 más jóvenes se observó una poliautorreactividad acelerada, en relación con controles emparejados por edad, sin observarse paralelismo con el perfil serológico obtenido por ELISA.

En AR, se han identificado 15 nuevas reactividades, que se asocian en dos grupos RA1 y RA2. El 41% de los enfermos reacciona frente al menos un péptido de RA1 o RA2, y el 25% reaccionan frente al menos dos péptidos; tampoco correlacionan con

reactividad frente a FR o péptidos citrulinados, quizá porque en su génesis los péptidos obtenidos no sufren modificaciones postraduccionales. Con relación a la MS, de los 15 péptidos específicos, 11 aparecen en un subgrupo de pacientes, y comparten un motivo de 7 aa (MS1), que alinea con la proteína BRRF2 del VEB; asimismo aparece asociación entre EM y RRVKNP (alineado con poliomavirus JC).

Comentarios

El interés de este trabajo estriba en la descripción de una tecnología a escala proteómica muy novedosa, no sesgada, para la caracterización del perfil autorreactivo de individuos con enfermedades autoinmunes en curso o que tienen predisposición a ellas, así como para la detección de

nuevos biomarcadores en estos procesos y la comprensión de la patogenia de estas enfermedades. Pero, además, esta tecnología permite detectar nuevas autorreactividades, aunque al compararlas con técnicas estándar (ELISA, RIA) son muy poco sensibles, lo que puede deberse a la limitada estructura conformacional de estos péptidos; serían necesarios péptidos más complejos.

La acumulación de datos permitirá una potencia cada vez mayor de identificación de autoanticuerpos asociados a enfermedad, raros pero relevantes. Los autores estiman que, en el futuro, el empleo de péptidos conformacionales, con modificaciones postraduccionales, y epítomos T ayudarán a caracterizar el papel del sistema inmune adaptativo en estos procesos.

EMBARAZO EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Mª ángeles Aguirre zamorano

Servicio de Reumatología. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

ESTUDIO PROMISSE. LA PRESENCIA DE ANTICOAGULANTE LÚPICO ES EL PRINCIPAL PREDICTOR DE EVOLUCIÓN ADVERSA DEL EMBARAZO EN PACIENTES CON ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO

Lockshin MD, Kim M, Laskin CA et al. Arthritis Rheum 2012;64:2311-18.

El objetivo es estudiar que hallazgos clínicos y analíticos predicen una mala evolución del embarazo en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (aPL). Incluyen mujeres con aPL y/o lupus eritematoso sistémico (LES) en este estudio observacional prospectivo multicéntrico.

Entre 2003 y 2011 se incluyeron 144 pacientes embarazadas de las que 28 tuvieron una evolución adversa del embarazo. El 39% de las

pacientes con anticoagulante lúpico (AL) positivo tuvieron una mala evolución del embarazo comparadas con el 3% de las que tenían AL (-) ($p < 0.0001$). Entre las mujeres con anticuerpos anticardiolipina IgG (aCL-IgG) a niveles >40 U/ml, solo el 8% de aquellas que eran AL (-) tuvieron una evolución adversa comparadas con el 43% de las que eran AL (+) ($p < 0.002$). La presencia de anticuerpos aCL-IgM, antibeta2-GPI IgG e IgM no predijo una mala evolución del embarazo. En el análisis bivariable, una evolución adversa del embarazo ocurrió en el 52% de las pacientes con trombosis previa y en el 13% de las que no habían tenido trombosis ($p < 0.00005$), y en el 23% con LES versus 17% sin LES (n.s.). La presencia de LES fue predictor en el análisis multivariante. La pérdida de embarazo previa no predijo una mala evolución. La presencia simultánea de aCL, antibeta2-GPI y AL no predijo una evolución adversa del embarazo mejor que la positividad de AL sola. Los autores concluyen que la presencia de anticoagulante lúpico es el predictor principal de una evolución adversa del embarazo después de la semana 12 de gestación en pacientes con anticuerpos antifosfolípido.

Comentarios

Al igual que en caso de las trombosis, el AL parece ser el mejor predictor de complicaciones del embarazo. Los autores no incluyeron pacientes que tuvieron pérdidas de embarazo menores de 12 semanas (por tener poco tiempo para su estudio y por la alta frecuencia de abortos entre la población sana), por lo que los resultados del estudio serían aplicables para la evolución del embarazo a partir de la 12 semana de gestación.

MUTACIONES DE LAS PROTEÍNAS REGULADORAS DEL COMPLEMENTO PREDISPONEN A PREECLAMPSIA: UN ANÁLISIS GENÉTICO DE LA COHORTE PROMISSE

Salmon JE, Heuser C, Triebwasser M et al. Plos Medicine 2011;8:e1001013.

En estudios previos en ratas, los autores habían observado que la activación del complemento conducía a un desbalance angiogénico y a insuficiencia placentaria.

Utilizan la cohorte PROMISSE compuesta por 250 pacientes embarazadas con LES y/o aPL para

estudiar si una alteración en la capacidad de limitar la activación del complemento, predispone a preeclampsia. Secuencian los genes que codifican tres proteínas reguladoras del complemento: proteína de cofactor de membrana (MCP), factor I del complemento (CFI), y el factor H del Complemento (CFH) en 40 pacientes que habían tenido preeclampsia y encuentran mutaciones heterocigóticas en siete (18%). Estos hallazgos constituyen el primer defecto genético asociado a preeclampsia en pacientes con LES y/o aPL. Confirman la asociación de variantes hipomórficas de MCP y CFI en una cohorte de pacientes con preeclampsia no inmune en las que 5 de 59 eran heterocigotas para la mutación.

Comentarios

La presencia de variantes de riesgo en las proteínas reguladoras del complemento en pacientes con LES y/o aPL que desarrollaron preeclampsia, así como en pacientes con preeclampsia sin enfermedad autoinmune, vincula a la activación del complemento a la patogénesis de la enfermedad y sugiere nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de este importante problema.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



Francisco J. García Hernández
Mª Jesús Castillo Palma
Rocío González León

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

SIGNIFICADO DE LOS ANTICUERPOS ANTI-MDA5 EN MIOPATÍAS INFLAMATORIAS PRIMARIAS (MIP)

Hall JC, Casciola-Rosen L, Samedy LA et al. Arthritis Care Res 2013; 65:1307-15.

Boham y Peter, en 1975, elaboraron una clasificación de las MIP mediante criterios clínicos. El descubrimiento de los anticuerpos específicos de miositis permitió afinar más empleando parámetros inmunológicos. Anti-Mi-2 se relaciona con formas

graves de dermatomiositis (DM) y los anti-SAE con afectación cutánea extensa y desarrollo ulterior de miositis grave. Los anti-t-RNA sintetasa (anti Jo-1, PL-7, PL-12, OJ, EJ, Zo, YRS...) permitieron definir el síndrome antisintetasa (SAS): fiebre, miositis,

artritis no erosiva, manos de mecánico, neumopatía intersticial (NI) y fenómeno de Raynaud; los anti-SRP se asocian con miositis grave aguda refractaria al tratamiento y participación cardíaca; y anti-p155/140 se considera marcador de DM asociada a cáncer. Recientemente, se ha definido la asociación de determinadas formas de MIP con la presencia de anticuerpos contra una proteína asociada a la diferenciación del melanoma (MDA5). Identificados por Sato et al en 2009, equivalen a los descubiertos por ellos en 2005, que reconocen un polipéptido de 140 kd, que denominaron anti-CADM-140 (clínica amyopathic dermatomyositis). MDA5 es una RNA-helicasa de la familia de receptores RLR (retinoic acid-inducible gene I [RIG-I]-like receptors) junto con RIG-I y LGP2. MDA5 y RIG-1 reconocen el RNA viral y activan la señal de producción de interferón, citoquinas proinflamatorias y quemoquinas que contrarrestan la infección y LGP2 actúa como regulador negativo. Los anti-MDA5 se asocian, en poblaciones asiáticas, a DM clínicamente amiofática (CADM) con desarrollo de NI rápidamente progresiva. Sato los detectó en 19% (Nakashima en 35%) de japoneses con DM, pero no con otras enfermedades autoinmunes o con NI. En el 50% se desarrolló NI rápidamente progresiva ($p = 0,008$ respecto a MDA5 negativos). Los patrones clínicos asociados a anti-MDA5 son diferentes en pacientes no asiáticos. Fiorentino detectó su presencia en un porcentaje menor (13% de pacientes con DM, con predominio caucásico [69%] sobre asiáticos [6,5%]); confirmaron la frecuente asociación con CADM y con NI y pusieron de manifiesto una elevada frecuencia de úlceras cutáneas y/o pápulas palmares, dolor y/o úlceras orales, tumefacción de manos, artralgia/artritis y alopecia. Hall et al (2013), en 160 pacientes con DM (97% no asiáticos), encuentran una frecuencia de anti-MDA5 de sólo 6,9% (11 pacientes) y sus características difieren sensiblemente de lo publicado en japoneses: 9 de ellos (82%) presentaban

poliartritis simétrica indistinguible de la artritis reumatoide (aunque no erosiva) y 6 (55 %) tenían miositis franca. Ocho (72%) sufrían una NI pero, con tratamiento inmunosupresor, sólo progresó en 2 de ellos. Por otra parte, 8 pacientes (72%), exhibían rasgos clínicos característicos del SAS con negatividad de anti-Jo1. Simultáneamente, Chen et al (Chen Z, Cao M, Plana MN et al. *Arthritis Care Res* 2013; 65: 1316-24) comprueban, en población china con MIP, que los anti-MDA5 se detectan exclusivamente en pacientes con DM pero sólo en 35% se trataba de una CADM; la mitad de los pacientes con DM clásica y el 100% con CADM tenían anti-MDA5. La prevalencia total de NI fue del 75% (79, 100, y 57% en DM clásica, CADM, y

polimiositis respectivamente). Los 3 pacientes con úlceras cutáneas fueron positivos para anti-MDA5. En un metaanálisis incluido en este trabajo se comprueba que ese anticuerpo está asociado significativamente a CADM con mayor frecuencia en japoneses que en no japoneses (74.7 vs 39.2%).

Comentarios

Los anticuerpos anti-MDA5 son marcadores de DM con alto riesgo de desarrollar NI, pero el tipo de DM subyacente (clásica o CADM) así como el espectro de manifestaciones acompañantes y la gravedad de la NI varía ampliamente de acuerdo con la etnia y la distribución geográfica. Preparamos una propuesta para valorar su significado en nuestro ámbito.

ENFERMEDAD DE BEHÇET



Ana Celia Barnosi Marín

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Torrecárdenas. Almería

¿QUÉ CABE ESPERAR DEL NEURO-BEHÇET A LARGO PLAZO?

Nicolas Noel, Remy Bernard, Bertrand Wechsler, et al.
Arthritis Rheum. 2014 Jan 8. doi: 10.1002/art.38351. [Epub ahead of print]

La enfermedad de Behçet (EB) es una entidad poco prevalente y la afectación neurológica, aún lo es menos. Hay pocos datos sobre su evolución y la influencia de diferentes factores, incluido el tratamiento realizado, en la misma. Los autores

de este estudio hacen una valoración retrospectiva de 115 pacientes diagnosticados de neuro-Behçet (NB), con afectación parenquimatosa, entre 1974 y 2010 en el Departamento de Medicina Interna del Grupo Hospitalario Pitié-Salpêtrière de París. Estos pacientes fueron el 14% de todos los pacientes diagnosticados de EB (N = 820). Se excluyeron los pacientes que solo tenían cefalea, mareos, afectación parenquimatosa y vascular concomitante o con datos insuficientes. La afectación se clasificó como aguda (un solo episo-

dio o episodios repetidos) o crónica progresiva. Para describir el estatus inicial y la evolución se recurrió a la escala de Rankin. Se definió como brote de NB la recurrencia de las manifestaciones neurológicas, después de una mejoría inicial, o un deterioro de la afectación neurológica que requirió modificación o intensificación del tratamiento.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron sobre todo varones (relación 1,3), con una edad media de 37 años. El 45% de los pacientes eran europeos y el 40% magrebíes. La inicio los principales síntomas fueron cefalea (62%), síndrome piramidal (51%), síntomas sensitivos y ataxia (26% ambos), y afectación de pares craneales en 24%. Un 6% de los enfermos estaban comatosos al inicio. La puntuación inicial de Rankin fue ≥ 3 (incapacidad moderada/grave) en el 40%. La principal localización de las lesiones neurológicas fueron en tronco del encéfalo (70%), sobre todo la unión meso-diencefálica y el

punte. Estas lesiones se extendían a la región supratentorial en el 24%. Seis pacientes tuvieron una forma pseudotumoral y 3 una afectación medular. Setenta y ocho pacientes tuvieron una forma aguda. De estos, 54, solo tuvieron un episodio, 24 tuvieron varios brotes y 37 tuvieron una forma progresiva. Estos últimos tenían más edad al inicio de la EB y del NB y presentaron confusión al inicio más frecuentemente. No hubo diferencias en otras manifestaciones ni en los hallazgos de la RMN.

Todos los enfermos se trataron con glucocorticoides (GC), 53 pacientes fueron tratados con ciclofosfamida (CYC), 40 con azatioprina (AZA), 2 clorambucil y 1 ciclosporina, 19 solo recibieron GC, 104 estaban con colchicina. Setenta y cinco pacientes recibieron 3 bolos de 6-MP (1 g).

Se hizo un seguimiento de 75 (59-102) meses. Durante el mismo, un 25% de los pacientes se hicieron dependientes o murieron. La mortalidad fue del 10,4%

Las conclusiones más importantes fueron: 1/3 de pacientes tuvieron rebotes (la presencia de HLA-B51 multiplicó el riesgo por 3,6); una presentación grave con síntomas motores y afectación del tronco multiplicó por 6 el riesgo de mala evolución; en pacientes con NB grave la CYC parece mejorar el tiempo libre de eventos.

Comentarios

Aunque se trata de un estudio retrospectivo, con todos los sesgos que implican este tipo de estudios, no deja de ser una amplia cohorte que aporta luz sobre el conocimiento de la evolución del NB.

En cuanto al tratamiento posiblemente reforzar la idea, por otra parte creemos que extendida, de tratar de forma enérgica a los enfermos con presentación más grave. Por razones obvias no se evalúa el posible papel de los fármacos anti-TNF que seguramente juegan algún papel en ese grupo de pacientes.

SARCOIDOSIS



Francisco J. García Hernández
Mª Jesús Castillo Palma
Roció González León

Medicina Interna.
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

SARCOIDOSIS, B-ACTINA ALVEOLAR Y FIBROSIS PULMONAR

Cooke G, Govender P, Watson CJ et al. Q J Med 2013; 106:897-902.

La intención de los autores de este trabajo es analizar la utilidad de la valoración de niveles de β -actina en el espacio alveolar de pacientes con sarcoidosis en relación con su posible papel en el desarrollo de fibrosis pulmonar progresiva.

Los autores estudian 8 pacientes con sarcoidosis con un seguimiento de al menos 4 años tras el diagnóstico. Cuatro de ellos con enfermedad pulmonar intersticial espontáneamente resuelta tras 2 años de seguimiento (lo que denominan enfermedad leve) y otros 4 con enfermedad persistente y progresiva o que requirieron terapia esteroidea durante el periodo de seguimiento de 2 años (enfermedad grave). Los 8, en el momento del diagnóstico,

estaban en estadio radiológico I (adenopatías hiliares bilaterales) y no presentaron eritema nudoso ni clínica extrapulmonar atribuible a sarcoidosis. La enfermedad persistente se definió como: a) estadio radiográfico II o III asociado a disfunción pulmonar (FCV y/o TLC, y/o capacidad de difusión $< 80\%$), o b) estadio radiográfico IV, o c) prescripción de glucocorticoides durante los 2 años de seguimiento por deterioro de la función pulmonar

(disminución de DLCO > 15%) asociada a deterioro radiográfico.

En todos se realizó, en el momento del diagnóstico, lavado broncoalveolar en cuyo líquido se cuantificó la concentración de β -actina. La β -actina se identificó mediante cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS).

En primer lugar, los autores encontraron que los niveles de β -actina estaban significativamente elevados (casi el doble; $p < 0,05$) en las muestras iniciales del lavado broncoalveolar de aquellos pacientes que subsecuentemente desarrollaron enfermedad grave. En segundo lugar, para comprobar si la β -actina era un simple marcador o, por el contrario, tenía relación directa con el desarrollo de la inflamación, realizaron cultivos de fibroblastos pulmonares prima-

rios (CCD-19Lu) en presencia de β -actina recombinante a concentración de 1 mg/ml, durante 24 y 48 horas, seguidos de análisis mediante PCR en tiempo real y ELISA. Observaron, con dichos procedimientos, un claro incremento de la expresión genética de marcadores profibróticos, como α -actina de músculo liso y colágeno-1, así como incremento de interleuquina 13 (agente con reconocida actividad profibrótica) y metaloproteinasas 3 y 9, elementos relacionados con el daño tisular y tendencia a fibrosis que se han encontrado elevados, en estudios previos, tanto en individuos con sarcoidosis como con fibrosis pulmonar idiopática.

Comentarios

Aunque se conocen muchos de los aspectos que llevan al desarrollo de

los granulomas, se sabe muy poco acerca de los factores que conducen al inicio y progresión de las lesiones fibrosantes. Actualmente no contamos con elementos clínicos o biológicos suficientemente sensible y específicos, que nos permitan diferenciar aquellos pacientes que presumiblemente van a desarrollar una enfermedad progresiva permitiéndonos la utilización en ellos de terapias más enérgicas. Aunque el trabajo que comentamos está realizado con un número muy reducido de pacientes, pensamos que abre unas nuevas expectativas para la investigación, tanto en el desentrañamiento de los mecanismos que llevan a la progresión de la fibrosis, como en la posibilidad de emplear los niveles de β -actina como marcador clínico en la selección de pacientes y la adecuación del tratamiento.

HIPERTENSIÓN PULMONAR



Francisco J. García Hernández
Mª Jesús Castillo Palma
Roció González León
Julio Sánchez Román

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Virgen
del Rocío. Sevilla.

HIPERTENSIÓN (ARTERIAL) PULMONAR EN SÍNDROME ANTISINTETASA.

Hervier B, Meyer A, Dieval C et al. Eur Respir J 2013; 42: 1271-82.

Una vez más, los franceses realizan un importante estudio acerca de la epidemiología de hipertensión pulmonar (HP) en diferentes procesos autoinmunes. En esta ocasión y,

por primera vez de forma sistemática, enfocado a pacientes con síndrome antisintetasa (SAS).

Analizan la frecuencia, etiología y pronóstico de HP en 203 pacientes con SAS (neumopatía intersticial [NI] y miositis con positividad de anticuerpos anti-tRNA-sintetasa) procedentes de 9 hospitales universitarios franceses valorando los datos del ecocardiograma transtorácico (ECGTT) y realizando catete-

rismo cardiaco derecho (CCD) en los casos en que estuvo indicado.

Se consideró que existía HP cuando la presión arterial pulmonar media (PAPm) fue >25 mmHg (considerada grave si >35 mmHg).

La sospecha de HP se estableció mediante ECGTT en 47 casos (23,2%): "posible" (PAP sistólica [PAPs] estimada = 37-50 mm Hg) en 27 (13,3%) y "probable" (PAPs estimada >50 mm) en 20 (9,9%).

Se realizó CCD en 21 de estos pacientes; se excluyó HP en 5 y, en los 16 restantes, se confirmó HP precapilar (7,9%; la presión capilar de enclavamiento fue <15 mm en todos). La PAPm alcanzó niveles desproporcionadamente elevados en 13 pacientes (81,3%): 46 ± 9 mmHg, frecuentemente asociada con un índice cardiaco bajo ($2,3 \pm 8/L/min/m^2$), con una relación entre capacidad vital forzada (CVF) y difusión de CO (DLco) alta (2.5 ± 0.6 ; noten que el cociente se expresa en forma inversa a lo acostumbrado) y resistencia vascular (RV) elevada ($11,5 \pm 19.2$ unidades Wood).

La HP se asoció significativamente (de modo independiente en análisis multivariante) con mayor mortalidad ($p < 0,001$), con supervivencia de 58% a los 3 años.

Aunque todos los pacientes presentaban una NI, este estudio permite suponer en ellos la coexisten-

cia de un componente importante de vasculopatía, semejante a la observada en la hipertensión arterial pulmonar (HAP). En primer lugar, la PAPm no suele superar los 40 mm Hg en la HP relacionada con NI, y la desproporción entre CVF y DLco se relaciona (especialmente en pacientes con esclerosis sistémica [ES], situación extrapolable a estos pacientes) con HAP. Además, al comparar los pacientes con HP con el resto, en los primeros los valores iniciales de DLCO fueron significativamente más bajos y los del cociente FVC/DLCO significativamente más altos. Por otra parte, no hubo diferencias significativas para la clase funcional, el valor de CVF o la intensidad de la NI, desde el punto radiográfico, entre ambos grupos.

Comentarios

La frecuencia de HAP, según este estudio, sería semejante, o incluso

mayor, que en pacientes con lupus eritematoso sistémico (entre 3 y 5 % en nuestra propia experiencia) y algo menor que en ES (alrededor del 15 % en nuestra experiencia) aunque, como apuntan los autores de este trabajo, podría estar subestimada (en 21% de la serie no se hizo ECGTT y sólo se realizó CCD en el 45% de los casos “sospechosos” por ECGTT).

Por tanto, dado que la HP incrementa la mortalidad en pacientes con SAS, es indispensable el rastreo de HP, mediante ECGTT, de forma sistemática, precoz y frecuente, como en pacientes con ES, y sospecharla ante un aumento desproporcionado de la disnea (lo que exige un seguimiento radiológico y espirométrico complementario, incluyendo el valor de la presión inspiratoria para deslindar la afectación muscular respiratoria en el diagnóstico diferencial de la disnea).

PEDIATRÍA



Estíbaliz Iglesias Jiménez ¹
Marisol Camacho Lovillo ²
María José Lirola Cruz ²

¹ Unidad de Reumatología Pediátrica.
Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona.

² Servicio de Pediatría.
Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla.

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CEREBRALES EN NIÑOS: PATOGÉNESIS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Marika Twilt, Susanne M Benseler. Rheumatology 2013. In press.

En este artículo se revisan las distintas patologías neurológicas pediátricas con base inflamatoria y se engloban por primera vez bajo el término de Enfermedades Inflamatorias Cerebrales.

Describen cinco grandes grupos (enfermedades inflamatorias vasculíticas, desmielinizantes, mediadas por anticuerpos, mediadas por células T y granulomatosas) y en cada uno de ellos desglosan las características clínicas, diagnóstico y tratamiento. En las vasculitis primarias del sistema nervioso central diferencian las de mediano-gran vaso de las de pequeño vaso, y dentro de las primeras, las progresivas y no progresivas, basándose en diferencias en la forma de presentación, diag-

nóstico y tratamiento. Destacan las diferencias con la patología del adulto, no sólo clínicas sino también a la hora del diagnóstico, destacando la importancia de la angiografía para el diagnóstico de las vasculitis de mediano-gran vaso y la no necesidad de biopsia cerebral en este caso (no así en las de pequeño vaso) ante la falta de factores confusores como la aterosclerosis y la baja frecuencia del síndrome de vasoespasm reversible en niños. Dentro de las enfermedades desmielinizantes destacan la

encefalomielitis aguda diseminada con sus características diferenciales de la esclerosis múltiple (frecuente ausencia de bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo, afectación predominante de sustancia gris profunda frente a periventricular y falta de diseminación en el tiempo), enfermedad menos frecuente en pediatría que en el adulto. En las mediadas por anticuerpos destaca la descripción de enfermedades recientes como la encefalitis anti-NMDA y la identificación de los anticuerpos IgG anti aquoporina-4 en la neuromielitis óptica, previamente considerada como enfermedad desmielinizante primaria, y entre las mediadas por células T, la encefalitis de Rasmussen, forma de inicio precoz en la infancia con un pronóstico devastador en comparación con la forma del adolescente o adulto. Por último realizan una breve descripción de la afectación neurológica en sarcoidosis, patología muy poco frecuente en pediatría.

comentarios

El avance en el conocimiento de la fisiopatología de enfermedades que previamente se consideraban desmielinizantes primarias con fisiopatología desconocida ha permitido englobarlas dentro de este nuevo término de Enfermedades Inflamatorias Cerebrales. Estas enfermedades son causa principal de déficit neurológico agudo y síndromes neuropsiquiátricos en niños previamente sanos. Conocer su fisiopatología ha permitido mejorar su abordaje terapéutico.

VASCULITIS ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS (ANCA) EN NIÑOS

Marinka Twilt and Susanne Benseler.
Curr Opin Rheumatol 2014 26:50-55.

Artículo que revisa la literatura publicada más recientemente sobre vasculitis asociada a ANCA en niños. En la conferencia de Consenso Internacional de Chapel Hill revisada en 2012, se define como vasculitis de pequeño vaso, e incluye la granulomatosis con poliangiitis (GPA), la poliangiitis microscópica y la granulomatosis eosinofílica con poliangiitis. La GPA es la más frecuente de ellas en la edad pediátrica, con un pico de incidencia máximo en la segunda década de la vida y predominio femenino. Los criterios para la clasificación de GPA en la infancia fueron establecidos por EULAR/PRES/PRINTO en Ankara (2008) y son, afectación de vía respiratoria alta, afectación pulmonar, afectación renal, inflamación granulomatosa y ANCA positivos, precisándose 3 de ellos para el diagnóstico. Las series pediátricas más largas publicadas incluyen entre 13 y 65 pacientes. En estas series los síntomas más frecuentemente encontrados fueron síntomas constitucionales, afectación nasal y de garganta, manifestaciones renales y pulmonares. La afectación subglótica es más frecuente en niños que en adultos. Muy pocos estudios recogen curso clínico y resultados. El uso de ciclofosfamida y glucocorticoides

induce remisión en la mayoría de adultos pero no previene recaídas y asocia importantes efectos secundarios. La mayoría de tratamientos usados en pacientes pediátricos se extrapolan de los utilizados en adultos. Las recomendaciones EULAR del 2008 para vasculitis de mediano y pequeño vaso incluyen inducción con corticoides, ciclofosfamida y plasmaféresis en caso de afectación de órganos vitales y con corticoides y metotrexate si no afecta a órganos vitales. Estas recomendaciones se basan en estudios de adultos. En un consenso de expertos se recomienda el uso de rituximab en niños que no han respondido al tratamiento de inducción estándar y en las recaídas. Para medir actividad se ha creado y validado de forma preliminar el Pediatric Vasculitis Activity score (PVAS). Hasta el momento no existe ningún índice de daño vasculítico específico para niños.

Comentarios

Las vasculitis en niños son enfermedades raras, potencialmente graves y de presentación heterogénea, lo cual hace que en muchas ocasiones se retrase el diagnóstico. Al carecer de estudios específicos en población pediátrica, los tratamientos se extrapolan de los utilizados en adultos. Es necesario el desarrollo de medidas de daño y actividad adaptadas a la edad pediátrica para poder iniciar estudios multicéntricos que arrojen luz a esta patología tan infrecuente y de un complejo manejo multidisciplinar.

Fe de erratas:

En Cuadernos de Autoinmunidad, a6, n1, pg.: 18, la referencia correspondiente al artículo: "ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y MORTALIDAD MATERNA PERINATAL EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO", dice: Liao Y-N, Liu Ch-S, Tsai T-R, et al. Kaohsiung J Med Sci 2011;27:251, y debe decir: Wu LS, Tang CH, Lin YS, et al. Am J Med Sci. 2014;347:42-9.

VII Congreso de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes

Almería, del 13 al 15 de febrero de 2014



Ramón Cacabelos
Pablo Cacabelos
Clara Torrellas
Iván Carrera

Cátedra de Medicina Genómica,
Universidad Camilo José Cela, Madrid.
Centro de Investigación Biomédica EuroEspes, Coruña.

INMUNOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: VACUNAS Y FARMACOGENÓMICA

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es uno de los mayores problemas de salud en países desarrollados detrás de los accidentes cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades del sistema nervioso y el ictus. En Estados Unidos las principales causas de muerte son las enfermedades del corazón (200.2 x 100.000), el cáncer (180.7 x 100.000), y el ictus (43.6 x 100.000). La EA es la principal causa de muerte en mayores de 65 años, con unas 71.600 muertes/año, unos 5.4 millones de afectados y una estimación de 16 millones de afectados en 2050 en USA (más de 30 millones de casos en todo el mundo actual y más de 70 millones para mediados de siglo) ¹. La discapacidad causada por el deterioro senil y la demencia afecta a un 9.2 x 1000 en la población de 65-74 años, a un 33.5 x 1000 en el segmento de 75-84 años, y un 83.4 x 1000 en los mayores de 85 años de edad ². En los países desarrollados, la EA es la forma más prevalente de demencia (45-60%), seguida por la demencia vascular (30-40%), y la demencia mixta (10-20%), que por encima de los 85 años se convierte en la demencia más común (>80% de los casos) ³.

Las diferentes formas de demencia representan un importante desafío sociosanitario y científico en la sociedad moderna: (i) la demencia es un grave problema epidemiológico, socioeconómico, psicológico y sociofamiliar; (ii) la demencia tiene una patogenia oscura y compleja; (iii) su diagnóstico no es fácil y carece de biomarcadores fiables; y (iv) su tratamiento es complicado e ineficiente ^{3,4}.

En términos económicos, un 10-20% de los costes directos se asocian al tratamiento farmacológico, con un incremento gradual paralelo al grado de deterioro. Por ejemplo, en Canadá, el tratamiento de la demencia leve cuesta unos \$367 paciente/mes, mientras que el coste de un caso grave es de \$4063 paciente/mes ⁵. En Europa, la demencia cuesta unos €160.000 millones, de los cuales un 56% equivale a costes informales, con una media de €22.000 paciente/año ⁶.

Sólo un 20-30% de los pacientes responden de forma modesta a tratamientos convencionales ⁷ y existe más de un 30% de los casos de demencia que están sobremedicados o inadecuadamente tratados con psicofármacos que aumentan la mortalidad de los pacientes ^{8,9}. El

tratamiento de la demencia es un capítulo de especial preocupación para la comunidad médica y científica por su complejidad, coste y multifactorialidad (cada paciente consume una media de 6-12 fármacos/día, con el consecuente riesgo de interacción medicamentosa y complicaciones iatrogénicas). Mediante la implantación de nuevos procedimientos basados en modernos conceptos de medicina genómica es de esperar que podamos entender mejor la patogenia de la EA, establecer un diagnóstico precoz, y optimizar los recursos terapéuticos (desarrollo de nuevos medicamentos o estrategias terapéuticas y personalización del tratamiento farmacológico con protocolos de farmacogenética) ^{7, 10-19}.

La demencia y otros trastornos neurodegenerativos asociados a la edad cumplen una serie de criterios comunes: (i) son enfermedades complejas, poligénicas y multifactoriales; (ii) afectan a actividades superiores del sistema nervioso; (iii) afectan de forma multifactorial a diversos circuitos cerebrales, tanto en la esfera cognitiva como en la psicomotriz; (iv) su expresión fenotípica se acompaña de depósitos de proteínas tóxicas cuya acumulación contribuye al proceso de neurodege-

neración y muerte neuronal prematura; y (v) requieren un tratamiento polivalente y, probablemente, la única forma de luchar eficazmente contra ellas sea la prevención, puesto que cuando dan síntomas ya han muerto tantos miles de millones de neuronas que cualquier tratamiento farmacológico convencional es de escasa eficacia ^{7, 11, 14, 20}.

A pesar de los importantes progresos experimentados en el entendimiento de la neurodegeneración cerebral y el desarrollo de nuevos medicamentos para combatir la demencia, el nivel de eficacia terapéutica alcanzado en los últimos 20 años es escaso. Esto es debido a varios factores: (i) la patología molecular responsable de la degeneración neuronal sigue siendo enigmática; (ii) las dianas terapéuticas son inadecuadas, concentrándose en la eliminación de síntomas, pero no en el control de los mecanismos patogénicos responsables de la enfermedad; (iii) el componente genómico y epigenético de la neurodegeneración no es bien conocido; y (iv) las consecuencias de la interacción genoma-fármaco (farmacogenómica) están pendientes de dilucidación y sistematización práctica en la clínica diaria ^{3, 7, 10, 11}.

Dentro de los mecanismos patogénicos responsables de la demencia, la hipótesis amiloide-tauopática ha dominado la investigación de los últimos 50 años. Diversos mecanismos neuroinmunológicos y neuroinflamatorios se relacionan con los depósitos de proteína beta amiloide en los cerebros EA; y en los últimos 10 años, junto a otras estrategias terapéuticas en desarrollo, se ha impuesto la implementación de diversas formas de inmunoterapia, alguna de las cuales ha alcanzado la fase clínica con dudosos resultados. En este resumen haremos una sinopsis de las líneas de investigación más relevantes en la inmunoterapia del Alzheimer así como un brevísimo comentario a la trascendencia de la personalización del tratamiento para optimizar los recursos disponibles, reduciendo efectos adversos y costes innecesarios ²⁰.

GENÓMICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Más de 3000 genes potencialmente defectuosos distribuidos por todo el genoma se han asociado a EA en los últimos 30 años ²¹. En la base de datos Alzgene ²² se identifican unos 695 genes con potencial impacto patogénico en la EA. Los 10 más importantes son (en orden decreciente): APOE (19q13.2), BIN1 (2q14), CLU (8p21-p12), ABCA7 (19p13.3), CR1 (1q32), PICALM (11q14), MS4A6A (11q12.1), CD33 (19q13.3), MS4A4E (11q12.2), y CD2AP (6p12). Los genes patogénicos de la EA ocupan un 1.39% (35.252 Kb) del genoma humano, que está conformado por unos 36,505 genes (3.095.677 Kb). El mayor número de genes defectuosos se concentra en los cromosomas 10 (5.41%; 7337.83 Kb), 21 (4.76%; 2289.15 Kb), 7 (1.62%; 2584.26 Kb), 2 (1.56%; 3799.67 Kb), 19 (1.45%; 854.54 Kb), 9 (1.42%; 2010.62 Kb), 15 (1.23%; 1264.4 Kb), 17 (1.19%; 970.16 Kb), 12 (1.17%; 1559.9 Kb), y 6 (1.15%; 1968.22 Kb), con la mayor confluencia de genes patogénicos en el cromosoma 10 y la menor en el cromosoma Y ^{3, 20} (Fig. 1-3).

Los defectos genéticos y epigenéticos asociados a EA se pueden clasificar en 4 categorías: mutaciones mendelianas, polimorfismos (single-nucleotide polymorphisms, SNPs) de susceptibilidad, mutaciones en el ADN mitocondrial (mtDNA) y alteraciones epigenéticas (metilación del ADN, alteración de histonas, cambios en RNAs no codificantes (ncRNAs)). Las mutaciones mendelianas incluyen unas 32 mutaciones en el gen del precursor de la proteínas beta-amiloide (amyloid beta precursor protein (APP), 21q21; AD1); 165 mutaciones en el gen de la presenilina 1 (presenilin 1 (PSEN1), 14q24.3; AD3); y 12 mutaciones en el gen de la presenilina 2 (presenilin 2 (PSEN2), 1q31-q42; AD4) ^{3, 20-22}. PSEN1 y PSEN2 son determinantes en la actividad γ -secretase responsable del clivaje proteolítico de APP y NOTCH. Las mutaciones mendelianas son muy raras en la EA (1:1000). Las mutaciones en los exones 16 y 17 del

gen APP aparecen con una frecuencia del 0.30% y 0.78%, respectivamente, en pacientes EA. Las mutaciones en PSEN1, PSEN2, MAPT (microtubule-associated protein Tau, 17q21.1) están presentes en menos del 2% de los casos. Las mutaciones en estos genes confieren un perfil fenotípico particular a los pacientes con demencia: (i) patología amiloidogénica asociada a mutaciones en los genes APP, PSEN1 y PSEN2; y (ii) tauopatías asociadas a mutaciones en el gen MAPT; ambas representan las 2 hipótesis patogénicas prevalentes de la EA durante los últimos 50 años ^{21, 23}.

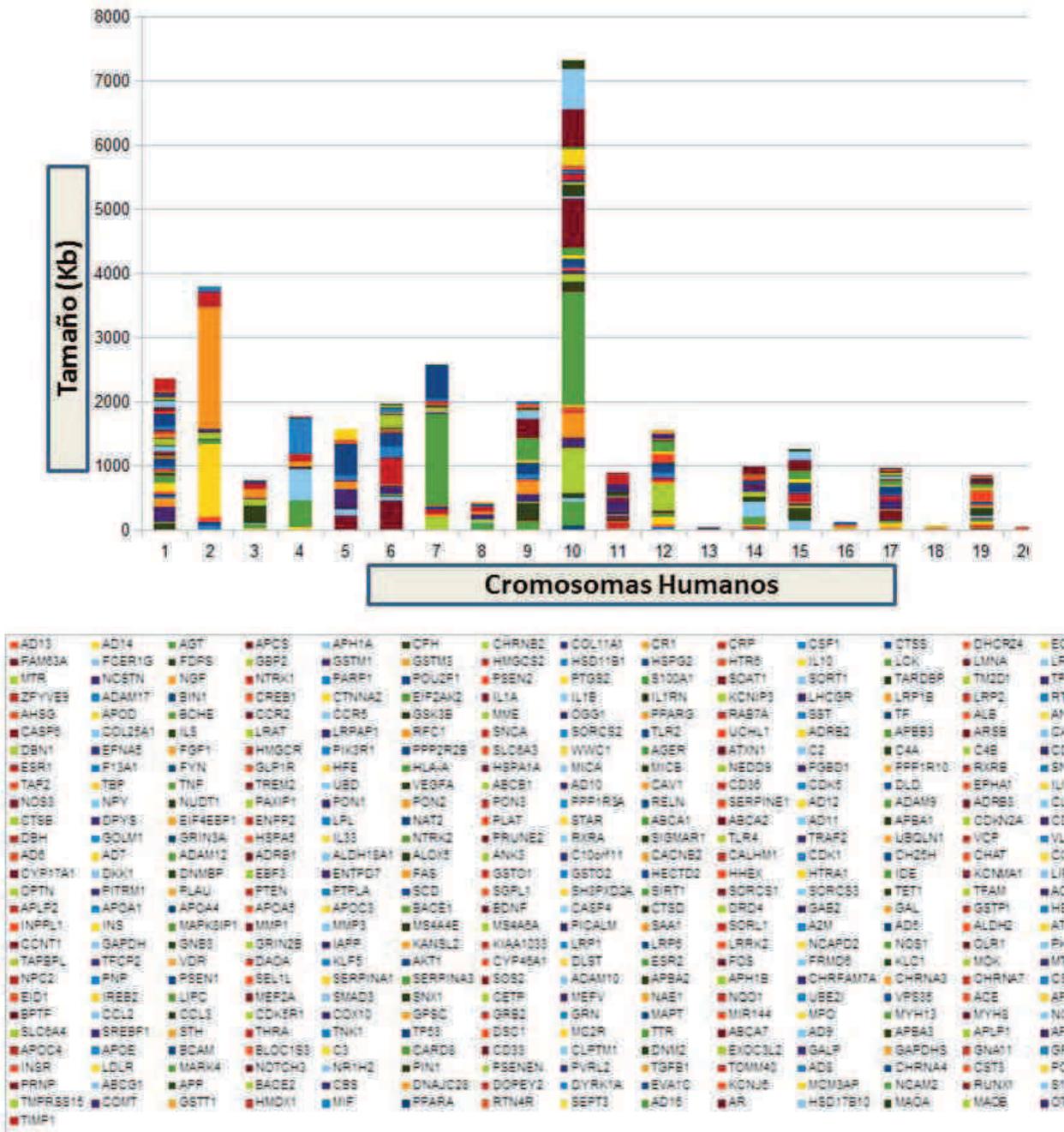
Además de estas mutaciones clásicas, se han identificado unas 10 CNVs (copy number variations) en casos de EA temprana sobreponiéndose a un cluster de genes diversos (A2BP1, ABAT, CDH2, CRMP1, DMRT1, EPHA5, EPHA6, ERMP1, EVC, EVC2, FLJ35024 and VLDLR) ²⁴. Múltiples variantes polimórficas de riesgo aumentan la vulnerabilidad neuronal a sufrir una muerte prematura. Entre estos genes de susceptibilidad destaca el gen de la apolipoproteína E (APOE)(19q13.2)(AD2), como factor de riesgo más prevalente en la población EA, especialmente aquellas personas que son portadoras del alelo 4 (APOE-4), mientras que las portadoras del alelo 2 (APOE-2) tienden a estar protegidas frente a EA ²¹. Variantes polimórficas en otros genes también parecen ser protectoras (GRB-associated binding protein 2 (GAB2) ²⁵; TLR9 (rs187084, homocigotos GG) ²⁶; LRRK2 R1628P ²⁷).

Los mecanismos patogénicos del APOE en la EA también se asocian al envejecimiento cerebral y a las características anatomopatológicas patognomónicas de EA ^{21, 28}; y las mutaciones en el mtDNA que afectan al estrés oxidativo contribuyen de forma relevante al incremento de vulnerabilidad cerebral y a la degeneración neuronal ^{29, 30}.

FENOTIPO Y FACTORES PATOGENICOS

La expresión fenotípica de la EA se caracteriza por: (i) a nivel clínico: deterioro progresivo de la memoria y ac-

Figura 1. Distribución de genes asociados a enfermedad de Alzheimer por cromosoma.



tividades superiores del sistema nervioso central, trastorno de conducta, y declive funcional con compromiso sistémico; (ii) a nivel macroscópico en cerebro: atrofia cortical selectiva de predominio fronto-parieto-temporal e hipocámpico, dilatación ventricular, y reducción de volumen y peso cerebral; (iii) a nivel microscópico: (a) presencia de depósitos de proteína beta-amiloide en placas seniles extracelulares, (b) ovillos neurofibrilares intracelulares como consecuencia de la hiperfosforilación de la proteína

tau, (c) desarborización dendrítica, y (d) muerte neuronal selectiva; y (iv) a nivel neuroquímico: múltiples defectos patológicos que explicarían en parte los mecanismos que conducirían a la expresión fenotípica de la enfermedad (Tabla 1) ^{20, 21}.

NEUROINFLAMACIÓN E INMUNOPATOLOGÍA

Diversos genes asociados a la regulación inmune y a los fenómenos neuroinflamatorios que se observan

en cerebros EA muestran variantes polimórficas de riesgo; y niveles anómalos de citoquinas están presentes en el cerebro, líquido cefalorraquídeo (LCR) y plasma de pacientes con EA ^{14, 20, 21}. La activación de la cascada inflamatoria ha sido demostrada fehacientemente entre la complejidad patogénica de la EA. La microglia reactiva participa en la formación de depósitos amiloides (Aβ) y en el aclarado y limpieza de estos depósitos; pero la microglia residente es incapaz de realizar su

Figura 2. Tamaño de la afectación cromosómica (variantes polimórficas) asociada a enfermedad de Alzheimer.

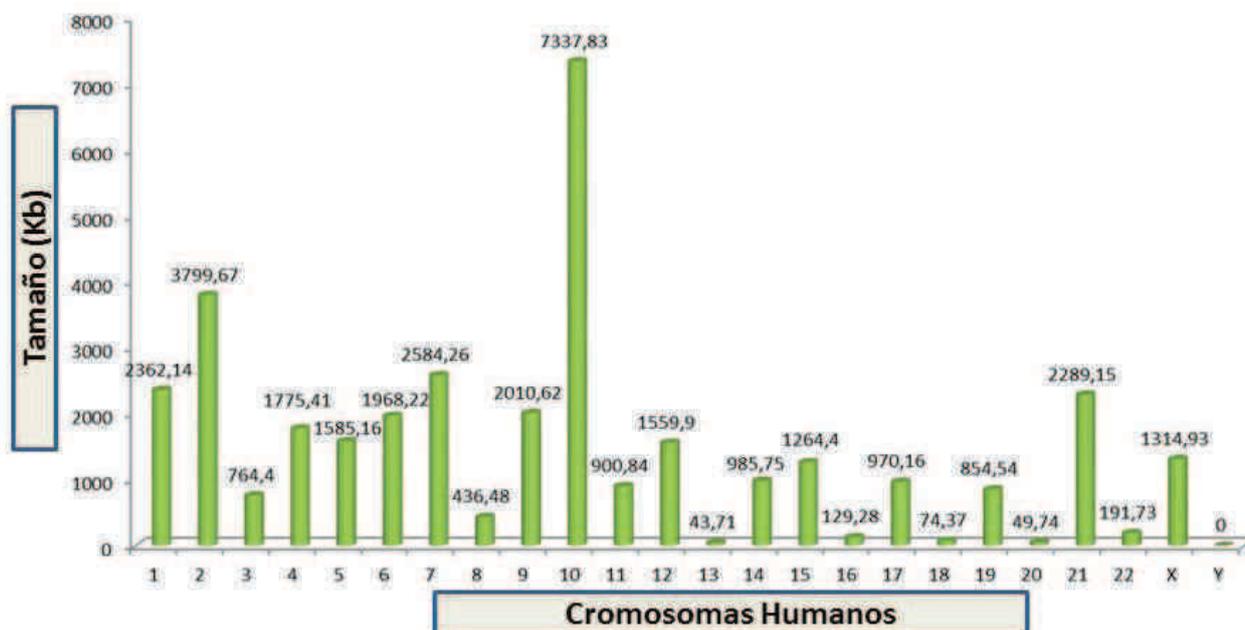
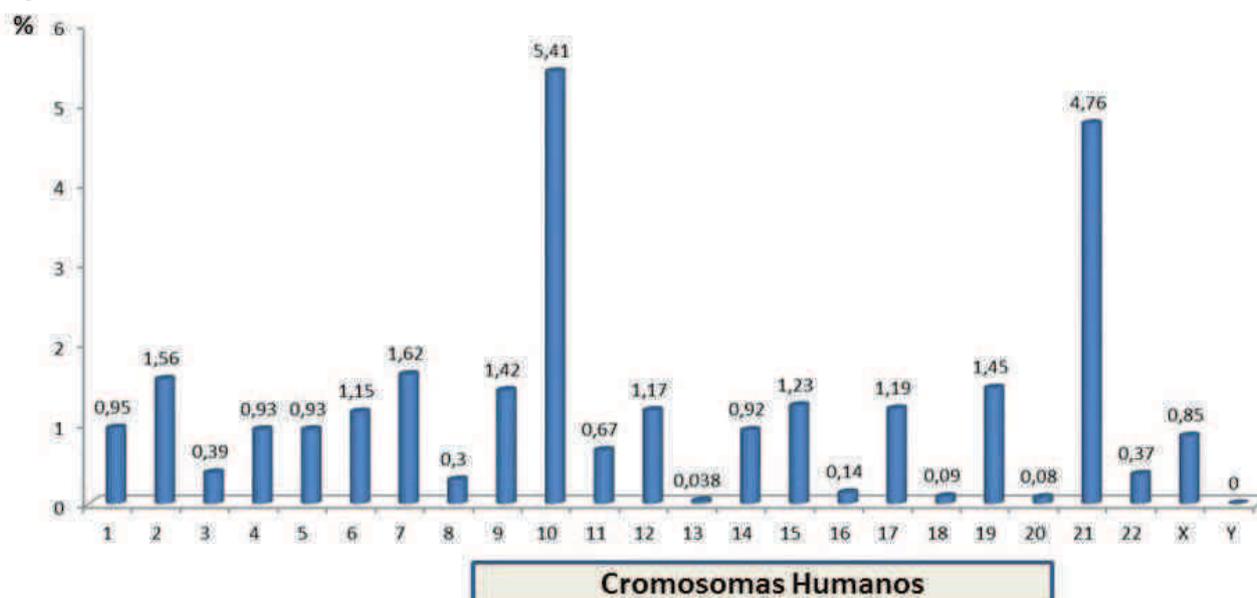


Figura 3. Porcentaje de genes asociados a enfermedad de Alzheimer por cromosoma humano.



función depuradora, a pesar de encontrarse “activada” en el cerebro de pacientes con EA. La A β oligomérica (oA β) induce mayor toxicidad cerebral que la A β fibrilar (fA β). Las fibrillas de A β ₍₁₋₄₂₎, pero no los oligómeros A β ₍₁₋₄₂₎, incrementan la fagocitosis microglial³¹. Entre los múltiples mecanismos neuroinflamatorios posibles, el sistema de señales mediado por el TNF- α juega un papel fundamental en este

proceso. Los niveles de TNF- α se encuentran alterados en suero y LCR. Las células gliales también son esenciales en los procesos de inflamación cerebral. Los niveles de RNA no codificante, especialmente micro-RNAs de la familia miR-181 están más elevados en los astrocitos que en las neuronas. La sobre-expresión de miR-181c en cultivos de astrocitos aumenta la muerte celular cuando se exponen

los cultivos a LPS (lipopolysaccharide). La expresión anómala de miR-181 en presencia de LPS se observa tanto en cepas salvajes como en ratones transgénicos carentes de receptores para TNF- α . El knockdown de miR-181 aumenta la producción de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-8) y HMGB1 inducidas por LPS, mientras que la sobre-expresión de miR-181 resulta en un incremento

de la citoquina anti-inflamatoria IL-10³². La producción anómala de factores inflamatorios acompaña al proceso de transformación gradual que ocurre entre las fases de deterioro cognitivo incipiente (MCI) y el estadio de demencia franca; y la activación anormal del sistema de señales mediado por el TNF- α , representado por un incremento en la expresión de sTNFR1, se asocia a un incremento del riesgo evolutivo entre MCI y demencia³³.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

La historia del tratamiento anti-demencia se puede resumir en 5 fa-

ses: (i) estrategias previas a 1990, con agentes neuroprotectores diversos, como piracetam, CDP-colina, y agentes vasoactivos; (ii) la etapa de los anticolinesterásicos, entre 1993 (año en que se aprueba Tacrina por la FDA, retirada meses después por hepatotoxicidad) y 2005, con la aprobación de Memantina, un antagonista parcial NMDA, no anticolinesterásico; entre 1993 y 2005 fueron aprobados el Donepezilo, la Rivastigmina y la Galantamina, bajo la restrictiva asunción de que la EA era un trastorno colinérgico causado por la muerte selectiva de las neuronas colinérgicas que desde el núcleo de Meynert extienden sus axones por todo

el sistema nervioso; (iii) la etapa de los agentes anti-amiloideos y anti-tau (extensible desde 2000 a la actualidad), en la que se experimenta con reguladores de alfa-secretasa e inhibidores de beta y gamma-secretasas con pobres resultados (y sin éxito clínico alguno), y el inicio en 2001 de los ensayos con la primera vacuna anti-amiloidea de Elan, cuyo ensayo se detiene por la aparición de meningoencefalitis letales y microhemorragias cerebrales; desde entonces se han desarrollado unas 25 modalidades de inmunoterapia, que resumiremos a continuación; (iv) la etapa de polivalencia (tratamientos combinados, multifactoriales), posiblemente aplicable entre 2010 y 2015; y (v) la etapa de la farmacogenética y los medicamentos epigenéticos (de 2015 en adelante), con la personalización del tratamiento farmacológico en base al perfil genómico de cada paciente^{20, 34-37}.

Tabla 1. Factores patogénicos en la enfermedad de Alzheimer.

Defectos genómicos.
Cambios epigenéticos.
Disfunción cerebrovascular.
Expresión fenotípica de depósitos amiloideos en placas seniles.
Expresión fenotípica de alteraciones del citoesqueleto neuronal en forma de ovillos neurofibrilares por hiperfosforilación de proteína tau.
Apoptosis neuronal.
Déficit de neurotransmisores.
Estrés oxidativo y formación de radicales libres.
Disfunción del metabolismo lipídico.
Alteración de microdominios de membrana (lipid rafts).
Fenómenos neuroinflamatorios.
Factores neurotóxicos.
Otros factores patogénicos:
Disregulación del metabolismo del calcio.
Resistencia insulínica.
Disbalance de factores neurotróficos (NGF, BDNF).
Alteración de GSK-3 (Glycogen synthase kinase-3).
Alteración de AGEs (Advanced Glycation End products) y sus receptores RAGE.
Disfunción del transportador P-gp (P-glycoprotein).
Alteración de c-Abl tirosina quinasa.
Alteración de procesos post-transcripcionales.
Disfunción proteosómica.
Alteración de chaperonas.
Autofagia.
Disfunción múltiple en diversos sistemas reguladores:
Hipocretina (Orexina).
Catepsina B.
Receptores Nogo.
Adipocitocinas.
Plasticidad sináptica.
Stem cell factor.
Serina-arginina protein kinasas .
Sirtuin desacetilasas.
Otras alteraciones funcionales:
Células progenitoras CD34+.
Telomerasas.
Capacidad reparativa de ADN nuclear y mitocondrial.
microRNAs.

INMUNOTERAPIA

Inmunoterapia anti-A β

Actualmente, un sector de la industria farmacéutica, alimentado por los defensores de la hipótesis amiloidea, está apostando por el desarrollo de vacunas que eliminan los depósitos de proteína beta-amiloide del cerebro, a los que se les atribuye el mayor poder patogénico en el proceso de muerte neuronal prematura en la EA. Existen 2 modalidades de inmunoterapia anti-EA: (i) inmunoterapia pasiva, con anticuerpos monoclonales específicos anti-A β ³⁸; y (ii) inmunoterapia activa con antígenos A β ₄₂³⁹,⁴⁰ o con fragmentos conjugados-A β unidos a una proteína transportadora que evitaría problemas asociados a la activación de células T frente a A β ⁴¹. Un nuevo modelo de inmunoterapia desarrollado por nosotros es la liberación de A β ₄₂ con un inmunógeno en liposomas que contienen esfingosina 1-fosfato que a su vez actúa como factor neurotrófico. Este modelo experimentado en animales transgénicos con un mosaico de genes mutantes humanos APP/PSEN1 dio lugar a una vacuna dual, profiláctica

y terapéutica, la EB-101, aprobada por la oficina de patentes de Estados Unidos en 2011 (Fig. 4-7)^{42, 43}. Los resultados obtenidos con esta nueva vacuna EB-101 indican que una inmunización activa eficiente previene la formación de placas seniles y ovillos neurofibrilares en animales transgénicos APP/PSEN1 si se administra previamente al desarrollo de la enfermedad (vacuna profiláctica o preventiva)(Fig. 4-5) y revierte el daño neuronal y el acúmulo de placas seniles y alteraciones del citoesqueleto cuando se administra en fases tempranas de la enfermedad (vacuna terapéutica)(Fig. 6-7)^{20, 42, 43}. La EB-101 induce una potente respuesta de células T, células B y microglia, sin activar una reacción inflamatoria mediada por Th1⁴².

La justificación científica para una inmunoterapia anti-amiloidea en la EA se basa en lo siguiente^{44, 45}: (i) Las placas de β -amiloide y sus agregados, precursores protofibrilares y oligoméricos, contienen neoepitopos que están ausentes en la estructura molecular intacta del APP, de donde derivan los fragmentos tóxicos de $A\beta$, así como en derivados proteolíticos solubles residentes en tejido cerebral; por lo tanto, la inmunoterapia anti-amiloidea dirigida a neoepitopos patogénicos no tiene por qué causar una reacción meningoencefálica cuando se realiza de forma adecuada. (ii) La formación de depósitos β -amiloideos precede a la neurodegeneración en años (debut patológico a los 30-35 años de edad, cuando deja de madurar el cerebro, y debut clínico de la demencia a partir de los 60-70 años), con lo que la inmunización debiera ser una excelente estrategia preventiva frente a la muerte neuronal prematura. (iii) La toxicidad β -amiloidea contribuye a la hiperfosforilación de la proteína Tau y a la formación de ovillos neurofibrilares, representativos de la alteración del citoesqueleto neuronal; esta circunstancia permitiría a la inmunización anti-amiloidea no solo prevenir la formación de placas seniles (Fig. 4 y 6) sino también la formación de ovillos neurofibrilares (Fig. 5 y 7). (iv) Los cambios conformacionales que se

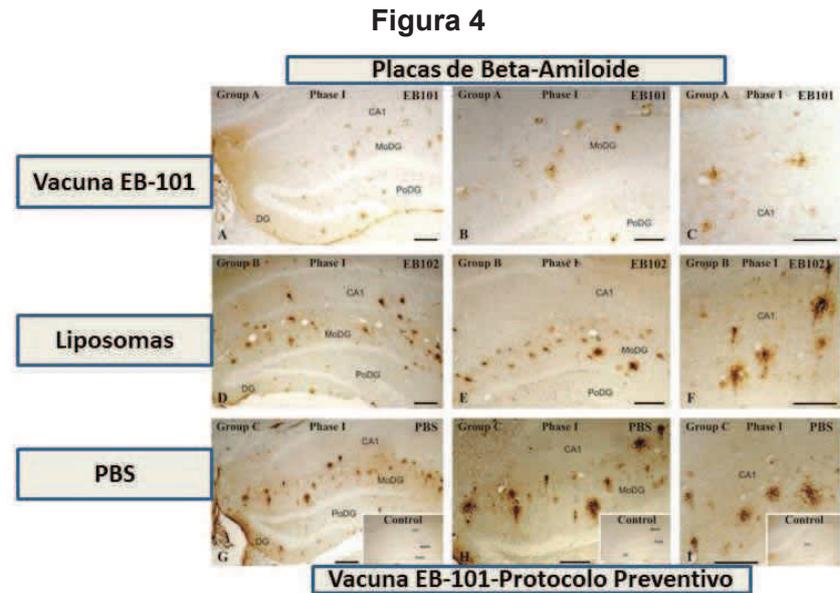


Figura 4. Vacuna EB-101. Protocolo Preventivo. Distribución de depósitos de proteína β amiloide en el cerebro de animales transgénicos APP/PSEN1vacunados con EB-101 (vacuna), tratados con liposomas y en transgénicos control (PBS). Tratamiento previo a la expresión fenotípica de la enfermedad. (Adaptado de Carrera et al., Ref. 43)

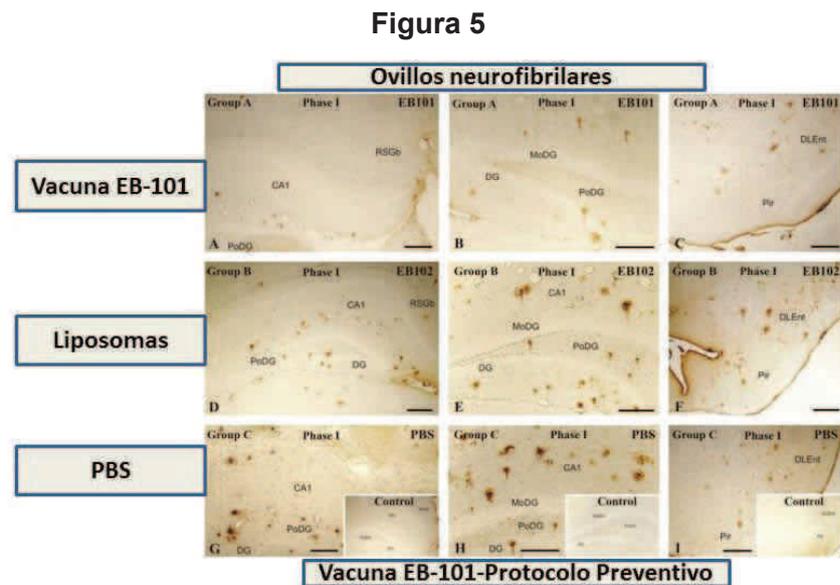


Figura 5. Vacuna EB-101. Protocolo Preventivo. Distribución de ovillos neurofibrilares en el cerebro de animales transgénicos APP/PSEN1vacunados con EB-101 (vacuna), tratados con liposomas y en transgénicos control (PBS). Tratamiento previo a la expresión fenotípica de la enfermedad. (Adaptado de Carrera et al., Ref. 43)

producen en el cerebro son una de las causas de la neurodegeneración, por lo cual la eliminación de estos agregados patogénicos se presume como un target terapéutico fundamental para luchar contra todas aquellas enfermedades degenerativas que se caracterizan por la presencia de proteínas tóxicas derivadas de cambios conformacionales. (v) Los modelos experimentales de inmunoterapia

activa y pasiva demuestran efectos esperanzadores reduciendo la carga amiloidea y la muerte neuronal a la vez que mejoran funciones cognitivas en modelos transgénicos y en otros modelos experimentales de EA⁴²⁻⁴⁸. Sin embargo, este modelo de intervención terapéutica no está libre de serios obstáculos y dificultades técnicas. Los agregados prefibrilares de $A\beta$ soluble son tóxicos en la EA y exis-

Figura 6

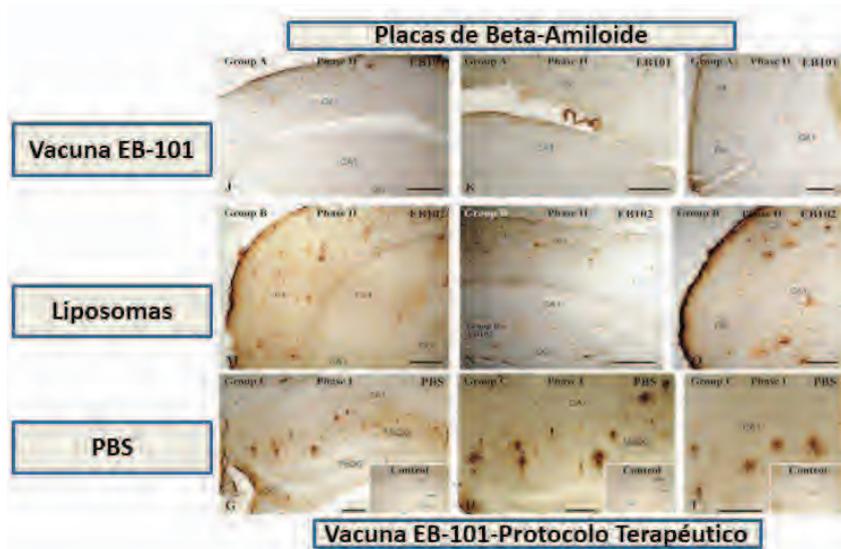


Figura 6. Vacuna EB-101. Protocolo Terapéutico. Distribución de depósitos de proteína β amiloide en el cerebro de animales transgénicos APP/PSEN1 vacunados con EB-101 (vacuna), tratados con liposomas y en transgénicos control (PBS). Tratamiento posterior a la expresión fenotípica de la enfermedad. (Adaptado de Carrera et al., Ref. 43)

Figura 7

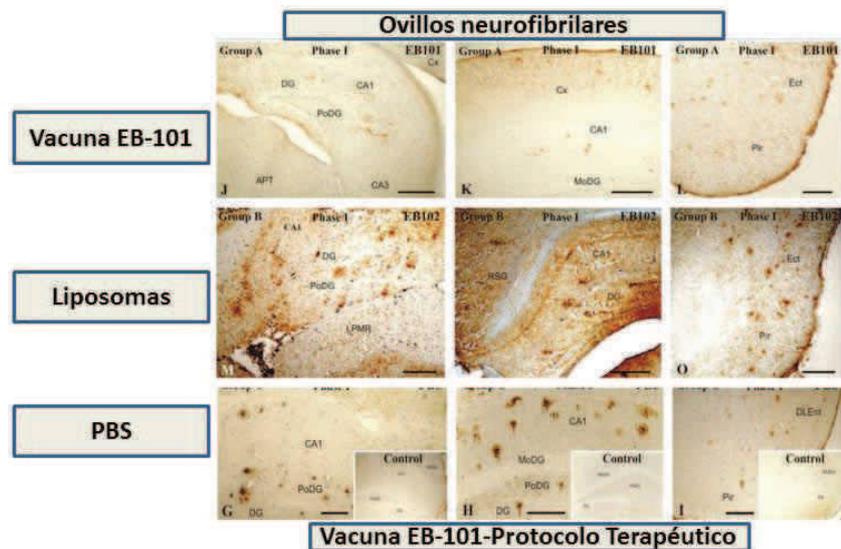


Figura 7. Vacuna EB-101. Protocolo Terapéutico. Distribución de ovillos neurofibrilares en el cerebro de animales transgénicos APP/PSEN1 vacunados con EB-101 (vacuna), tratados con liposomas y en transgénicos control (PBS). Tratamiento posterior a la expresión fenotípica de la enfermedad. (Adaptado de Carrera et al., Ref. 43)

ten múltiples agregados en el cerebro EA, representando una gran promiscuidad de targets inmunogénicos que constituyen el principal obstáculo para una inmunización eficiente. La inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales (mAbs) contra $A\beta$ han sido testados clínicamente con resultados dudosos. Los estudios más avanzados con los mAbs, Bapi-

neuzumab y Solanezumab, dirigidos a epítopos N-terminales y centrales, respectivamente, de $A\beta$, fracasaron en el objetivo de mejorar funciones cognitivas, además de reducir la carga amiloidea. La administración intravenosa de inmunoglobulinas policlonales (IVIg) que atacan diversos epítopos conformacionales podría ser útil en el futuro. Hay quien sugie-

re que sería más efectivo atacar un espectro global de agregados $A\beta$ que focalizar la inmunización en epítopos selectivos⁴⁹.

Entre los agentes en desarrollo actual, bapinezumab, solanezumab, ponezumab, CAD106 y EB101 parecen ser los más prometedores, con amplia cautela^{20, 42, 43, 50}. Solanezumab es un anticuerpo monoclonal contra $A\beta_{13-28}$, que reconoce un epítopo en el centro de la molécula del péptido amiloide y se une selectivamente a la fracción soluble de $A\beta$, con baja afinidad por formas $fA\beta$ ⁵¹. Solanezumab presenta menos efectos secundarios que bapinezumab, el cual se une de forma más potente a la $A\beta$ de las placas que a la $A\beta$ soluble⁵⁰. Existen otros anticuerpos monoclonales con propiedades diferentes a las de bapinezumab: (i) PF-04360365, se une al fragmento carboxi-terminal de $A\beta_{1-40}$; (ii) MABT5102A, se une con igual afinidad a monómeros, oligómeros y formas fibrilares de $A\beta$; (iii) GSK933776A, se une al extremo N-terminal de $A\beta$. Anticuerpos anti- $A\beta$ específicos están presentes en diversos preparados intravenosos (IVIg or IGIV) aprobados por la FDA para tratamiento de otras enfermedades neurológicas. Algunos estudios clínicos animan a creer que esta modalidad de inmunoterapia podría ser de cierta utilidad en la EA^{42, 43, 52}.

Ponezumab es un anticuerpo monoclonal anti- $A\beta$ humanizado que en infusiones de 2 horas a una dosis de 0.1-10 mg/kg es bien tolerado en pacientes con EA moderada. En estos pacientes, los niveles de $A\beta$ plasmática aumentan en paralelo con la dosis y los niveles de $A\beta$ cefalorraquídea aumentan con la dosis máxima, sugiriendo que la administración intravenosa de ponezumab altera los niveles centrales de $A\beta$ ⁵³.

El CAD106 es un fragmento N-terminal de $A\beta$ unido a una partícula vírica, sin adyuvante adicional, que evita los efectos Th1 inducidos por el adyuvante QS-21⁵⁴. Este agente terapéutico está en ensayos clínicos de fase I 2 péptidos de 6 aminoácidos (AD01, AD02), administrados con hidróxido de aluminio como adyuvante.

Estos péptidos simulan el fragmento N-terminal de Aβ y reaccionan de forma cruzada con el péptido nativo⁵⁵. En términos de eficacia dual, hasta ahora, la vacuna EB-101 es la única que ha mostrado eficacia profiláctica y terapéutica, sin aparentes efectos secundarios, libre de riesgo meningoencefálico y microhemorrágico (Fig. 5-7)^{20, 42, 43}.

Existen otras muchas vacunas en desarrollo en el momento actual (Tabla 2) cuyo nivel de eficacia y seguridad podrá ser comprobado en años venideros⁵⁶⁻⁷².

FARMACOGENÓMICA

Independientemente de las estrategias terapéuticas que se desarrollen para el tratamiento de la EA, lo que la industria farmacéutica, la comunidad científica y el médico práctico nunca deben olvidar es que la EA tiene un profundo fondo genómico y que cualquier respuesta terapéutica va a estar sometida a las reglas de la farmacogenómica. Los pacientes con demencia toman de 6 a 12 (o más) medicamentos diarios, con un claro riesgo de interacción medicamentosa. Más del 80% de los pacientes con demencia están sometidos a un abusivo consumo de psicofármacos (neurolepticos, ansiolíticos, antidepressivos); más del 20% consumen fármacos de acción cardiovascular. En un estudio reciente con 1600 fármacos aprobados por la FDA, de uso corriente, se ha analizado el efecto de estos fármacos sobre la producción de Aβ. Unos 559 de los 1600 fármacos no tenían efecto alguno sobre el procesamiento del APP y la formación de Aβ; 184 fármacos reducían los niveles de Aβ en animales transgénicos; y 241 fármacos aumentaban la producción de Aβ⁷³. Aparte de este potencial efecto neurotóxico de fármacos comunes, la co-administración de diversos medicamentos incrementa en un 60% las reacciones adversas y en un 2-10% de los casos estas complicaciones requieren hospitalización. Montastruc et al⁷⁴ evaluaron el uso inapropiado de fármacos en pacientes EA en Francia y comprobaron que más

Tabla 2. Ejemplos de inmunoterapia experimental en modelos animales de enfermedad de Alzheimer.

<p>Inmunoterapia anti-amiloidea (Aβ Immunotherapy)</p>	<p>4AB1-15 6Aβ15-T-Hc DNA (Vacunas quiméricas) AD01 AD02 AN-1792 Anticuerpos monoclonales anti-oligoméricos AV-1955 Bapineuzumab CAD106 Vacuna dual (profiláctica-terapéutica) EB-101 Gammagard Inmunización genética (Aβ DNA vaccination) ICSM-18 ICSM-35 GSK933776A Inmunoglobulinas Inmunoterapia IVIG Lu AF20513 MABT5102A MER5101 Mimovax Vacuna p(Aβ3-10)10-C3d-p28.3 Ponezumab (PF-04360365) ScFv59 ScFv-h3D6 Solanezumab Vacuna tetravalente Aβ1-15</p>
<p>Inmunoterapia anti-tauopática y otras opciones anti-tau</p>	<p>Aminotienopiridazinas Oligonucleótidos antisentido (Ablación genética Tau) Inhibidores de c-Jun N-terminal kinasa (JNKs) Harmina (alcaloide de β-carbolina) Azul de metileno NAP (Davunetida) Inhibidores de p38 MAP kinasa (CNI-1493) Inhibidores de fosfoproteinfosfatasa 2A (PP2A) Inhibidores de Tau kinasa Diaminotiazoles Tiazolidinedionas Troglitazona Pioglitazona Rosiglitazona</p>

del 46% de los pacientes franceses consumían fármacos inadecuados. Gran parte de estos problemas podrían evitarse mediante la educación formal de los médicos en el manejo de principios de farmacogenómica práctica³⁴.

La farmacogenómica es responsable del 30-90% de la variabilidad en la farmacocinética y la farmacodinámica de más del 90% de los productos farmacéuticos de uso común. Los genes que participan en la farmacogenómica de la EA pueden clasificarse en 5 categorías: (i) genes asociados a la patogenia de la EA

(APP, PSEN1, PSEN2, MAPT, PRNP, APOE y otros); (ii) genes asociados al mecanismo de acción de los fármacos (enzimas, receptores, transmisores, mensajeros); (iii) genes asociados con el metabolismo de los medicamentos (Reacciones de Fase I (CYPs) y Fase II (UGTs, NATs)); (iv) genes asociados a proteínas transportadoras (ABCs, SLCs); y (v) genes pleiotrópicos que participan en múltiples procesos metabólicos de forma promiscua (APOs, ILs, MTHFR, ACE, AGT, NOS, etc) (Tabla 3)^{3, 11, 20}.

Un importante número de trabajos realizados en los últimos 10 años

Tabla 3. Farmacogenómica de agentes anti-demencia convencionales de uso común en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Donepezilo		
Categoría	Agente anti-demencia. Inhibidor de acetilcolinesterasa.	
Mecanismo	Inhibidor reversible de acetilcolinesterasa de acción central; incrementa la concentración sináptica de acetilcolina en el sistema nervioso central.	
Genes	Patogénicos	APOE, CHAT
	Mecanísticos	CHAT, ACHE, BCHE
	Metabólicos Sustrato Inhibidor	CYP2D6 (mayor), CYP3A4 (mayor), UGTs ACHE
		ACHE, BCHE
Transportadores	ABCB1	
Galantamina		
Categoría	Agente anti-demencia. Inhibidor de acetilcolinesterasa.	
Mecanismo	Inhibición competitiva y reversible de acetilcolinesterasa que induce un incremento de la concentración de acetilcolina en la hendidura intersináptica; modulador de receptores nicotínicos de acetilcolina; incrementa los niveles de glutamato y serotonina.	
Genes	Patogénicos	APOE, APP
	Mecanísticos	ACHE, BCHE, CHRNA4, CHRNA7, CHRN2
	Metabólicos Sustrato Inhibidor	CYP2D6 (mayor), CYP3A4 (mayor), UGT1A1
		ACHE, BCHE
Memantina		
Categoría	Agente anti-demencia. Antagonista parcial del receptor NMDA (N-Metil-D-Aspartato)	
Mecanismo	Se une al canal catiónico de los receptores NMDA; actúa bloqueando las acciones del glutamato mediadas en parte por los receptores NMDA; es también antagonista de GRIN2A, GRIN2B, GRIN3A, HTR3A, CHRFAM7A	
Genes	Patogénicos	APOE, PSEN1, MAPT
	Mecanísticos	GRIN2A, GRIN2B, GRIN3A, HTR3A, CHRFAM7A, FOS, HOMER1, DLGAP1
	Metabólicos Inhibidor	CYP1A2 (leve), CYP2A6 (leve), CYP2B6 (fuerte), CYP2C9 (leve), CYP2C19 (leve), CYP2D6 (fuerte), CYP2E1 (leve), CYP3A4 (leve), NR112
		Transportadores
	Pleiotrópicos	APOE, MAPT, MT-TK, PSEN1
Rivastigmina		
Categoría	Agente anti-demencia. Inhibidor de acetilcolinesterasa.	
Mecanismo	Aumenta la concentración de acetilcolina en el sistema nervioso mediante una inhibición reversible de la hidrólisis de acetilcolina por el enzima acetilcolinesterasa.	
Genes	Patogénicos	APOE, APP, CHAT
	Mecanísticos	ACHE, BCHE, CHAT, CHRNA4, CHRN2
	Metabólicos Inhibidor	ACHE, BCHE
		Pleiotrópicos

Fuente de Datos: R. Cacabelos (Ed.). World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics (Ref. 34).

ADH1A: Alcohol dehydrogenase 1A (class I), alpha polypeptide; AADAC: Arylacetylamide deacetylase; AANAT: aralkylamine N-acetyltransferase; ACSL1: Acyl-CoA synthetase long-chain family member 1; ACSL3: Acyl-CoA synthetase long-chain family member 3; ACSL4: Acyl-CoA synthetase long-chain family member 4; ACSM1: Acyl-CoA synthetase medium-chain family member 1; ACSM2B: Acyl-CoA synthetase medium-chain family member 2B; ACSM3: Acyl-CoA synthetase medium-chain family, member 3; ADH1B: Alcohol dehydrogenase 1B (class I), beta polypeptide; ADH1C: Alcohol dehydrogenase 1C (class I), gamma polypeptide; ADH4: Alcohol dehydrogenase 4 (class II), pi polypeptide; ADH5: Alcohol dehydrogenase 5 (class III), chi polypeptide; ADH6: Alcohol dehydrogenase 6 (class V); ADH7: Alcohol dehydrogenase 7 (class IV), mu or sigma polypeptide; ADHFE1: Alcohol dehydrogenase, iron containing, 1; AGXT: Alanine-glyoxylate aminotransferase; AKR1A1: Aldo-keto reductase family 1, member A1 (aldehyde reductase); AKR1B1: Aldo-keto reductase family 1, member B1 (aldose reductase); AKR1C1: Aldo-keto reductase family 1, member C1; AKR1D1: Aldo-keto reductase family 1, member D1; ALDH1A1: Aldehyde dehydrogenase 1 family, member A1; ALDH1A2: Aldehyde dehydrogenase family 1, subfamily A2; ALDH1A3: Aldehyde dehydrogenase family 1, subfamily A3; ALDH1B1: Aldehyde dehydrogenase 1 family, member B1; ALDH2: Aldehyde dehydrogenase 2 family (mitochondrial); ALDH3A1: Aldehyde dehydrogenase 3 family, member A1; ALDH3A2: Aldehyde dehydrogenase 3 family, member A2; ALDH3B1: Aldehyde dehydrogenase 3 family, member B1; ALDH3B2: Aldehyde dehydrogenase 3 family, member B2; ALDH4A1: Aldehyde dehydrogenase 4 family, member A1; ALDH5A1: Aldehyde dehydrogenase 5 family, member A1; ALDH6A1: Aldehyde dehydrogenase 6 family, member A1; ALDH7A1: Aldehyde dehydrogenase

Tacrina			
Categoría	Agente anti-demencia. Inhibidor de acetilcolinesterasa. Retirado del mercado por hepatotoxicidad.		
Mecanismo	Aumenta la concentración de acetilcolina en la corteza cerebral al reducir su degradación enzimática por acción de la acetilcolinesterasa.		
Genes	Patogénicos	APOE	
	Mecanísticos	ACHE, BCHE, CHRNA4, CHRN2	
	Metabólicos Sustrato Inhibidor	CYP1A2 (mayor), CYP2D6 (menor), CYP3A4 (mayor)	
		ACHE, BCHE, CYP1A2 (leve)	
	Transportadores	SCN1A	
	Pleiotrópicos	APOE, MTHFR, CES1, LEPR, GSTM1, GSTT1	

7 family, member A1; ALDH8A1: Aldehyde dehydrogenase 8 family, member A1; ALDH9A1: Aldehyde dehydrogenase 9 family, member A1; AOX1: Aldehyde oxidase 1; AS3MT: Arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase; ASMT: Acetylserotonin O-methyltransferase; BAAT: Bile acid CoA: amino acid N-acyltransferase (glycine N-choloyltransferase); CBR1: Carbonyl reductase 1; CBR3: Carbonyl reductase 3; CBR4: Carbonyl reductase 4; CCBL1: Cysteine conjugate-beta lyase, cytoplasmic; CDA: Cytidine deaminase; CEL: Carboxyl ester lipase; CES1: Carboxylesterase 1; CES1P1: Carboxylesterase 1 pseudogene 1; CES2: Carboxylesterase 2; CES3: Carboxylesterase 3; CES5A: Carboxylesterase 5A; CHST1: Carbohydrate (keratan sulfate Gal-6) sulfotransferase 1; CHST2: Carbohydrate (N-acetylglucosamine-6-O) sulfotransferase 2; CHST3: Carbohydrate (chondroitin 6) sulfotransferase 3; CHST4: Carbohydrate (N-acetylglucosamine 6-O) sulfotransferase 4; CHST5: Carbohydrate (N-acetylglucosamine 6-O) sulfotransferase 5; CHST6: Carbohydrate (N-acetylglucosamine 6-O) sulfotransferase 6; CHST7: Carbohydrate (N-acetylglucosamine 6-O) sulfotransferase 7; CHST8: Carbohydrate (N-acetylgalactosamine 4-O) sulfotransferase 8; CHST9: Carbohydrate (N-acetylgalactosamine 4-O) sulfotransferase 9; CHST10: Carbohydrate sulfotransferase 10; CHST11: Carbohydrate (chondroitin 4) sulfotransferase 11; CHST12: Carbohydrate (chondroitin 4) sulfotransferase 12; CHST13: Carbohydrate (chondroitin 4) sulfotransferase 13; COMT: Catechol-O-methyltransferase; CYB5R3: Cytochrome b5 reductase 3; CYP1A1: Cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1; CYP1A2: Cytochrome P450, family 1,

subfamily A, polypeptide 2; CYP1B1: Cytochrome P450, family 1, subfamily B, polypeptide 1; CYP2A6: Cytochrome P450, family 2, subfamily A, polypeptide 6; CYP2A7: Cytochrome P450, family 2, subfamily A, polypeptide 7; CYP2A13: Cytochrome P450, family 2, subfamily A, polypeptide 13; CYP2B6: Cytochrome P450, family 2, subfamily B, polypeptide 6; CYP2C8: Cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 8; CYP2C9: Cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9; CYP2C18: Cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 18; CYP2C19: Cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19; CYP2D6: Cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6; CYP2D7P1: Cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 7 pseudogene 1; CYP2E1: Cytochrome P450, family 2, subfamily E, polypeptide 1; CYP2F1: Cytochrome P450, family 2, subfamily F, polypeptide 1; CYP2J2: Cytochrome P450, family 2, subfamily J, polypeptide 2; CYP2R1: Cytochrome P450, family 2, subfamily R, polypeptide 1; CYP2S1: Cytochrome P450, family 2, subfamily S, polypeptide 1; CYP2W1: Cytochrome P450, family 2, subfamily W, polypeptide 1; CYP3A4: Cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4; CYP3A5: Cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 5; CYP3A7: Cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 7; CYP3A43: Cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 43; CYP4A11: Cytochrome P450, family 4, subfamily A, polypeptide 11; CYP4A22: Cytochrome P450, family 4, subfamily A, polypeptide 22; CYP4B1: Cytochrome P450, family 4, subfamily B, polypeptide 1; CYP4F2: Cytochrome P450, family 4, subfa-

family F, polypeptide 2; CYP4F3: Cytochrome P450, family 4, subfamily F, polypeptide 3; CYP4F8: Cytochrome P450, family 4, subfamily F, polypeptide 8; CYP4F11: Cytochrome P450, family 4, subfamily F, polypeptide 11; CYP4F12: Cytochrome P450, family 4, subfamily F, polypeptide 12; CYP4Z1: Cytochrome P450, family 4, subfamily Z, polypeptide 1; CYP7A1: Cytochrome P450, family 7, subfamily A, polypeptide 1; CYP7B1: Cytochrome P450, family 7, subfamily B, polypeptide 1; CYP8B1: Cytochrome P450, family 8, subfamily B, polypeptide 1; CYP11A1: Cytochrome P450, family 11, subfamily A, polypeptide 1; CYP11B1: Cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 1; CYP11B2: Cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 2; CYP17A1: Cytochrome P450, family 17, subfamily A, polypeptide 1; CYP19A1: Cytochrome P450, family 19, subfamily A, polypeptide 1; CYP20A1: Cytochrome P450, family 20, subfamily A, polypeptide 1; CYP21A2: Cytochrome P450, family 21, subfamily A, polypeptide 2; CYP24A1: Cytochrome P450, family 24, subfamily A, polypeptide 1; CYP26A1: Cytochrome P450, family 26, subfamily A, polypeptide 1; CYP26B1: Cytochrome P450, family 26, subfamily B, polypeptide 1; CYP26C1: Cytochrome P450, family 26, subfamily C, polypeptide 1; CYP27A1: Cytochrome P450, family 27, subfamily A, polypeptide 1; CYP27B1: Cytochrome P450, family 27, subfamily B, polypeptide 1; CYP39A1: Cytochrome P450, family 39, subfamily A, polypeptide 1; CYP46A1: Cytochrome P450, family 46, subfamily A, polypeptide 1; CYP51A1: Cytochrome P450, family 51, subfamily A, polypeptide 1; DDOST: Dolichyl-diphosphooligosaccharide--protein glycosyltransferase subunit (non-catalytic); DHRS1: Dehydrogenase/reductase (SDR family) member 1; DHRS2: Dehydrogenase/reductase (SDR family) member 2; DHRS3: Dehydrogenase/reductase (SDR family) member 3; DHRS4: Dehydrogenase/reductase (SDR family) member 4; DHRS7: Dehydrogenase/reductase (SDR family) member 7; DHRS9: Dehydrogenase/reductase (SDR family) member 9; DHRS12: Dehydrogenase/reductase (SDR family) member 12; DHRS13: Dehydrogenase/reductase (SDR family) member 13; DHRSX: Dehydrogenase/reductase (SDR family) X-linked; DLGAP1: discs, large (Drosophila) homolog-associated protein 1; DPEP1: Dipeptidase 1 (renal); DPYD: Dihydropyrimidine dehydrogenase; EPHX1: Epoxide hydrolase 1, microsomal (xenobiotic); EPHX2: Epoxide hydrolase 2, microsomal (xenobiotic); ESD:

Esterase D; FMO1: Flavin containing monooxygenase 1; FMO2: Flavin containing monooxygenase 2; FMO3: Flavin containing monooxygenase 3; FMO4: Flavin containing monooxygenase 4; FMO5: Flavin containing monooxygenase 5; FMO6P: Flavin containing monooxygenase 6 pseudogene; FOS: FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog; GAL3ST1: Galactose-3-O-sulfotransferase 1; GAMT: Guanidinoacetate N-methyltransferase; GLRX: Glutaredoxin (thioltransferase); GLYAT: Glycine-N-acyltransferase; GNMT: Glycine N-methyltransferase; GPX1: Glutathione peroxidase 1; GPX2: Glutathione peroxidase 2 (gastrointestinal); GPX3: Glutathione peroxidase 3 (plasma); GPX4: Glutathione peroxidase 4; GPX5: Glutathione peroxidase 5; GPX6: Glutathione peroxidase 6 (olfactory); GPX7: Glutathione peroxidase 7; GSR: Glutathione reductase; GSTA1: Glutathione S-transferase alpha 1; GSTA2: Glutathione S-transferase alpha 2; GSTA3: Glutathione S-transferase alpha 3; GSTA4: Glutathione S-transferase alpha 4; GSTA5: Glutathione S-transferase alpha 5; GSTCD: Glutathione S-transferase, C-terminal domain containing; GSTK1: Glutathione S-transferase kappa 1; GSTM1: Glutathione S-transferase mu 1; GSTM2: Glutathione S-transferase mu 2 (muscle); GSTM3: Glutathione S-transferase mu 3 (brain); GSTM4: Glutathione S-transferase mu 4; GSTM5: Glutathione S-transferase mu 5; GSTO1: Glutathione S-transferase omega 1; GSTO2: Glutathione S-transferase omega 2; GSTP1: Glutathione S-transferase pi 1; GSTT1: Glutathione S-transferase theta 1; GSTT2: Glutathione S-transferase theta 2; GSTZ1: Glutathione S-transferase zeta 1; GZMA: Granzyme A (granzyme 1, cytotoxic T-lymphocyte-associated serine esterase 3; GZMB: Granzyme B (granzyme 2, cytotoxic T-lymphocyte-associated serine esterase 1); HNMT: Histamine N-methyltransferase; HOMER1: homer homolog 1 (*Drosophila*); HSD11B1: Hydroxysteroid (11-beta) dehydrogenase 1; HS-

D17B10: Hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 10; HSD17B11: Hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 11; HSD17B14: Hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 14; INMT: Indolethylamine N-methyltransferase; MAOA: Monoamine oxidase A; MAOB: monoamine oxidase B; METAP1: Methionyl aminopeptidase 1; MGST1: Microsomal glutathione S-transferase 1; MGST2: Microsomal glutathione S-transferase 1; MGST3: Microsomal glutathione S-transferase 3; NAA20: N(alpha)-acetyltransferase 20, NatB catalytic subunit; NAT1: N-acetyltransferase 1 (arylamine N-acetyltransferase); NAT2: N-acetyltransferase 2 (arylamine N-acetyltransferase); NNMT: Nicotinamide N-methyltransferase; NQO1: NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1; NQO2: NAD(P)H dehydrogenase, quinone 2; NR1I2: nuclear receptor subfamily 1, group I, member 2; PNMT: Phenylethanolamine N-methyltransferase; PON1: Paraoxonase 1; PON2: Paraoxonase 2; PON3: Paraoxonase 3; POR: P450 (cytochrome) oxidoreductase; PTGES: Prostaglandin E synthase; PTGS1: Prostaglandin-endoperoxide synthase 1 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase); PTGS2: Prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase); SAT1: Spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1; SMOX: Spermine oxidase; SOD1: Superoxide dismutase 1, soluble; SOD2: Superoxide dismutase 2, mitochondrial; SULT1A1: Sulfotransferase family, cytosolic, 1A, phenol-preferring, member 1; SULT1A2: Sulfotransferase family, cytosolic, 1A, phenol-preferring, member 2; SULT1A3: Sulfotransferase family, cytosolic, 1A, phenol-preferring, member 3; SULT1B1: Sulfotransferase family, cytosolic, 1B, member 1; SULT1C1: Sulfotransferase family, cytosolic, 1C, member 1; SULT1C2: Sulfotransferase family, cytosolic, 1C, member 2; SULT1C3: Sulfotransferase family, cytosolic, 1C, member 3; SULT1C4: Sulfotransferase family, cytosolic, 1C, member 4; SUL-

T1E1: Sulfotransferase family 1E, estrogen-preferring, member 1; SULT2A1: Sulfotransferase family, cytosolic, 2A, dehydroepiandrosterone (DHEA)-preferring, member 1; SULT2B1: Sulfotransferase family, cytosolic, 2B, member 1; SULT4A1: Sulfotransferase family 4A, member 1; SULT6B1: sulfotransferase family, cytosolic, 6B, member 1; TBXAS1: Thromboxane A synthase 1 (platelet); TPMT: Thiopurine S-methyltransferase; TST: Thiopurine S-methyltransferase; UCHL1: Ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1 (ubiquitin thiolesterase); UCHL3: Ubiquitin carboxyl-terminal esterase L3 (ubiquitin thiolesterase); UGT1A1: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1; UGT1A3: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A3; UGT1A4: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A4; UGT1A5: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A5; UGT1A6: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A6; UGT1A7: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A7; UGT1A8: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A8; UGT1A9: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A9; UGT1A10: UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A10; UGT2A1: UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide A1, complex locus; UGT2A3: UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide A3; UGT2B10: UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B10; UGT2B11: UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B11; UGT2B15: UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B15; UGT2B17: UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B17; UGT2B28: UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B28; UGT2B4: UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B4; UGT2B7: UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B7; UGT3A1: UDP glycosyltransferase 3 family, polypeptide A1; UGT8: UDP glycosyltransferase 8; XDH: Xanthine dehydrogenase.

demuestran que la respuesta farmacológica de los pacientes con EA es genotipo-especifica^{3, 4, 7, 10-20, 75, 76}. Por poner solo unos ejemplos destacados, parece evidente que la respuesta farmacológica, en términos de seguridad y eficacia, en pacientes con EA depende poderosamente del genotipo APOE y del perfil metabolizador de cada paciente (metabolizadores normales, EMs; metabolizadores

intermedios, IMs; metabolizadores pobres, PMs; y metabolizadores ultra-rápidos, UMs)^{3, 4, 7, 10-20}. En términos generales, los peores respondedores a tratamientos convencionales (Tabla 3) y tratamientos multifactoriales son los pacientes portadores del APOE-4 (un 30-40% de la población) y los metabolizadores pobres (PMs)(6-10%) y metabolizadores ultra-rápidos (UMs) del CYP2D6

(5-9%)^{4, 36,37}. Los 3 genes CYP más importantes en el metabolismo hepático de medicamentos son el CYP2D6, el CYP2C19 y el CYP2C9. Estos 3 genes codifican las enzimas responsables del metabolismo de más de un 60% de medicamentos comunes. En la población española, solo un 24% de la población es normometabolizadora para estas 3 enzimas debido a la presencia de

variantes polimórficas que generan enzimas defectuosas responsables del fenotipo EM, IM, PM y UM; en consecuencia, un 76% de la población que consume fármacos por ensayo y error, sin conocimiento específico de su perfil farmacogenético, está expuesto a efectos adversos y/o ineficacia terapéutica ²⁰.

Las vacunas y cualquier método de inmunoterapia no están exentos de la influencia de múltiples factores farmacogenómicos que deben ser tenidos en cuenta a la hora de diseñar nuevas vacunas y, sobre todo, en el momento de iniciar ensayos clínicos con pacientes.

La implementación de nuevos protocolos de farmacogenómica (i) permitiría una reducción del gasto en el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos de alrededor del 40%, porque evitaría que un amplio número de productos entrasen en fases de desarrollo innecesarias por sus propiedades inadecuadas para el objetivo o target terapéutico deseado; (ii) evitaría que muchos fármacos útiles fuesen retirados del mercado no por su toxicidad intrínseca sino por haber sido administrados a pacientes inadecuados; y (iii) reduciría el gasto farmacéutico en nuestro país en un 30%, al menos, por uso inapropiado de fármacos ^{3, 4, 7, 11, 20}.

REFERENCIAS

- Suehs B.T., Davis C.D., Alvir J. et al. The clinical and economic burden of newly diagnosed Alzheimer's disease in a medicare advantage population. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2013; 28, 384-392.
- National Center for Health Statistics (NCHS) home page. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/>
- Cacabelos R. Alzheimer's disease 2011: where are we heading?. *Gen-T* 2011; 8, 54-86.
- Cacabelos R. Molecular pathology and pharmacogenomics in Alzheimer's disease: Polygenic-related effects of multifactorial treatments on cognition, anxiety and depression. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2005; 29 (Suppl A), 1-91.
- Herrmann N., Tam D.Y., Balshaw R. et al. The relation between disease severity and cost of caring for patients with Alzheimer disease in Canada. *Can J Psychiatry* 2010; 55, 768-75.
- Wimo A., Jönsson L., Gustavsson A. et al. The economic impact of dementia in Europe in 2008-cost estimates from the Eurocode project. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26, 825-832.
- Cacabelos R. The path to personalized medicine in mental disorders. In: Ritsner MS (ed) *The handbook of neuropsychiatric biomarkers, endophenotypes and genes*, vol. 4. Springer Netherlands, 2011, pp. 3-63.
- Kamble P., Chen H., Sherer J.T. et al. Use of antipsychotics among elderly nursing home residents with dementia in the US: An analysis of National Survey Data. *Drugs Aging* 2009; 26, 483-492.
- Liperoti R., Onder G., Landi F. et al. All-cause mortality associated with atypical and conventional antipsychotics among nursing home residents with dementia: A retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70, 1340-1347.
- Cacabelos R. Pharmacogenomics and therapeutic strategies for dementia. *Expert Rev Mol Diagn* 2009; 9, 567-611.
- Cacabelos R. Pharmacogenomics of central nervous system (CNS) drugs. *Drug Dev Res* 2012; 73, 461-476.
- Cacabelos R., Takeda M. Pharmacogenomics, nutrigenomics and future therapeutics in Alzheimer's disease. *Drugs Future* 2006; 31(Suppl B), 5-146.
- Cacabelos R. The application of functional genomics to Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics* 2003; 4, 597-621.
- Cacabelos R. Pharmacogenomics in Alzheimer's disease. *Methods Mol Biol* 2008; 448, 213-357.
- Cacabelos R., Martínez-Bouza R. Genomics and pharmacogenomics of dementia. *CNS Neurosci Ther* 2011; 17, 566-576.
- Cacabelos R. Pharmacogenomics and therapeutic prospects in Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6, 1967-1987.
- Cacabelos R. Pharmacogenomics and therapeutic prospects in dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258(Suppl 1), 28-47.
- Cacabelos R. Pharmacogenetic basis for therapeutic optimization in Alzheimer's disease. *Mol Diagn Ther* 2007; 11, 385-405.
- Cacabelos R. Pharmacogenomics, nutrigenomics and therapeutic optimization in Alzheimer's disease. *Aging Health* 2005; 1, 303-48.
- Cacabelos R, Cacabelos P, Torrellas C, Corzo L, Tellado I, Carril JC. Pharmacogenomics of Alzheimer's disease: Novel therapeutic strategies for drug development. *Meth Mol Biol* 2014 (in press).
- Cacabelos R., Fernández-Novoa L., Lombardi V. et al. Molecular genetics of Alzheimer's disease and aging. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2005; 27(Suppl A), 1-573.
- Bertram L., McQueen M.B., Mullin K. et al. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: The Alzheimer Gene database. *Nat Genet* 2007; 39, 17-23.
- Hardy J., Selkoe D.J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297, 353-356.
- Hooli B.V., Kovacs-Vajna Z.M., Mullin K. et al. Rare autosomal copy number variations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2013; doi: 10.1038/mp.2013.77.
- Zou F., Belbin O., Carrasquillo M.M. et al. Linking protective GAB2 variants, increased cortical GAB2 expression and decreased Alzheimer's disease pathology. *PLoS One* 2013; 8, e64802. doi: 10.1371/journal.pone.0064802.
- Wang Y.L., Tan M.S., Yu J.T. et al. Toll-like receptor 9 promoter polymorphism is associated with decreased risk of Alzheimer's disease in Han Chinese. *J Neuroinflammation* 2013; 10, 101.
- Li H.L., Lu S.J., Sun Y.M. et al. The LRRK2 R1628P variant plays a protective role in Han Chinese population with Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther* 2013; 19, 207-215.
- Takeda M., Martínez R., Kudo T. et al. Apolipoprotein E and central nervous system disorders: Reviews of clinical findings. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 64, 592-607.
- Phillips N.R., Simpkins J.W., Roby R.K. Mitochondrial DNA deletions in Alzheimer's brains: A review. *Alzheimers Dement* 2013; doi: 10.1016/j.jalz.2013.04.508.
- Lagouge M., Larsson N.G. The role of mitochondrial DNA mutations and free radicals in disease and ageing. *J Intern Med* 2013; 273, 529-543.
- Pan X.D., Zhu Y.G., Lin N. et al. Microglial phagocytosis induced by fibrillar beta-amyloid is attenuated by oligomeric beta-amyloid: Implications for Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 2011; 6, 45. doi: 10.1186/1750-1326-6-45.
- Hutchison E.R., Kawamoto E.M., Taub D.D. et al. Evidence for miR-181 involvement in neuroinflammatory responses of astrocytes. *Glia* 2013; 61, 1018-1028.
- Diniz B.S., Teixeira A.L., Ojopi E.B. et al. Higher serum sTNFR1 level predicts conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010; 22, 1305-1311.
- Cacabelos R (Ed). *World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics*. EuroEspes Publishing, Corunna, 2012.
- Cacabelos R., Fernández-Novoa L., Martínez-Bouza R. et al. Future trends in the pharmacogenomics of brain disorders and dementia: Influence of APOE and CYP2D6 variants. *Pharmaceuticals* 2010; 3, 3040-3100.
- Cacabelos R. Donepezil in Alzheimer's disease: From conventional trials to pharmacogenetics. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007; 3, 303-333.

37. Cacabelos R., Llovo R., Fraile C. et al. Pharmacogenetic aspects of therapy with cholinesterase inhibitors: The role of CYP2D6 in Alzheimer's disease pharmacogenetics. *Curr Alzheimer Res* 2007; 4, 479-500.
38. Wisniewski T., Konietzko U. Amyloid-beta immunisation for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2008; 7, 805-811.
39. Singh S., Kushwah A.S., Singh R. et al. Current therapeutic strategy in Alzheimer's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16, 1651-1664.
40. Grill J.D., Cummings J.L. Current therapeutic targets for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 2010; 10, 711-728.
41. Tabira T. Immunization therapy for Alzheimer disease: A comprehensive review of active immunization strategies. *Tohoku J Exp Med* 2010; 220, 95-106.
42. Carrera I., Cacabelos R. Novel immunotherapeutic procedures for prevention of Alzheimer's disease. *Drug Des* 2013; 2, 107. doi:10.4172/2169-0138.1000107.
43. Carrera I., Etcheverría I., Fernández-Novoa L. et al. Vaccine development to treat Alzheimer's disease Neuropathology in APP/PS1 Transgenic Mice. *Int J Alzheimers Dis* 2012, 376138. doi: 10.1155/2012/376138.
44. Galimberti D., Ghezzi L., Scarpini E. Immunotherapy against amyloid pathology in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2012; doi: 10.1016/j.jns.2012.12.013.
45. Farlow M.R., Brosch J.R. Immunotherapy for Alzheimer's disease. *Neurol Clin* 2013; 31, 869-878.
46. Schenk D., Barbour R., Dunn W. et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400, 173-177.
47. Janus C., Pearson J., McLaurin J. et al. A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408, 979-982.
48. Bacskai B.J., Kajdasz S.T., Christie R.H. et al. Imaging of amyloid-beta deposits in brains of living mice permits direct observation of clearance of plaques with immunotherapy. *Nat Med* 2001; 7, 369-372.
49. Moreth J., Mavoungou C., Schindowski K. Passive anti-amyloid immunotherapy in Alzheimer's disease: What are the most promising targets?. *Immun Ageing* 2013; 10, 18.
50. Panza F., Frisardi V., Imbimbo B.P. et al. Bapineuzumab: Anti- β -amyloid monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease. *Immunotherapy* 2010; 2, 767-782.
51. Imbimbo B.P., Ottonello S., Frisardi V. et al. Solanezumab for the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8, 135-149.
52. Magga J., Puli L., Pihlaja R. et al. Human intravenous immunoglobulin provides protection against A β toxicity by multiple mechanisms in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2010; 7, 90.
53. Landen J.W., Zhao Q., Cohen S. et al. Safety and pharmacology of a single intravenous dose of ponezumab in subjects with mild-to-moderate Alzheimer disease: A phase I, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-escalation study. *Clin Neuropharmacol* 2013; 36, 14-23.
54. Kingwell K. Alzheimer disease: Amyloid- β immunotherapy CAD106 passes first safety test in patients with Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2012; 8, 414.
55. Delrieu J., Ousset P.J., Caillaud C. et al. Clinical trials in Alzheimer's disease: Immunotherapy approaches. *J Neurochem* 2012; 1(120 Suppl), 186-193.
56. Qu B.X., Xiang Q., Li L. et al. Abeta42 gene vaccine prevents Abeta42 deposition in brain of double transgenic mice. *J Neurol Sci* 2007; 260, 204-213.
57. Wiessner C., Wiederhold K.H., Tissot A.C., et al. The second-generation active A β immunotherapy CAD106 reduces amyloid accumulation in APP transgenic mice while minimizing potential side effects. *J Neurosci* 2011; 31, 9323-9331.
58. Nojima J., Maeda A., Aoki S. et al. Effect of rice-expressed amyloid β in the Tg2576 Alzheimer's disease transgenic mouse model. *Vaccine* 2011; 29, 6252-6258.
59. Kou J., Kim H., Pattanayak A. et al. Anti-Amyloid- β single-chain antibody brain delivery via AAV reduces amyloid load but may increase cerebral hemorrhages in an Alzheimer's disease mouse model. *J Alzheimers Dis* 2011; 27, 23-38.
60. Freir D.B., Nicoll A.J., Klyubin I. et al. Interaction between prion protein and toxic amyloid β assemblies can be therapeutically targeted at multiple sites. *Nat Commun* 2011; 2, 336.
61. Lambracht-Washington D., Rosenberg R.N. Active DNA A β 42 vaccination as immunotherapy for Alzheimer disease. *Transl Neurosci* 2012; 3, 307-313.
62. Cribbs D.H. Abeta DNA vaccination for Alzheimer's disease: Focus on disease prevention. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9, 207-216.
63. Yu Y.Z., Wang S., Bai J.Y. et al. Effective DNA epitope chimeric vaccines for Alzheimer's disease using a toxin-derived carrier protein as a molecular adjuvant. *Clin Immunol* 2013; 149, 11-24.
64. Giménez-Llort L., Rivera-Hernández G., Marin-Argany M. et al. Early intervention in the 3xTg-AD mice with an amyloid β -antibody fragment ameliorates first hallmarks of Alzheimer disease. *MAbs* 2013; 5. doi: 10.4161/mabs.25424.
65. Gong B., Pan Y., Zhao W. et al. IVIG immunotherapy protects against synaptic dysfunction in Alzheimer's disease through complement anaphylatoxin C5a-mediated AMPA-CREB-C/EBP signaling pathway. *Mol Immunol* 2013; 56, 619-629.
66. Evans C.F., Davtyan H., Petrushina I. et al. Epitope-based DNA vaccine for Alzheimer's disease: Translational study in macaques. *Alzheimers Dement* 2013; doi: 10.1016/j.jalz.2013.04.505.
67. Guo W., Sha S., Xing X. et al. Reduction of cerebral A β burden and improvement in cognitive function in Tg-APPswe/PSEN1dE9 mice following vaccination with a multivalent A β 3-10 DNA vaccine. *Neurosci Lett* 2013; 549, 109-115.
68. Sudduth T.L., Greenstein A., Wilcock D.M. Intracranial injection of Gammagard, a human IVIg, modulates the inflammatory response of the brain and lowers A β in APP/PS1 mice along a different time course than anti-A β antibodies. *J Neurosci* 2013; 33, 9684-9692.
69. Guan X., Yang J., Gu H. et al. Immunotherapeutic efficiency of a tetravalent A β 1-15 vaccine in APP/PS1 transgenic mice as mouse model for Alzheimer's disease. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9.
70. Rasool S., Martinez-Coria H., Wu J.W. et al. Systemic vaccination with anti-oligomeric monoclonal antibodies improves cognitive function by reducing A β deposition and tau pathology in 3xTg-AD mice. *J Neurochem* 2013; 126, 473-482.
71. Liu B., Frost J.L., Sun J. et al. MER5101, a novel A β 1-15:DT conjugate vaccine, generates a robust anti-A β antibody response and attenuates A β pathology and cognitive deficits in APPswe/PS1 Δ E9 transgenic mice. *J Neurosci* 2013; 33, 7027-7037.
72. Davtyan H., Ghochikyan A., Petrushina I. et al. Immunogenicity, efficacy, safety, and mechanism of action of epitope vaccine (Lu AF20513) for Alzheimer's disease: Prelude to a clinical trial. *J Neurosci* 2013; 33, 4923-4934.
73. Wang J., Zhao Z., Lin E. et al. Unintended effects of cardiovascular drugs on the pathogenesis of Alzheimer's disease. *PLoS One* 2013; 8, e65232. doi: 10.1371/journal.pone.0065232.
74. Montastruc F., Gardette V., Cantet C. et al. Potentially inappropriate medication use among patients with Alzheimer disease in the REAL.FR cohort: be aware of atropinic and benzodiazepine drugs! *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69, 1589-1597.
75. Roses A.D. The medical and economic roles of pipeline pharmacogenetics: Alzheimer's disease as a model of efficacy and HLA-B(*5701) as a model of safety. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34, 6-17.
76. Roses A.D., Saunders A.M., Huang Y. et al. Complex disease-associated pharmacogenetics: Drug efficacy, drug safety, and confirmation of a pathogenic hypothesis (Alzheimer's disease). *Pharmacogenomics J* 2007; 7, 10-28.

COMUNICACIONES

VALOR PREDICTIVO DEL CORAZÓN IZQUIERDO PARA el diagnóstico etiológico de LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Víctor González Doce ¹. Josefa Jiménez Arjona ². Juan Carlos Anglada Pintado ².
¹ Servicio de Medicina Interna. Hospital General Santa María del Puerto. ² Unidad de Medicina Interna. Hospital General de Jerez de la Frontera.

Introducción: El grupo más prevalente de la hipertensión pulmonar (HTP) es el de cardiopatía de cavidades izquierdas. Su alta prevalencia, unido a los altos costos del estudio etiológico, obliga a realizar un cribado inicial para decidir qué pacientes se beneficiarán de iniciar el protocolo de estudio y cuales catalogar directamente dentro del grupo 2.

Los pacientes estudiados en la Consulta de HTP ya han sido previamente cribados, lo que confiere mayor interés a los resultados obtenidos, por tratarse de aquéllos con dudas razonables sobre su etiología.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes derivados a la consulta de HTP para estudio etiológico.

Se han comparado parámetros clínicos (clase funcional [CF], hipertensión arterial [HTA], fibrilación auricular [FA] y ecocardiográficos (dilatación de aurícula izquierda [DAI], hipertrofia de ventrículo izquierdo [HVI] y fracción de eyección de ventrículo izquierdo [FEVI]) de los pacientes de los grupos 1 y 4 con los del grupo 2.

Los datos han sido extraídos de la base de datos de la consulta de HTP del Hospital General de Jerez de la Frontera.

Resultados: Se pudieron recabar los datos necesarios de 8 pacientes de grupos 1 y 4, y de 11 del grupo 2. En el primero, el 100% tenía realizado cateterismo derecho, mientras que el segundo, se había realizado en el 82%. Los pacientes sin cateterismo fueron catalogados como grupo 2 por la presencia de valvulopatía severa.

La relación de grupos y CF fue la siguiente: Grupos 1 y 4 (CF I 12,5%; CF II 25%; CF III 62,5%; CF IV 0%); Grupo 2 (CF I 9,1%; CF II 36,4%; CF III 54,5%; CF IV 0%).

La relación de grupos y cardiopatía fue la siguiente: Grupos 1 y 4 (HTA 62%; FA 0%; DAI 14%; HVI 14%; FEVI<55% 17%); grupo 2 (HTA 91%; FA 64%; DAI 71%; HVI 83%; FEVI<55% 55%).

Conclusiones: La presencia de cardiopatía estructural (HVI, DAI y FEVI<55%), y

Figura 1. Cateterismo derecho.

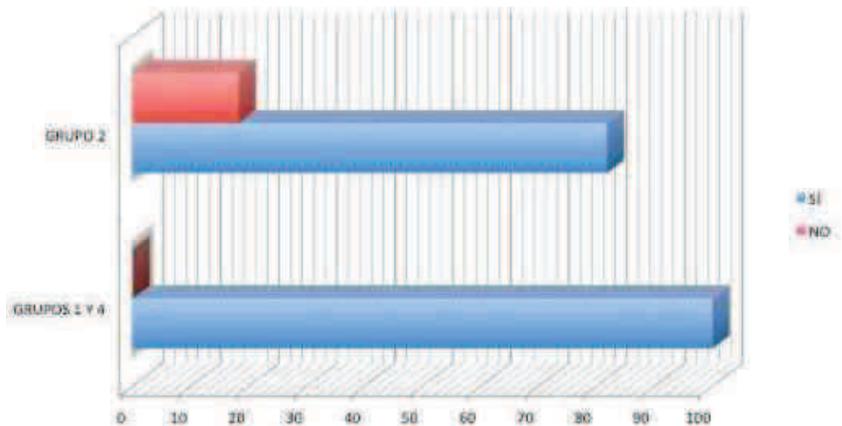


Figura 2. Clase funcional.

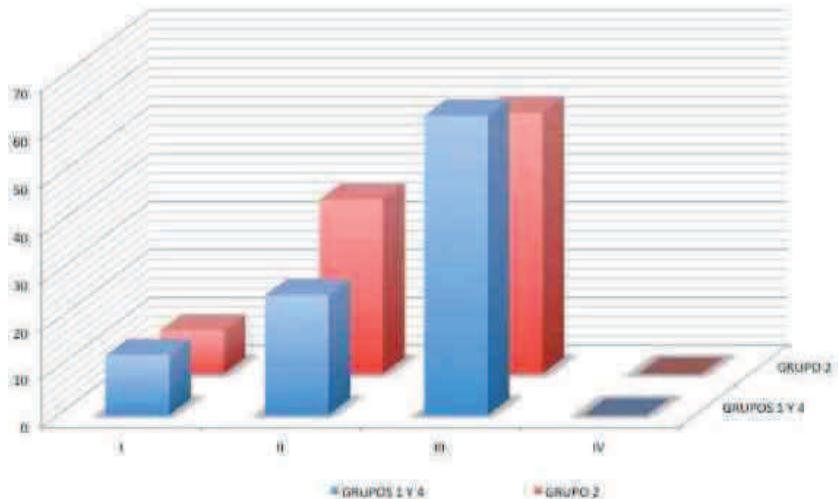
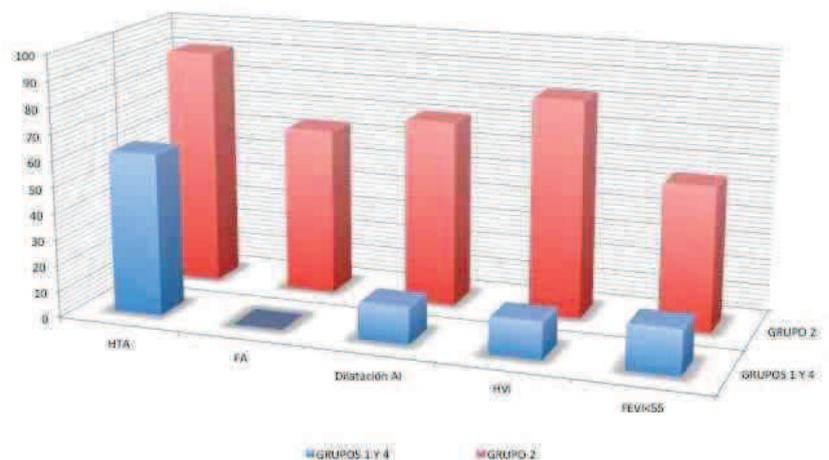


Figura 3. Cardiopatía izquierda en Hipertensión Pulmonar.



como consecuencia, FA, es mucho más prevalente en el grupo 2 que en los grupos 1 ó 4.

El paralelismo entre la CF de ambos grupos descarta sesgos en este sentido producidos por la severidad de la afectación.

El hecho de que se trate de pacientes previamente seleccionados para estudio en consulta de HTP explica el alto índice de cateterismo cardíaco derecho en los pacientes del grupo 2.

utilidad clínica de IA 18F-FDG-PET/TAC EN EL diagnóstico y seguimiento de PACIENTES CON Vasculitis de Grandes Vasos

Guzman Caro, Guadalupe I; Moral Ruiz, Antonio; Testart Dardel; Nathalie; Llamas Elvira, Jose Manuel
Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Objetivo del estudio: Revisión histórica y de los resultados diagnósticos de la PET/TAC en pacientes con vasculitis de grandes vasos (VGV).

Material y métodos: Todos los pacientes remitidos a nuestro servicio de medicina nuclear desde marzo-2009 a mayo-2011 (resultados preliminares), para realización de estudio 18F-FDG-PET/TAC, por sospecha o por recaída de VGV.

A todos los pacientes se les realizó una Tomografía por Emisión de Positrones (PET), mediante rastreo tomográfico desde cráneo hasta miembros inferiores, y corrección de la atenuación fotónica mediante Tomografía Axial Computarizada (TAC). La serie de imágenes fue obtenida 60 minutos después de inyectar (i.v.) el radiofármaco (3,7MBq/Kg de 18F-FDG).

Se valoraron los índices de captación FDG-PET en las paredes de la aorta y de los grandes troncos arteriales, mediante escala cualitativa por dos observadores independientes, y mediante escala cuantitativa expresada en unidades (SUV).

Se consideró positiva toda captación focal, parcheada, o difusa que fuera claramente superior a los tejidos blandos circundantes.

El diagnóstico final de VGV fue determinado por el reflejado en la evolución histórica del paciente seguido hasta el momento actual.

Resultados: Se realizaron 27 PET/TAC a 25 pacientes (8M/17F).

De los 9 estudios PET(+) se confirmó vasculitis en todos ellos (VPP=100%).

De los 18 PET(-) fueron falsos negativos sólo dos estudios (VPN=88%);

En 12 de estos PET(-) finalmente no se les diagnóstico de VGV;

En los otros 6 PET(-) correspondían con pacientes VGV previamente tratados.

Estos resultados son preliminares, ya que el estudio de revisión es más amplio y debe incluir en un futuro hasta el año actual.

Conclusión: Excelentes resultados diagnósticos (hasta la fecha revisada) de la 18F-FDG-PET/TAC en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con VGV.

micofenolA to Asociado A ciclofosf AmidA intrAVenosA como trA tAmiento de rescA te PARA PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA RESISTENTE A ciclofosf AmidA

Montero Mateos Enrique, Sotomayor de la Piedra César. Porras Antras Isabel, León Guisado Antonia, González León Rocío, Artero González M^a Luisa, García Hernández Francisco J, Castillo Palma M^a Jesús
Medicina Interna, Hospital Virgen del Rocío de Sevilla.

Introducción y objetivos: Micofenolato (MF) y ciclofosfamida intravenosa (CF) son los fármacos de primera línea para el tratamiento de la nefritis lúpica (NL). Las guías clínicas aconsejan cambiar de uno a otro en caso de fallo terapéutico. Con anterioridad al desarrollo de los estudios que apoyan esta recomendación, nuestro grupo diseñó una estrategia de adición de MF al tratamiento de base con CF en pacientes con NL refractaria a CF. El objetivo de este estudio es evaluar los resultados de esta estrategia de tratamiento.

Método: Estudio retrospectivo de una serie de pacientes diagnosticados de NL refractaria al tratamiento con CF, a los que añadió MF a su tratamiento de base. Se valoró la tasa de respuestas, de recaídas, de indicación de otros inmunosupresores, la evolución a enfermedad renal crónica (ERC, calculada por CKD-EPI) y la supervivencia.

Resultados: Se identificaron 36 pacientes (32 mujeres, 90%). Edad media al diagnóstico de LES 21,8 años (DE 7,5) y de NL 26,7 (DE 10,1). Cinco pacientes (13,9%) tenían síndrome antifosfolípido (SAF) secundario, y 20 (56%) presentaban positividad para alguna prueba analítica de SAF. Seguimiento medio desde primer dato de NL 10,1 años (DE 4,7). En el 80% de casos se trató del primer brote. La dosis media de CF recibida fue de 6,9 gramos. Se comprobó respuesta completa en 17 pacientes (47%) y parcial en 6 (17%), con tasa global de respuesta favorable del 64%. Nueve pacientes respondedores recayeron (39%). Sólo un paciente sufrió una infección grave. A lo largo del seguimiento, 19/36 pacientes (53%) requirieron tratamiento de rescate con rituximab. Tras un seguimiento medio de 10,1 años (DE 4,7), 11 pacientes (30,5%); 22% de respondedores vs 50% de no respondedores) presentaban ERC \geq estadio 3 (4 vs 25% tenían ERC estadio 5). Dos pacientes fallecieron a lo largo del seguimiento por motivos no relacionados con el LES la enfermedad renal ni la inmunosupresión.

Discusión: En una época en la que se empezaba a conocer la eficacia del tratamiento inmunosupresor con MF en trasplantados pero no había experiencia en pacientes con LES, diseñamos una estrategia de tratamiento inmunosupresor combinado en pacientes con NL refractaria al tratamiento estándar con CF. Dicha estrategia nos permitió alcanzar un control adecuado en pacientes con NL sin otras alternativas de tratamiento de eficacia probada.

Conclusiones: La adición de MF al tratamiento de base con CF en pacientes con NL refractaria a CF se asoció con una tasa de respuestas elevadas, lo que se correlacionó con mejoría de la supervivencia renal mayor conservación de la función renal y una tasa baja de efectos adversos graves. Este tratamiento combinado representa una alternativa segura para pacientes con fallo a CF y/o MF por separado.

POLICONDROITIS recidiVante en el HOSPITAL COSTA DEL SOL

Elena Crespo González, Daniel Fernández Bermúdez, Carlos Romero Gómez, Josefa Andrea Aguilar García, María Dolores García de Lucas, Javier García Alegría.
Hospital Costa del Sol Marbella.

Objetivo: Describir las características clínicas de los pacientes en seguimiento con diagnóstico de policondritis recidivante (PR) en nuestro hospital.

Método: Se revisan las historias clínicas de los 5 pacientes en seguimiento actual en nuestro centro con PR. Se ha recogido edad, sexo, retraso en diagnóstico, características clínicas al inicio y acumuladas, enfermedades asociadas y tratamiento efectuados.

Resultados: Véase la Tabla 1.

Conclusiones: La PR es una enfermedad infrecuente. En nuestro medio todas son mujeres, con diagnóstico en la edad adulta (47 años de media). Hay un retraso considerable en el diagnóstico (relacionado con presencia de condritis auricular). Los síntomas más frecuentes son condritis, afectación articular, vestibular y ocular. No hemos tenido pacientes con afectación laringotraqueal. Es frecuente encontrar enfermedad asociada, en nuestro caso una paciente con pénfigo cicatricial, hasta ahora no descrito.

ESTUDIO DE POLISEROSITIS y su relación con ENFERMEDADES SISTÉMICAS

José Ángel Cuenca Gómez, Joaquín Pousibet Puerto, Juan Pedro Rodríguez Rodríguez, Gracia Cruz Caparrós, Francisco Rivera Cívico, Marisa Álvarez Moreno.
Servicio de Medicina Interna. Hospital de Poniente, El Ejido (Almería).

Objetivo: La afectación del pericardio puede aparecer en cualquier enfermedad

Tabla 1

Tabla	Características de los pacientes					Total
Sexo / edad	♀61	♀45	♀71	♀/ 48	♀/ 43	♀ 100%
Edad inicio síntomas	54	39	66	35	42	47 (35-66)
Retraso diagn. (años)	-	2	2	12	5	4 (0-12)
Clínica *						
Cnd.auricular	(+)	(+)	(+)	+	+	100% (60)
Cnd nasal	-	+	+	(+)	-	60% (20)
Laringotraq	-	-	-	-	-	0
Vestibular	-	-	(+)	+	(+)	60% (40)
Ocular	-	-	+	+	(+)	60%
Valvulopatía	(+) (IM)	-	(+) (IAo)	-	-	40% (20)
Artritis	(+)	-	+	+	(+)	80%
Neurológica	-	-	-	-	-	0
Enfermedad relacionada	Behcet‡ MAGIC) Mioc. dilatada‡ D. neutrofilica #	-	Pénfigo cicatricial#	-	S. Sjögren‡ LES#	60%
Tratamiento crisis	Pred ID	Pred. ID Colchicina	Pred. ID Colchicina	Pred. HD Colchicina	Pred. (ID)	Pred 100% Colchic 60%
Tto control	Pred LD	- / colchicina	Pred LD Colchicina	Metotrexate Enbrel	Pred LD	Pred LD 60% Colchic 40%

* Las manifestaciones clínicas entre paréntesis indica su presencia al inicio de la enfermedad, en el Total indica porcentaje de pacientes con síntomas al inicio.

‡ Enfermedad previa al diagnóstico de PR. # Enfermedad posterior al diagnóstico de PR.

IM, insuf. mitral, IAo, insuf. aórtica. Prednisona= Pred, LD dosis bajas (< 10 mg), ID, dosis interm., HD, dosis altas (>30 mg).

inflamatoria sistémica, siendo más frecuente en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), la Artritis Reumatoide (AR) y la Esclerodermia. Suele aparecer en fases de actividad de la enfermedad y las manifestaciones más habituales son la pericarditis aguda o recurrente y el derrame pericárdico asintomático. El objetivo es analizar de entre los pacientes atendidos en nuestra consulta de enfermedades sistémicas, aquellos que han sufrido en algún momento de su evolución serositis.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de serositis atendidos en la consulta de enfermedades sistémicas desde el año 1997 hasta el 2013. Se recogieron datos epidemiológicos y clínicos.

Resultados: Se incluyeron un total de 26 pacientes, de los cuáles 19 (73,1%) eran mujeres. La edad media fue de 54,5 años. Todos ellos presentaron pericarditis, 14 (53,8%) asociaron pleuritis y 3 (11,5%) peritonitis. 19 pacientes (73,1%) presentaron un solo episodio, 3 (11,5%) presentaron 3 episodios y 4 pacientes diferentes (3,9% cada uno de ellos) presentaron 2, 4, 5 y 8 episodios respectivamente. De estos 7 casos de pericarditis recurrente, solo en 2 de ellos (28,6%) se ha podido encontrar una causa etiológica.

7 (26,9%) pacientes tenían como enfer-

medad de base LES, otras enfermedades sistémicas fueron Enfermedad de Sjögren (3), Artritis Reumatoide (2) Enfermedad de Still del adulto (2), Esclerodermia (2), Polimialgia Reumática (1) y Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (1). Destacar que en 6 pacientes (23%) tras estudios diagnósticos exhaustivos no se consiguió ningún diagnóstico.

De todos ellos presentaron ANAs positivos en 13 casos (50%), antiDNA en 8 (30,8%) y ENAs en 6 (23,1%).

Resaltar que 18 pacientes (69,2%) presentaron un primer episodio de pericarditis sin estar diagnosticados de una enfermedad sistémica previamente, en 12 (66,7) de ellos se consiguió realizar un diagnóstico etiológico.

Conclusiones: En nuestra serie la enfermedad sistémica en la que más se producen serositis es en el LES, dato que coincide con lo descrito en la literatura. Es importante destacar que hasta en un 46,1% de los casos, el primer episodio de serositis fue el debut de la enfermedad sistémica; y que 23% de los casos se quedan sin diagnóstico etiológico.

Por todo ello concluimos que sería necesario la elaboración de un protocolo diagnóstico para despistaje de enfermedad sistémica en las poliserositis, especialmente las que afectan al pericardio.

trA t Amiento con ritu- XIMAB EN PACIENTES CON formAs resistentes de VASCULITIS SISTÉMICAS

Sotomayor de la Piedra César, Porras Antras Isabel, Montero Mateos Enrique, León Guisado Antonia, González León Rocío, Artero González M^a Luisa, García Hernández Francisco J, Castillo Palma M^a Jesús. Medicina Interna, H Virgen del Rocío (Sevilla).

Introducción y objetivos: Rituximab (RTX) se ha consolidado como alternativa de tratamiento de pacientes con distintos tipos de vasculitis (como las asociadas a ANCA y la crioglobulinemia asociada a infección por el virus de la hepatitis C -CMVHC-). Hay comunicaciones anecdóticas en relación con otro tipo de vasculitis. Nuestro objetivo fue evaluar el resultado del tratamiento con RTX en una serie de pacientes con vasculitis resistente al tratamiento habitual.

Método: Estudio retrospectivo que incluyó a todos los pacientes diagnosticados de vasculitis sistémica y tratados con RTX hasta el 1 de noviembre de 2013 en una consulta especializada en la atención a pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas. La evaluación de sus características basales, la respuesta al trata-

miento y los eventos adversos se realizó a través del examen de su historia clínica y de la recogida de datos relevantes según protocolo preestablecido.

Resultados: N° de pacientes tratados: 25 (16 varones): 10 con granulomatosis de Wegener (GW), 3 con poliangeitis microscópica (PAM), 3 con vasculitis de Churg-Strauss (ChS), 3 con arteritis de Takayasu (TK), 3 con CMVHC, 1 con púrpura de Schönlein Henoch (SH), 1 con urticaria vasculítica (UV) y 1 con enfermedad de Behçet (Bc). Todos habían recibido previamente glucocorticoides. El número medio de inmunosupresores recibidos por cada paciente era 3,1. El n° de ciclos administrados de RTX fue 39; 10 pacientes (40%) recibieron más de 1 ciclo de tratamiento. Se obtuvieron 15 remisiones completas (38,5%) y 14 remisiones parciales (35,9%); n° total de ciclos con respuesta favorable 29 (74,4%). N° de recurrencias: 11 (28,2%). Escasas reacciones adversas atribuibles al tratamiento: 2 episodios infecciosos relevantes (sinusitis), 3 reacciones infusionales (que no impidieron completar el tratamiento) y 2 episodios de neutropenia (una tardía y otra en contexto de ciclofosfamida); durante el tratamiento hubo un episodio de muerte súbita y un tromboembolismo pulmonar.

Discusión: Comprobamos una alta eficacia de RTX en el control de las manifestaciones clínicas de pacientes con un amplio abanico de vasculitis sistémicas resistentes al tratamiento convencional. El resultado favorable también se extendió a pacientes con formas de vasculitis para las que existe escasa experiencia comunicada con RTX. Aunque la tasa de remisiones completas no llegó al 40%, se debe considerar el perfil de los pacientes y el carácter resistente de su proceso.

Conclusiones: En nuestra experiencia, RTX es útil en pacientes con vasculitis sistémicas resistentes.

Análisis de las características y de la influencia del manejo multidisciplinar en la evolución de una serie de 52 pacientes con fibrosis retroperitoneal

León Guisado Antonia, González León Rocío, Montero Mateos Enrique, Porras Antras I, Sotomayor de la Piedra César, Vígil Martín Eduardo, García Hernández Francisco J, Castillo Palma M^a Jesús.
Medicina Interna y Documentación Clínica, H Virgen del Rocío (Sevilla).

Objetivos: 1) Analizar las características y evolución de una serie de pacientes con fibrosis retroperitoneal (FRP). 2) Analizar si la unidad clínica donde recibe asistencia el paciente o su abordaje multidisciplinario puede repercutir en su evolución.

Método: Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes diagnosticados de FRP en un hospital de tercer nivel entre enero de 1983 y febrero de 2012. Criterios de inclusión: pacientes con estudio de imagen compatible, con confirmación histológica en los casos de imagen radiológica atípica. Exclusión: afectación retroperitoneal secundaria a masa tumoral primaria o metastásica. Reclutamiento: pacientes con CDM(s) 593.4 entre enero de 1995 y marzo de 2011 y todos los diagnosticados en una consulta especializada en enfermedades autoinmunes (CEA) desde 1983. Análisis estadístico mediante paquete SPSS.

Resultados: Se reclutaron 95 pacientes y se incluyeron 52 (69% varones). Edad al diagnóstico 55 (13,4) años. Seguimiento medio 72,8 (75) meses. Demora diagnóstica 9,4 (37) meses. Comorbilidad: HTA 61,5%, tabaquismo 51,6%, cirugía abdominal/retroperitoneal 38,5%, diabetes 28,8%, neoplasia 28,8% (93% diagnosticadas antes de o coincidentes con la FRP: colon 28,5%, urotelial 14,3%, pulmón 14,3%, testicular 7,1%, ovario/cérvix 21,4%, mama 14,3%, linfoma 7,1%, esófago 7,1%), enfermedades autoinmunes inflamatorias (EAI) 25% (anemia hemolítica autoinmune 3,8%, sd. Sjögren 3,8%, Crohn 3,8%, Hashimoto 1,9%, vitiligo 1,9%, poliartritis B27+ 1,9%, espondilitis anquilosante 1,9%, colitis ulcerosa + colangitis esclerosante 1,9%, lupus eritematoso sistémico 1,9%, cirrosis biliar primaria 1,9%), radioterapia previa 15,4%, aneurisma aórtico 9,6%, neurofibromatosis 1,9%. Fármacos relacionables previos al diagnóstico: AAS 21,1%, betabloqueantes (BB) 17,3%, ergóticos 3,8% (pergolide 1,9%, metergín 1,9%). Síntomas iniciales: dolor lumbar/abdominal 50%, síntomas constitucionales 11,5%, fiebre 5,8%, oligoanuria 23,1%, infección urinaria recurrente 5,8%, cólico nefrítico 5,8%, trombosis venosa profunda 7,7%, hallazgo casual 11,5%. Uropatía obstructiva: 84,6% (64,5% bilateral). Diagnóstico histológico: 51,9%. Prueba de imagen diagnóstica: TAC 80,7%, RM 3,8%, TAC + RM 11,5%. Laboratorio: creatinina elevada 76,9%, elevación reactantes fase aguda 48,1%. Tratamiento médico: 48,1%: glucocorticoides (GCs) orales (92%) o en bolos (20%), tamoxifeno 56%, ciclofosfamida (CFM) 24%. Tratamiento quirúrgico: 73,1%: derivación permanente (57,9%) o transitoria (42,1%). Respuesta clínica: completa 46,1%, parcial 23,1%. Diferencia significativa para tasa de respuestas completas y tendente para fallos terapéuticos a favor del grupo CEA frente al no CEA.

Conclusiones: 1) Encontramos un alto porcentaje de casos de FRP asociados EAI, superior a lo previamente comunicado. 2) Los pacientes que se trataron en una CEA recibieron tratamiento inmunosupresor con mayor frecuencia, lo que se asoció a mayor tasa de respuestas favorables clínicas y radiológicas.

SARCOIDOSIS PULMONAR DE PRESENTACION ATIPICA. PATRON MILIAR

Rodríguez Rodríguez, Juan Pedro¹; Cuenca Gómez, José Ángel¹; Pousibet Puerto, Joaquín¹; Vizcaino Ricoma, Joaquín²; Cruz Caparrós, Gracia¹; Rivera Cívico, Francisco¹; Álvarez Moreno, María Luisa¹.

¹ Servicio de Medicina Interna. Hospital de Poniente, El Ejido (Almería).

² Unidad de Neumología. Hospital de Poniente, El Ejido (Almería).

Objetivo: La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de origen desconocido que se caracteriza histológicamente por la presencia de granulomas epitelioides sin caseum. Afecta al pulmón en el 95% de los casos. Los síntomas respiratorios asociados más frecuentes son la tos y la disnea progresiva. Radiológicamente, lo habitual son las adenopatías hiliares bilaterales y simétricas, y/o infiltrados micronodulares de localización perilinfática en campos pulmonares medios y superiores. Presentamos un caso de Sarcoidosis con patrón pulmonar atípico que dificulta el diagnóstico.

Material y métodos: Varón de 27 años, rumano, sin antecedentes personales ni familiares de interés. Fumador de 10 cig/día. Acude por cuadro de 8 semanas de evolución, caracterizado por disnea de agravamiento progresivo hasta hacerse de mínimos esfuerzos y síndrome constitucional asociado; Al ingreso destacan en ambos campos pulmonares crepitantes secos bibasales. En analítica; gasometría arterial basal (Sat O₂ 82%, pH 7.38, pCO₂ 40, pO₂ 50, HCO₃ 21). Hemograma, Perfil hepático normal. Serologías virales (VHB, VHC, VIH, VEB, CMV), Inmunoglobulinas, autoanticuerpos; normales. Hipercalcemia, ECA 36. Antigenurias de (Neumococo/Legionella), Hemocultivos y esputos negativos. hipercalcemia. Mantoux negativo. RX tórax: Patrón miliar. TACAR torácico: Patrón reticulonodular bilateral y difuso, con engrosamiento micronodular de cisuras, adenopatías paratraqueales, hiliares y subcarinales infracentimétricas. TBC miliar como primera opción diagnóstica. PFR: Normal, salvo DLCO/VA 56%. Se realizó fibrobroncoscopia.

Resultados: Biopsia pulmonar transbronquial: granulomas epitelioides sin caseum. BAL: alveolitis linfocitaria, CD4/CD8>6. Iniciamos tratamiento médico con corticoides, por afectación clínico-funcional con buena evolución.

Conclusiones: El patrón miliar es muy raro en la sarcoidosis (<1% de los casos). La sarcoidosis puede simular otras patologías pulmonares. Un patrón de presentación miliar puede inducir a diagnósticos incorrectos. En el diagnóstico diferencial, se incluyen entre otros, tuberculosis pulmonar, neumoconiosis, metástasis pulmonares, hemosiderosis, candidiasis pulmonar,

histiocitosis, histoplasmosis y carcinoma bronquioloalveolar.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS COMPLICACIONES

AsociAdAs Al uso de TERAPIA BIOLÓGICA

Fernández Bermúdez Daniel, Crespo González Elena, Aguilar García Josefa Andrea, Romero Gómez Carlos, Tortajada Goitia Begoña, García de Lucas M^a Dolores, Cotos Canca Rafael, García Alegría José Javier. Hospital Costa del Sol.

Objetivo: Análisis de la prevalencia y características de las complicaciones relacionadas con el uso de terapia biológica en un servicio de Medicina Interna.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo realizado en el Hospital Costa del Sol (Marbella) (2^o nivel) en el periodo 2001-2012 de los pacientes tratados con fármacos biológicos, y complicaciones relacionadas con su uso.

Resultados: Número de pacientes tratados: 170. El 71% eran mujeres (120), y la edad media 50 (+/-15.29) años. Fármacos utilizados: adalimumab 71% (121), etanercept 44% (75), infliximab 12% (20), tocilizumab 3.5% (6), golimumab 1.2% (2), abatacept 1.2% (2), certolizumab 0.6% (1). El 72% (123) de los pacientes recibieron un fármaco biológico, el 22% (38) dos fármacos, y el resto 3 o más. La duración media del tratamiento fue: 951 (+/-853) días (mediana 650 días). El 11% (19) presentaron complicaciones. El 79% (15/19) infecciones: neumonía grave (2), tuberculosis (2), artritis séptica (3), osteomielitis (1), infección de herida (1), candidiasis esofágica (1), amigdalitis (2), y bursitis, celulitis y pielonefritis aguda en un paciente. En un 16% (3/19) aparecieron cuadros de dermatosis generalizadas, y en un caso un carcinoma in situ de cérvix, precedido de infección por Papilomavirus genital. Precisaron ingreso hospitalario 8 pacientes (42%), todos con infecciones (neumonías graves, tuberculosis, osteomielitis, pielonefritis aguda y artritis séptica). En 4 casos se suspendió el tratamiento definitivamente. Un paciente con tuberculosis diseminada falleció. El tiempo medio de tratamiento en aquellos pacientes con complicaciones graves (ingreso hospitalario) fue 592.77 (+/-322.8) días (mediana 540 días), y de aquellos con complicaciones leves 86.66 días (+/-52.91) días (mediana 60 días). El 48% se presentaron mientras se administraba adalimumab, el 40% durante el tratamiento con etanercept y el 12% con infliximab. El 77% de estos pacientes estaban tomando corticoides y el 92% inmunosupresores (azatioprina, metotrexate, leflunomida, ciclosporina...) de forma concomitante al fármaco biológico.

Conclusiones: Las complicaciones infecciosas fueron las más frecuentes.

Casi la mitad (42%) de los pacientes con complicaciones precisaron ingreso hospitalario (todos con patología infecciosa).

Las complicaciones leves se presentaron al inicio del tratamiento, mientras que las graves tras más de un año de tratamiento.

La mayor parte de los pacientes estaban tratados con inmunosupresores y corticoides de forma concomitante al tratamiento biológico.

ENFERMEDAD DE BEHCET y Agenesia de Vena CAVA INFERIOR. DOBLE etiología de enfermedad TROMBOEMBÓLICA

VenosA recurrente

Pousibet Puerto J; Rodríguez Rodríguez JP; Cuenca Gómez JA; Cruz Caparros G; Rivera Cívico F; Vizcaino Ricoma J; Alvarez Moreno ML.

Hospital de Poniente, El Ejido (Almería).

Objetivos: La enfermedad de Behçet es una vasculitis multisistémica de origen desconocido cuya tríada clásica son aftas orales, úlceras genitales y uveítis. En ocasiones, la trombosis venosa profunda (TVP) puede ser la primera manifestación, pero es muy rara en jóvenes. Exponemos un caso de enfermedad tromboembólica venosa en un paciente joven con la particularidad de ocurrir recurrencias bajo un óptimo nivel de anticoagulación y en el que se llegó al diagnóstico de enfermedad de Behçet.

Material y métodos: Paciente de 20 años natural de Marruecos, sin antecedentes de interés hasta que a los 16 años de edad sufre TVP ileofemoral derecha sin factor desencadenante. Anticoagulado desde entonces con INR 2-3 sufre, dos años después, TVP iliaca izquierda y, 8 meses más tarde, una tercera TVP femoral común izquierda, ambas bajo un nivel óptimo de anticoagulación. En éste episodio se realiza un TAC toraco-abdominal con esplenomegalia, colapso de vena cava inferior desde la salida de venas renales y marcada circulación venosa colateral en ambas regiones iliacas, confirmandose en Angio-Rm venosa agenesia del segmento infrarrenal de la vena cava inferior (VCI). El paciente, además, reconoció aftas orales y genitales recurrentes en los últimos años. En el estudio de hipercoagulabilidad, estado heterocigoto para el factor XII. Al alta se sube la anticoagulación a INR 3-4 y se añade AAS 100 mg/día. Bajo este tratamiento reingresa un año después por presentar una cuarta TVP femoral común bilateral y tromboembolismo pulmonar coincidiendo con brote severo de úlceras orales y genitales dolorosas.

Resultados: Estamos ante un caso de Enfermedad de Behçet, cuyos criterios cumple ampliamente (aftas orales, aftas

genitales, HLA-B51 positivo, lesiones cutáneas acneiformes y Test de Patergia positivo), pero además en nuestro paciente se da otra circunstancia favorecedora de trombosis venosa, la Agenesia del segmento infrarrenal de la vena cava inferior.

Conclusiones: Las lesiones vasculares de la enfermedad de Behçet se presentan en un tercio de los pacientes, fundamentalmente en forma de tromboflebitis superficial y menos frecuentemente TVP, siendo poco común la embolia y el infarto pulmonar (5%). En la literatura hay recogidos dos casos de malformación de VCI y enfermedad de Behçet. La incidencia de la Agenesia de la vena cava infrarrenal es más frecuente en hombres jóvenes y cursa de forma asintomática debido al desarrollo de red venosa colateral.

HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBOLICA EN EL HOSPITAL DE JEREZ DE LA frontera

José M^a Barcala Salido ¹. Víctor González Doce ². Josefa Jiménez Arjona ¹.

¹ Unidad de Medicina Interna. Hospital General de Jerez de la Frontera.

² Servicio de Medicina Interna. Hospital General Santa María del Puerto.

Introducción: La Hipertensión Pulmonar Tromboembólica (HPTC) está producida inicialmente por la falta de resolución de masas embólicas agudas que posteriormente sufren una fibrosis causante de obstrucción mecánica de arterias pulmonares, y una posterior remodelación vascular similar a la hipertensión arterial pulmonar. Supone aproximadamente un 15% de los pacientes con hipertensión pulmonar (HP) del registro REHAP. La endarterectomía pulmonar es el tratamiento de elección. El tratamiento farmacológico específico puede desempeñar un papel en algunos pacientes: no candidatos a cirugía, tratamiento preoperatorio o hipertensión residual postendarterectomía.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en base a las historias clínicas de pacientes con HPTC en el Hospital de Jerez de la Frontera.

Los pacientes fueron diagnosticados en base a resultados del protocolo analítico de HTP, ecocardiograma, angio-TAC, espirometría, gammagrafía pulmonar y cateterismo derecho.

Se procesaron los resultados obtenidos mediante SPSS v20..

Resultados: Se analizaron 7 historias clínicas de pacientes con HPTC, uno de ellos asociado a cardiopatía izquierda de menor grado. La relación Hombre-Mujer fue 1:6. La edad media de presentación fue de 65 años (20-86). Los síntomas de debut fueron: disnea (85'7%), hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca (57'1%), edemas (57'1%), dolor torácico (28'6%) y

síncope (14'3%). Tres pacientes cumplieron criterios de síndrome antifosfolípico (SAF), 2 primarios y 1 secundario a LES. Dos pacientes se trataron mediante tromboendarterectomía, y cuatro farmacológicamente con antagonistas de los receptores de la endotelina (3 con bosentán y 1 con ambrisentán). En un caso, el tratamiento farmacológico se inició por negativa a tratamiento quirúrgico. Un paciente queda pendiente de completar valoración de indicación quirúrgica. Todos fueron anticoagulados.

Conclusiones: La HPTC constituye una causa frecuente de HP.

Si bien el tratamiento de elección es la tromboendarterectomía, en nuestra serie el tratamiento más frecuente fue el farmacológico, debido a la comorbilidad de los pacientes y, en un caso, a la negativa a la cirugía.

EPIESCLERITIS NODULAR PROFUNDA Y RETINOCOROIDITIS PERIFÉRICA BILATERAL COMO FORMA DE PRESENTACIÓN de IA Arteritis de TAKAYASU: A PROPÓSITO DE un caso

Sevilla Blanco, J; Verdugo Cabeza de Vaca, MV; Jiménez Arjona, J; Villanueva Rodríguez, P; Caro Peña, I; Rodríguez Suárez, A. Servicio de Medicina Interna, Servicio de Hematología y Servicio de Oftalmología. Hospital SAS Jerez.

Introducción: La arteritis de Takayasu es una vasculitis granulomatosa crónica de etiología desconocida. Afecta a las arterias grandes y mediano calibre, provocando estenosis, oclusión o aneurismas.

Descrita por primera vez en 1908 por Mikito Takayasu, oftalmólogo que relacionó la presencia de anastomosis arteriovenosas retinales y la ausencia de pulsos de las extremidades superiores.

Predominio sexo femenino, entre 15 y 40 años. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son los síntomas constitucionales, asociados a claudicación intermitente de extremidades superiores, disminución/ausencia de pulsos, soplos carotídeos, carotidodinia, vértigo e hipertensión arterial.

Las alteraciones oculares constituyen una complicación de importancia en esta enfermedad. Se presentan generalmente en forma tardía, e incluyen isquemia retiniana, coroidal y del segmento anterior. Es raro que el motivo de consulta de estos pacientes sean síntomas oculares, aunque dirigidamente, entre el 8% a 29%, pueden referir deterioro de la agudeza visual.

Material y métodos: Presentamos el caso de una mujer de 47 años, que acude a urgencias por dolor intenso en ojo izquierdo de 2 semanas de evolución, con

enrojecimiento conjuntival en zona temporal y pérdida de visión.

Resultados: En el examen oftalmológico se observó cuadro de epiescleritis nodular y puntos hemorrágicos en el FO. En la Retinografía y Angiofluoresceingrafía se evidenciaron zonas isquémicas paramaculares compatibles con Retinocoroiditis periférica bilateral. Asociado a la clínica oftalmológica, la paciente presentaba sintomatología compatible con cuadro de vasculitis sistémica, se derivó al Servicio de Medicina Interna para estudio confirmándose el diagnóstico de Enfermedad de Takayasu. Recibió 3 sesiones de Laser Argón, esteroides y bolos de ciclofosfámidas, con notable mejoría de la clínica y de las lesiones oculares.

Conclusiones: Las manifestaciones oculares están presentes, según la literatura, en un 45% de los pacientes con arteritis de Takayasu. Hasta un 25% de los pacientes presenta una retinopatía típica, constituyendo la afección más característica (retinopatía hipotensiva). Otras lesiones, como vasodilatación y neovascularización de la conjuntiva, epiesclera e iris, son menos frecuentes. De forma tardía pueden aparecer cataratas, glaucoma que se puede asociar al tratamiento corticoide, edad avanzada y alteración del flujo de humor acuoso, descrita en esta enfermedad.

Figura 4

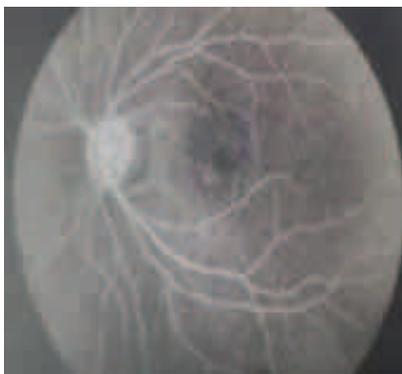


Figura 5



Tratamiento con INFLIXIMAB EN UN PACIENTE con Amiloidosis renal AA Asociada a enfermedad de Crohn

Navarro Téllez, María; Segovia Abad, María Eugenia; Casado Carreto, María del Carmen; Espigares Correa, Andrea; Domínguez Alegría, Alegría Raquel; Torres León, Juan Manuel. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla.

Objetivo: Describir nuestra experiencia en el tratamiento de un paciente con amiloidosis AA asociada a enfermedad de Crohn.

Material y métodos: Presentamos el caso de un varón de 25 años de raza caucásica, diagnosticado de enfermedad inflamatoria intestinal, tipo enfermedad de Crohn (A2-L2-B1 de la Clasificación de Montreal) con espondiloartritis enteropática asociada. Recibía tratamiento con azatioprina 200 mg/24h, y sulfasalacina 2gr/24h. El curso evolutivo de la enfermedad se complicó por la presencia de proteinuria en rango nefrótico (8 gr en 24 hs), hipoalbuminemia (2,41 gr/dl) e hipercolesterolemia (colesterol total 357 mg/dl. LDL 275 mg/dl), aclaramiento de creatinina 58ml/h. Se realizó una biopsia renal que se informó con el diagnóstico de Amiloidosis. La inmunofijación de proteínas en suero y orina resultaron negativas. El estudio de autoinmunidad resultó normal, el factor reumatoide y el antígeno HLA-B27 fueron negativos. El paciente fue diagnosticado de Amiloidosis renal secundaria (AA) asociada a enfermedad de Crohn. Se inició tratamiento con Infliximab a 5mg/kg cada seis semanas, pero preciso acortar intervalo a cuatro semanas por mal control de la espondiloartritis. La hipoalbuminemia se corrigió, la proteinuria descendió por debajo del rango nefrótico y las cifras de creatinina se encuentran en cifras normales (0.72 mg/dl). No ha vuelto a presentar síndrome nefrótico. No precisó diálisis.

Resultados: La amiloidosis AA, es una complicación infrecuente pero grave que puede aparecer asociada a neoplasias, enfermedades infecciosas o inflamatorias como la enfermedad inflamatoria intestinal. En el caso de la enfermedad de Crohn se observa en el 0.9-3% de los casos y su frecuencia es 2.5-3 veces superior en varones. El diagnóstico simultáneo o posterior es muy infrecuente. En el caso que presentamos hay que destacar la concurrencia una espondiloartritis enteropática asociada a la enfermedad de Crohn

Conclusiones: La amiloidosis renal AA puede complicar el curso de la enfermedad de Crohn. Creemos que es recomendable realizar un estudio de la función renal y proteinuria en el momento del diagnóstico de la enfermedad de Crohn y posteriormente de forma periódica. Infliximab se ha demostrado en el caso presentado

como un tratamiento eficaz de la amiloidosis renal AA asociada a la Enfermedad de Crohn.

PRESENTACIÓN ATÍPICA DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

López Cárdenas, Salvador; Jiménez Arjona, Josefa; Villanueva Rodríguez, Patricia. Hospital de Jerez de la Frontera.

Objetivo: El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad con afectación multiorgánica. Las localizaciones orgánicas más frecuentes son la renal y la pulmonar. Otras afectaciones en diferentes órganos son menos frecuentes pero las podemos encontrar en muchas ocasiones. La afección cardíaca comprende varias entidades donde destaca sobre ellas la pericárdica seguidas de la valvular, miocárdica, coronaria y alteraciones de la conducción. Esta afectación no es infrecuente ya que la podemos encontrar hasta en el 40% a lo largo del curso de la enfermedad, apareciendo en fases avanzadas.

Material y métodos: Presentamos el caso de una mujer de 37 años de edad embarazada de 30 semanas sin otros antecedentes, que acude a urgencias por presentar disnea a mínimos esfuerzos. Tras la realización de análisis y ecocardiografía se constató la presencia de insuficiencia mitral severa. Se propuso cesárea programada que fue realizada a las 35 semanas de gestación.

Tras la cesárea presentó edema agudo de pulmón, siendo trasladada a Cirugía cardíaca para intervención urgente, implantándose válvula metálica mitral. Tras 48h del alta presentó dolor torácico, diagnosticándose de tromboembolismo pulmonar con INR en 2,7.

Se derivó a nuestras consultas donde refería nuevamente dolor torácico y procedimos a su ingreso para estudio.

Los análisis efectuados constataron la presencia de ANA, Anti-DNA, ribosomas, SS_A y ACA positivos, y proteinuria en rango nefrótico (2,5g/día). Anemia de trastornos crónicos con Hb 8,9g/dl. Alteración lipídica (colesterol total 322 mg/dl; HDL-col 42 mg/dl; LDL-col 248 mg/dl; TG 206 mg/dl). Angio-TAC torácico descartó la presencia de nuevo TEP. La ecocardiografía mostraba normofuncionamiento valvular con adecuada fracción de eyección.

Ante la elevada sospecha de LES solicitamos biopsia renal.

Resultados: La biopsia renal mostró NEFROPATÍA LÚPICA CLASE III (proliferativa focal), con predominio de la actividad respecto de la cronicidad.

Solicitamos el resultado de anatomía patológica de la válvula mitral, mostraba depósitos fibrosos en superficie, fibrosis, cambios mixoides, inflamación y focos de necrobiosis vagamentes granuloma-

toide sin evidencia de microorganismos, inespecífica.

Iniciamos tratamiento con glucocorticoides y posteriormente con ciclofosfamida con buena evolución.

Conclusiones: La Endocarditis de Libman-Sacks es una entidad frecuente en el curso de la enfermedad, pero extremadamente infrecuente como debut de la misma. En la literatura hemos localizado otros 4 casos, todos ellos en mujeres jóvenes, con presencia de Síndrome Antifosfolípido y una de ellas embarazada. Las características clínicas de todos los pacientes eran similares y la forma de presentación en todas ellas fue como Insuficiencia cardíaca aguda.

PIODERMA GANGRENOSO Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

María Ruíz-Ruigomez, Juan González-Moreno, Raquel Ríos Fernández, José Luis Callejas Rubio, Norberto Ortego Centeno. Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

Introducción: El pioderma gangrenoso (PG), englobado dentro de las dermatosis neutrofilicas, es una lesión cutánea ulcerativa crónica que parece tener una etiología inmune. Hasta en el 75% de los casos está asociado a una enfermedad sistémica, principalmente enfermedad inflamatoria intestinal (EII), artritis seronegativa y enfermedades hematológicas, pero rara vez se ha asociado a lupus eritematoso sistémico (LES). El objetivo de este trabajo es presentar cinco nuevos casos de LES PG asociado y revisar la literatura actual.

Material y métodos: Revisión retrospectiva de los casos de PG diagnosticados en pacientes con LES en nuestra unidad así como revisión de casos de PG en LES publicados en PubMed.

Resultados: Describimos 5 casos diagnosticados de PG en LES en nuestro centro en el periodo 2000-2013. Asimismo encontramos 16 casos descritos en la literatura. Las principales características estos 21 pacientes se describen en la tabla 1. En todos los casos la descripción de la/s úlcera/s es compatible con el PG clásico o ulcerativo. En el momento de la presentación del PG existía actividad lúpica (clínica y/o inmunológica) en 15 pacientes (71,4%). En 14 casos se describe la biopsia, con resultados histológicos heterogéneos e inespecíficos. Los tratamientos utilizados se resumen en la tabla 2. Se consiguió resolución clínica del PG en 14 pacientes (66,6 %).

Discusión: La asociación de PG y LES es infrecuente. La ulceración cutánea es una manifestación rara en pacientes con LES, y generalmente está asociada a la presencia de síndrome antifosfolípido (SAF) secundario o a vasculitis leucocitoclásica, aunque, a

Tabla 2. Características de los pacientes con PG y LES

Edad media	39.2 (DE 15.9)
Mujeres	14 (82.3%)
Úlcera única	10 (58.8%)
Localización en miembros inferiores	15 (88.2%)
Otros síntomas:	
Artralgias	8 (44.4%)
Úlceras orales	5 (27.7%)
Otros*	7 (38.8%)
Anticuerpos anti-DNA positivos	12 (80%)
Hipocomplementemia	9 (75%)
Anticuerpos antifosfolípidos	8 (47.1%)

* Incluyendo fiebre, rash malar, lesiones de lupus cutáneo subagudo, glomerulonefritis, pericarditis o fenómeno de Raynaud.

Tabla 3

Glucocorticoides	16 (94.1%)
Ciclosporina	7 (41.2%)
Azatioprina	7 (41.2%)
Micofenolato de mofetil	3 (17.6%)
Dapsona	3 (17.6%)
Ciclofosfamida	2 (11.8%)
Inmunoglobulinas	2 (11.8%)
Otros*	5 (29.4%)

* Otros: talidomida, infliximab, clofazimina, tacrolimus, triamcinolone intralesional.

raíz de lo observado, con una baja frecuencia de SAF en los pacientes con LES y PG, parece existir otro mecanismo patogénico más allá de las trombosis vasculares para la aparición de PG en LES. Se ha de remarcar que la mayoría de los pacientes tenían signos de actividad lúpica, por lo que se podría hipotetizar que la fisiopatología del PG podría estar relacionada con la actividad del propio LES, así como se ha podido ver en otras entidades como en la EII. Los corticoides y la ciclosporina son los fármacos de elección para el tratamiento del PG, también en pacientes con LES.

Conclusiones: Aunque infrecuente, la asociación de PG con LES se ha de sospechar en pacientes con lesiones ulcerativas dolorosas crónicas en pacientes con LES, pues parece que su asociación es más que casual.

VAsculitis AislAdA del SNC SIMULANDO NEOPLASIA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Villanueva Rodríguez, Patricia; Anglada Pintado, Juan Carlos; Jiménez Arjona Josefa; González Doce, Víctor.
UCG de Medicina Interna. Hospital SAS de Jerez de la Frontera.

Objetivo: describir caso clínico de vasculitis aislada del SNC que inicialmente ingresó en la UCG de Neurología con sospecha de neoplasia cerebral. Incidir en las dificultades para establecer el diagnóstico.

Material y métodos: descripción de un caso clínico.

Resultados: mujer de 54 años, sin antecedentes clínicos relevantes. Acude tras comenzar con inestabilidad seguido de hipoestesia y pérdida de fuerza en hemicuerpo izquierdo de 5-10 minutos. Al examen marcha parética izquierda con balance muscular 4-/5 en MII y 4+/5 en MSI, hipoestesia izquierda. RMN de cráneo con difusión y contraste más angio-RMN lesión en lóbulo parietal derecho hiperintensa próxima a línea media subcortical con área edematosa mal delimitada compatible con neoplasia (Fig. 1). Se efectúa TAC torácico y abdominal así como analítica completa sin hallazgos relevantes. Se remite a UCG de Neurocirugía con diagnóstico de presunción de probable glioblastoma de bajo grado para valoración de biopsia que se desestimó. Se inició tratamiento con dexametasona 3 mgr/8 horas más carbamazepina 200 mgr/12 horas siendo alta un mes después tras haber sufrido proceso neumónico nosocomial. Tras su alta desarrolla exantema con colestasis disociada y citolisis hepática ingresando en la UCG de Medicina Interna, es diagnosticada de síndrome de hipersensibilidad a carbamazepina. Tras cesar el fármaco desaparece el exantema y normaliza función hepática. Se completa estudio con la sospecha de vasculitis aislada del SNC. Una punción lumbar mostró pleocitosis linfocitaria con hiperproteinorraquia (cultivos, serología y estudio anatomopatológico normales o negativos). El estudio de autoinmunidad también fue negativo. Los reactantes de fase aguda y C3, C4 normales. Se repitió estudio RMN craneal que mostró mejoría de la lesión con respecto a estudio previo. Se intensifica tratamiento esteroideo con prednisona 1 mgr/kg/día y se añade azatioprina 150 mgr/día. Tras tres meses de tratamiento la lesión prácticamente había desaparecido y 6 meses después mostraba RMN craneal con contraste normal (Fig.2). Se completó tratamiento con azatioprina 2 años. Cinco años después la paciente se encuentra asintomática y la RMN craneal muestra normalidad.

Conclusiones: es inusual que esta entidad se presente como una masa y de forma brusca. El síndrome de vasoconstricción cerebral reversible no muestra alteraciones en el LCR y la evolución clínica no es compatible. Es necesario incluir

en el diagnóstico diferencial de pacientes con lesión ocupante de espacio cerebral la posibilidad de vasculitis aislada del SNC, máxime si existe respuesta a esteroides.

USO DE PET-TAC EN PANAR-TERITIS NODOSA: A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

Casado Carreto, María Del Carmen; Segovia Abad, María Eugenia; Navarro Téllez, María; Espigares Correa, Andrea; Lucena Calvet, Paloma; Domínguez Alegría, Alegría Raquel. Hospital central de la defensa Gomez Ulla.

Objetivo: Describir el uso de FDG PET Scan en una paciente con fiebre de origen desconocido.

Material y métodos: Se describe el caso de una paciente con fiebre de origen desconocido y dolor en miembros inferiores. El cuadro comenzó con un episodio diarreico de 3 días de duración, tras lo cual la paciente permanece con dolor en cara anterior de ambos muslos y sensación febril no termometrada. En orina se detecta leucocituria (15-25 leucocitos/campo), 10-15 hematíes/campo y proteinuria de 6,3 mg/dl. En muestra de sangre, presenta Creatinina de 0,94 mg/dl, Albumina sérica 2,46 g/dl, PCR 29,7 mg/dl, VSG 120 mm/h, Fibrinógeno 900 mg/dl, Leucocitos 25260 uL (89,6%). Se descarta etiología infecciosa así como neoplasia sólida y hematológica. ANAs, ANCA, C3, C4 y resto de autoinmunidad negativa. Crioglobulinas débilmente positivas.

Resultados: Se realiza gammagrafía ósea y gammagrafía con leucocitos marcados con Tc, ambas sin captaciones patológicas. En PET-Scan: Hiper captación concéntrica en paredes de Aorta torácica, más evidente en Aorta abdominal y en ilíacas que podría corresponder con Vasculitis. Los hallazgos se corroboran con angiografía aórtica completa, renal bilateral y de ambas ilíacas y femorales: lesionesestenóticas de las arterias segmentarias y arcuatas con amputación de alguna de ellas y con dudosas imágenes de microaneurismas. Estas alteraciones sugieren la existencia de una vasculopatía de vasos de mediano calibre. La paciente es diagnosticada de Panarteritis Nodosa y se encuentra en remisión tras corticoterapia.

Conclusiones: Los resultados son compatibles con la bibliografía médica existente, resultando el uso de FDG-PET Scan con un valor predictivo positivo del 100% y valor predictivo negativo del 82%. FDG-PET Scan se muestra como una técnica útil en el diagnóstico y seguimiento de varias formas de vasculitis. Son necesarios estudios prospectivos con FDG-PET como parte estructurada de los protocolos diagnósticos.

AlterAciones ecocArдиоGrÁficAs en ESCLERODERMIA. FALTA de correlAción entre disfunción diAstólicA del Ventrículo izQuierdo E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

I. Porrás Antrás¹, R. González León¹, J. López Haldón², M. Artero González¹, Cesar Sotomayor la Piedra¹, Enrique Montero Matéo¹, F. García Hernández¹, M. Castillo Palma¹.

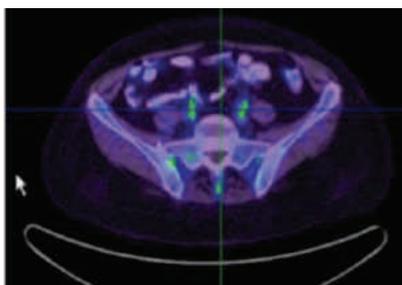
¹ Medicina Interna, ² Cardiología, Hospital Virgen del Rocío.

Objetivo: Describir la prevalencia de alteraciones ecocardiográficas en una serie de pacientes (pts) con ES, en su mayoría dentro de un programa sistemático de cribaje de hipertensión pulmonar (HTP), seguidos en una Unidad especializada en enfermedades sistémicas autoinmunes de un hospital andaluz de tercer nivel.

Material y métodos: Estudio descriptivo. En nuestro protocolo de cribaje se realiza ecocardiografía (ECO) anual a los pts con ES. Se valoró la última ECO realizada a cada uno de ellos. Para la inclusión de los pacientes en la cohorte se utilizaron los criterios de Le Roy-Medsger.

Resultados: Se analizaron los datos de las ecocardiografías realizadas en 149 pts (edad: 61 ± 15 años, tiempo de evolución: 7,1 ± 6,6 años). Subtipo esclerodermia: Limitada 79 (53%), difusa: 54 (36,3%), sine-esclerodermia 13 (8,7%), pre-esclerodermia 3 (2%). Cuarentaisiete pts (31,5%) eran hipertensos. Se encontraron las siguientes alteraciones en 112 (75,1%) pts: 1) Insuficiencia tricuspídea en 75 (50,3%), ligera en el 86,6%, con elevación de la presión arterial pulmonar sistólica en 43 (57,3%) y dilatación de cavidades derechas en 11 (14,7%). 2) Valvulopatía aórtica en 22 (14,8%) con insuficiencia en 18 (12,1%): 16 (88,9%) ligera y en 2 (11,1%) moderada; y estenosis en 4 (2,7%), ligera en todos. 3) Valvulopatía mitral en 19 pacientes (12,7%) con insuficiencia en 18 (12,1%): ligera en 15 (83,3%) y moderada en 3 (16,7%); estenosis en 1 (0,6%). 4) Hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) en 40 (26,8%): ligera en 36 (90%) y moderada en 4 (10%). 5) Disfunción diastólica en 57 (38,2%), ligera en todos menos 1. 6) Derrame pericárdico en 9 (6%), ligero en

Figura 6



8 (88'9%) y moderado en uno. 7) Otras alteraciones: dilatación de aurícula izquierda en 15 pacientes (10,1%), disfunción sistólica del VI en 1 (0,7%). No hubo correlación entre HTA y la disfunción diastólica ($p < 0,317$).

Discusión: La afectación cardíaca es una manifestación grave de la esclerodermia y es la principal causa de muerte cuando es clínicamente evidente. La frecuencia de la afectación subclínica depende de los métodos de estudio utilizados para su detección y la ecocardiografía, junto con la valoración clínica, sigue siendo una herramienta clínica de elección para su diagnóstico precoz.

Conclusiones: 1) Mediante estudio ecocardiográfico sistemático, se encontró una prevalencia muy elevada de alteraciones en pacientes con esclerodermia.

2) La alteración más frecuente fue la disfunción valvular, sobre todo tricuspídea, con o sin elevación subyacente de la presión arterial pulmonar.

3) Se detectó una elevada prevalencia de disfunción diastólica (similar a la de otros estudios) que no se correlacionó con la hipertensión arterial concordante con afectación miocárdica intrínseca de la ES.

GIMAP Y ENFERMEDAD DE BEHÇET: NO ASOCIACIÓN EN POBLACIÓN EUROPEA

Lourdes Ortiz Fernández¹, Marta Conde Jaldón¹, José Raúl García Lozano¹, Marco Antonio Montes Cano¹, Norberto Ortego Centeno², María Jesús Castillo Palma³, Gerard Espinosa⁴, Genaro Graña Gil⁵, Juan Sánchez Bursón⁶, Miguel Ángel González Gay⁷, Ana Celia Barnosi Marín⁸, Roser Solans⁹, Patricia Fanlo¹⁰, Mónica Rodríguez Carballeira¹¹, Teresa Camps¹², Santos Castañeda¹³, Javier Martín¹⁴, María Francisca González Escribano¹.

¹ Servicio de Inmunología, IBI-S, H.U. Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla; ² Servicio de Medicina Interna, H. Clínico San Cecilio, Granada; ³ Servicio de Medicina Interna, H. U. Virgen del Rocío, Sevilla; ⁴ Servicio de Enfermedades Autoinmunes, H. Clinic, Barcelona; ⁵ Servicio de Reumatología, CHU A Coruña; ⁶ Servicio de Reumatología, H. de Valme, Sevilla; ⁷ Servicio de Reumatología, H. Marques de Valdecilla, Santander; ⁸ Servicio de Medicina Interna, H. Torrecárdenas, Almería; ⁹ Servicio de Medicina Interna, H. Vall d'Hebron, Barcelona; ¹⁰ Servicio de Medicina Interna, H. Virgen del Camino, Pamplona; ¹¹ Medicina Interna Unitat de Malalties Autoimmunes i Sistèmiques Hospital Universitari Mútua Terrassa; ¹² Servicio de Medicina Interna, H. Carlos Haya, Málaga; ¹³ Servicio de Reumatología, H. de la Princesa, Madrid; ¹⁴ Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra, Granada. Spain.

Objetivo: Recientemente, se ha descrito asociación entre la región GIMAP y la

enfermedad de Behçet (EB) en población asiática. El propósito de este estudio fue replicar esta asociación en población caucásica.

Material y métodos: Un total de 326 pacientes y 760 controles sanos se genotiparon en seis SNPs previamente descritos como asociados a EB: rs1916012, rs1522596 y rs1608157 (GIMAP4), rs10266069 y rs10256482 (GIMAP2) y rs2286900 (GIMAP1) mediante sondas TaqMan®. Para el cálculo del poder estadístico y el análisis de la distribución de las frecuencias se usaron los programas CaTS Power Calculator y PLINK V.1.07 respectivamente.

Resultados: Todos los polimorfismos estudiados cumplían la ley de Hardy-Weinberg. El poder estadístico fue mayor del 85% para detectar una asociación similar a la descrita en población asiática en los modelos alélico y dominante. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las frecuencias en pacientes y controles para ninguno de los modelos. Al estratificar según las características clínicas se observó un ligero aumento de las frecuencias de los alelos rs1916012A, rs1522596A y rs1608157C en pacientes sin uveítis (0.63, 0.654, 0.611) con respecto a los pacientes con uveítis (0.552, 0.557, 0.547).

Conclusiones: La asociación descrita en población asiática entre la región GIMAP y la enfermedad de Behçet no se replica en nuestra población pero no podemos descartar alguna relación de esta región con manifestaciones clínicas.

identificación del CLUSTER AIM2-IFI16 COMO un nuevo locus de SUSCEPTIBILIDAD EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET utilizando un screening de sensores de Ácidos nucleicos

Lourdes Ortiz Fernández¹, José Raúl García Lozano¹, Marco Antonio Montes Cano¹, Marta Conde Jaldón¹, Norberto Ortego Centeno², Francisco José García Hernández³, Gerard Espinosa⁴, Genaro Graña Gil⁵, Juan Sánchez Bursón⁶, Miguel Ángel González Gay⁷, Ana Celia Barnosi Marín⁸, Roser Solans⁹, Patricia Fanlo¹⁰, Teresa Camps¹¹, Santos Castañeda¹², Antonio Núñez Roldán¹, Javier Martín¹³, María Francisca González Escribano¹.

¹ Servicio de Inmunología, IBI-S, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, España; ² Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico San Cecilio, Granada, España; ³ Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España; ⁴ Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clinic, Barcelona, España; ⁵ Servicio de Reumatología,

Complejo Hospitalario Universitario, A Coruña, España; ⁶ Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España; ⁷ Servicio de Reumatología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, España; ⁸ Servicio de Medicina Interna, Hospital de Torrecárdenas, Almería, España; ⁹ Servicio de Medicina Interna, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España; ¹⁰ Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Camino, Pamplona, España; ¹¹ Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga, España; ¹² Servicio de Reumatología, Hospital de la Princesa, Madrid, España; ¹³ IPB López Neyra, Granada, España.

Objetivo: El propósito de este estudio fue investigar el papel de determinados receptores de la inmunidad innata, concretamente de los sensores de ácidos nucleicos, en la susceptibilidad a enfermedad de Behçet (EB).

Material y métodos: Se incluyeron 292 pacientes y 760 controles y se seleccionaron 74 Tag SNPs (tSNPs) en nueve genes candidatos. El genotipado se realizó utilizando la plataforma MassARRAY SEQUENOM. La cuantificación del ARNm se llevó a cabo por ensayos TaqMan®. Para la construcción de haplotipos se utilizó el programa haploview y para el análisis estadístico PLINK V.1.07 y SPSS

Resultados: Los tSNPs, rs3754459 y rs6940 (IFI16) y rs855873 (AIM2) se asociaron significativamente con la EB (OR=2.26, Pc=0.0041, OR=1.48, Pc=0.032 y OR=1.75, Pc=0.012, respectivamente). El haplotipo "ATG" se encontró con mayor frecuencia en los pacientes (OR=1.47, Pc=0.044), al contrario que "GAA" (OR=0.50, Pc=0.023). En controles estratificados según los haplotipos, las muestras con el haplotipo de riesgo tenían niveles similares de expresión de ARNm para IFI-16 y AIM2 (-0.05±0.60, P=0.634) mientras que las muestras con el haplotipo protector presentaron niveles de expresión mayores de IFI16 que de AIM2 (0.23±0.55, P=0.017); resultados similares a los que se encontraron en las muestras homocigotas para el haplotipo "AAT" que fueron utilizadas como referencia (0.21±0.38, P=0.003).

Conclusiones: Los genes IFI-16 y AIM2 se encuentran asociados con la enfermedad de Behçet en nuestra población. Desequilibrios en la expresión de IFI-16 y AIM2 en los individuos con genotipos de riesgo podrían explicar esta asociación.

ERAP1 Y ENFERMEDAD DE BEHÇET: INTERACCIÓN EPISTÁTICA CON HLA-B. REPLICACIÓN EN POBLACIÓN ESPAÑOLA

Lourdes Ortiz Fernández¹, José Raúl García Lozano¹, Marco Antonio Montes Cano¹, Marta Conde Jaldón¹, Norberto Ortego Centeno

², Rocío González León ³, Gerard Espinosa ⁴, Genaro Graña Gil ⁵, Juan Sánchez Bursón ⁶, Miguel Ángel González Gay ⁷, Ana Celia Bar-nosi Marín ⁸, Roser Solans ⁹, Patricia Fanlo ¹⁰, Teresa Camps ¹¹, Mónica Rodríguez Car-balleira ¹¹, Santos Castañeda ¹², Javier Martín ¹³, María Francisca González Escribano ¹.

¹ Servicio de Inmunología, IBI-S, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, España; ² Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico San Cecilio, Granada, España; ³ Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España; ⁴ Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clinic, Barcelona, España; ⁵ Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario, A Coruña, España; ⁶ Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España; ⁷ Servicio de Reumatología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, España; ⁸ Servicio de Medicina Interna, Hospital de Torrecárdenas, Almería, España; ⁹ Servicio de Medicina Interna, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España; ¹⁰ Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Camino, Pamplona, España; ¹¹ Medicina Interna Unitat de Malalties Autoimmunes i Sistèmiques Hospital Universitari Mútua Terrassa ¹² Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga, España; ¹³ Servicio de Reumatología, Hospital de la Princesa, Madrid, España; ¹⁴ IPB López Neyra, Granada, España.

Objetivo: Replicar en población española la asociación descrita en población Turca entre ERAP1 y la enfermedad de Behçet (EB).

Material y métodos: 304 pacientes EB y 283 controles sanos, previamente genotipados HLA-A y HLA-B utilizando PCR-SSOP. El genotipado de cinco SNPs en el gen ERAP1: rs27044, rs17482078, rs10050860, rs30187, rs2287987, se realizó mediante sondas TaqMan. La comparación de frecuencias se realizó mediante χ^2 , para la construcción de haplotipos se utilizó Haploview y para los análisis de regresión logística Epi Info 2002.

Resultados: Las frecuencias de individuos homocigotos para los alelos minoritarios de los 5 SNPs se encontraron aumentadas en pacientes aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Estos 5 SNPs están en desequilibrio de ligamiento encontrándose 4 haplotipos en nuestra población. Los individuos se clasificaron como Ho, aquellos que presentaban las mismas mutaciones en ambos cromosomas; dHe, los que tienen mutaciones diferentes en ambos cromosomas; He, con mutaciones en un solo cromosoma y N, sin mutaciones. En el estudio de regresión logística, "Ho" fue la única variable independiente asociada (19.1% pacientes vs 12.9% controles, $p=0.049$, OR=1.88, 95%IC 1.0-3.51) y se mantiene significativa después de introducir el factor HLA-B ($p=0.007$, OR=2.61, 95%IC 1.30-5.20). La condición Ho positivo incrementaba la OR

en individuos con el factor de riesgo HLA-B de 5.79 a 16.75.

Conclusiones: Nuestros datos confirman la asociación entre ERAP1 y la EB en población Caucásica. La asociación se ajusta a un modelo recesivo con interacción epistática con el factor HLA-B.

ActiVidAd infIAmA toriA en IA Arteritis de t AKAyAsu mediAnte TOMOGRAFIA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

Patricia Villanueva Rodríguez, Josefa Jiménez Arjona, Salvador López Cárdenas, Eva Menor Campos, Joan Rosal Obrador. Hospital General Jerez De La Frontera.

Objetivo: La arteritis de Takayasu (AT) es una vasculitis crónica inflamatoria idiopática que afecta principalmente a medianos y grandes vasos, fundamentalmente a la aorta y a los troncos supraaórticos, provocando estenosis y aneurismas de los vasos sanguíneos. Afecta a mujeres jóvenes. El diagnóstico se apoya en pruebas de imagen del árbol arterial por RMN, TC o arteriografía. El PET, técnica mediante la aplicación de un radiotrazador y toma de imágenes, detecta zonas de alto contenido metabólico (cáncer, procesos infecciosos o inflamatorios). En la AT, el PET detecta la actividad antes que en el TC y la RMN, por lo que es de gran utilidad para el diagnóstico y en el seguimiento de la enfermedad tras realización de tratamiento.

Material y métodos: Presentamos a una paciente de 47 años con astenia crónica oscilante, parestesias y pérdida de fuerza en MSI. La TA mostró en MSD 144/64 mmHg y en MSI 93/62 mmHg; con disociación de pulsos radiales, atrofia muscular en MSI. En la auscultación: extrasístoles aisladas y soplo carotídeo bilateral III/IV. En analítica: anemia con Hb 10,9 g/dl; elevación de reactantes de fase aguda (PCR 2,62 mg/dl y VSG 64 mm/h). Serología y estudio de autoinmunidad negativos. En la Angio-RMN de TSA (fig.1): oclusión completa de subclavia y vertebral izquierdas desde su origen, carótida común izquierda con varias estenosis del segmento corto y carótida común derecha ocluida desde su origen. Según los criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Reumatología la paciente es afecta de Arteritis de Takayasu, iniciando tratamiento esteroideo y bolos de ciclofosfamida. Tras completar un año, una AngioRNM de control no expresó datos respecto a la actividad de la enfermedad. Se completó estudio con realización de PET-TC (F18FDG) (fig.2) que descartó actividad inflamatoria.

Resultados: El PET ha sido claramente útil frente a la AngioRNM de control durante el tratamiento en nuestra paciente para valoración de la actividad inflamatoria activa.

Conclusiones: El PET-TAC constituye

en la actualidad una herramienta de gran utilidad, para determinar la existencia de actividad inflamatoria en la AT tanto en el diagnóstico y el seguimiento, y por tanto para determinar el momento óptimo para suspensión de tratamiento tras la fase activa.

ESTUDIO DEL COMPONENTE GENÉTICO COMPARTIDO DE LA AUTOINMUNIDAD: identificAción de nueVos LOCI DE SUSCEPTIBILIDAD A ESCLEROSIS SISTÉMICA

Lara Bossini Castillo ¹, José Ezequiel Martín ¹, Patricia Carreira ², Carmen Pilar Simeón ³, Iván Castellví ⁴, Miguel Ángel González Gay ⁵, Norberto Ortego Centeno ⁶, José Antonio Vargas ⁷, Rosa García Portales ⁸, María Teresa Camps ⁹, María F. González Escribano ¹⁰, Francisco José García Hernández ¹¹, M^a Jesús Castillo ¹¹, M^a Ángeles Aguirre ¹², the Spanish Scleroderma Group, the US Scleroderma Group, the Canadian Scleroderma Research Group, the European Scleroderma Group, the ImmunoChip Consortium, Timothy RDJ Radstake ^{13,14}, Carmen Fonseca ¹⁵, Bobby P.C. Koelmann ¹⁶, Maureen D. Mayes ¹⁷, Javier Martín ¹.

¹ Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, IPBLN-CSIC, Granada, España;

² Departamento de Reumatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España;

³ Departamento de Medicina Interna, Hospital Valle de Hebrón, Barcelona, España; ⁴

Departamento de Reumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona,

España; ⁵ Departamento de Reumatología,

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IFIMAV, Santander, España; ⁶ Unidad de

Enfermedades Sistémicas Autoinmunes,

Departamento de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario San Cecilio, Granada,

España; ⁷ Departamento de Medicina Interna,

Hospital Virgen de las Nieves, Granada,

España; ⁸ Departamento de Reumatología,

Hospital Virgen de la Victoria, Málaga,

España; ⁹ Departamento de Medicina Interna,

Hospital Carlos Haya, Málaga, España; ¹⁰

Departamento de Inmunología, Hospital

Virgen del Rocío, Sevilla, España; ¹¹ Depar-

tamento de Medicina Interna, Hospital Virgen

del Rocío, Sevilla, España; ¹² Departamento

de Reumatología, Hospital Reina Sofía/

IMIBIC, Córdoba, España; ¹³ Department

of Rheumatology & Clinical Immunology,

University Medical Center, Utrecht, The

Netherlands; ¹⁴ Department of Rheumatology,

Objetivo: La esclerosis sistémica o esclerodermia (SSc) es una enfermedad compleja crónica caracterizada por fibrosis, vasculopatía y eventos autoinmunes. Gracias a diferentes proyectos colaborativos de gran magnitud, se han reclutado cohortes de pacientes de gran tamaño que han permitido interrogar el componente genético de esta patología. Diferentes estudios han puesto de manifiesto la existencia de loci de susceptibilidad a SSc específicos de la enfermedad y otros muchos englobados dentro del componente genético común de la autoinmunidad. Por lo tanto, nuestro objetivo era identificar nuevos genes asociados a SSc compartidos con otras enfermedades autoinmunes y realizar un mapeo fino de los loci ya conocidos.

Material y métodos: Para este estudio se seleccionó una nueva plataforma de genotipado orientada al estudio de genes previamente asociados con autoinmunidad. El diseño del ImmunoBeadchip (Illumina) contiene 196,524 variantes genéticas (SNPs) localizadas en 186 loci de riesgo. Un total de 1,959 casos y 3,582 controles de España y Norteamérica fueron genotipados usando este array. Ocho SNPs fuera del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) se seleccionaron para una fase de replicación que incluyó 4,017 casos y 5,935 controles de ascendencia europea adicionales. Además, realizamos un análisis exhaustivo de la región del MHC, que incluyó la imputación de alelos clásicos y la identificación de un modelo explicativo de la asociación.

Resultados: Tres nuevos loci asociados a la SSc fueron identificados: DNA-SE1L3, SCHIP1/IL12A y ATG5. Cabe destacar que la asociación en el locus de la DNASE1L3 con los pacientes que presentan anticuerpos anticentrómero es la más significativa descrita hasta la fecha fuera del MHC ($p = 4.25 \times 10^{-31}$ OR=2.03). El SNP asociado produce un cambio de aminoácido no sinónimo y origina una proteína sin actividad de DNasa. Además, redefinimos la región de asociación de varios loci de riesgo a SSc conocidos previamente. Finalmente, el análisis del MHC resultó en un modelo de 6 posiciones aminoacídicas y 7 SNPs que explicaba la asociación de la región.

Conclusiones: Este estudio ha aumentado el número de factores genéticos de susceptibilidad a la SSc. De este modo, ha permitido incluir a procesos de eliminación de residuos apoptóticos y autofagia como posibles rutas patogénicas y ha reforzado el papel de la vía de la IL12 en la enfermedad. Asimismo, los resultados obtenidos en el MHC y otros loci aportan una imagen más detallada de asociaciones previamente conocidas. Nuestros datos podrían conducir a la identificación de posibles dianas terapéuticas no consideradas previamente.

Tratamiento con lenalidomida en IAs manifiestas por acciones cutáneas del LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO resistente al tratamiento convencional

Machado Vilchez, Marina; Flor Barrios, Francisco José; Bermejo Vázquez, Susana; Martín Suárez, Ignacio.
Hospital Juan Ramón Jiménez.

Objetivo: Mostrar los resultados de nuestra experiencia clínica en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso sistémico (LES) con Lenalidomida, un análogo de la Talidomida con más potencia sobre la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y menor frecuencia de aparición de efectos secundarios (neuropatía periférica, sedación, estreñimiento).

Material y métodos: Revisión de las historias clínicas de dos pacientes diagnosticados de LES que presentaban manifestaciones cutáneas (lupus eritematoso cutáneo subagudo -LECS-) tratados con Lenalidomida.

Resultados: Dos pacientes con LES y manifestaciones de LECS severas, uno de ellos con formas ampollosas (síndrome de Rowell), que no tuvieron buena respuesta a tratamiento inmunosupresor con Metotrexate, Ciclosporina e Hidroxicloroquina, recibieron tratamiento con Talidomida con aceptable resultado clínico y mejoría de las manifestaciones cutáneas. Debido a la aparición de parestesias por neurotoxicidad, hubo que suspender el tratamiento en los dos casos. Al presentar empeoramiento de las lesiones cutáneas tras la suspensión de la Talidomida, se inicia tratamiento con Lenalidomida 5 mg al día presentando ambos una respuesta clínica cutáneo-mucosa completa sin aparición de efectos secundarios.

Conclusiones: Según la bibliografía revisada, aproximadamente el 25% de los casos de LES con manifestaciones cutáneas severas son resistentes al tratamiento con antipalúdicos. Entre las terapias alternativas, la Talidomida ha demostrado una alta eficacia en el tratamiento de las lesiones cutáneas, sin embargo es una terapia difícil de mantener de manera crónica debido al perfil de efectos secundarios, incluyendo la teratogenicidad y la neuropatía periférica, motivo de suspensión en los dos casos presentados. Existe poca evidencia clínica acerca del uso de Lenalidomida en este tipo de pacientes, pues sólo hay descritas varias series de casos con reducido número de pacientes, no obstante, con resultados muy esperanzadores.

En nuestra experiencia, la Lenalidomida se ha mostrado como un fármaco seguro y muy eficaz para el control de las manifestaciones cutáneas del lupus resistentes a tratamiento convencional.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO Y NECROSIS DE MÉDULA ÓSEA: UNA COMPLICACIÓN GRAVE Y POCO FRECUENTE

Bermejo Vázquez, Susana; Machado Vilchez, Marina; Flor Barrios, Francisco José; Martín Suárez, Ignacio.
Hospital Juan Ramón Jiménez.

Objetivos: Conocer las características clínicas y forma de presentación de la necrosis de médula ósea como manifestación del Síndrome antifosfolípido (SAF).

Material y métodos: Revisión de la historia clínica de un caso de una paciente con lupus eritematoso sistémico (LES) y necrosis medular focal en calcáneo izquierdo como debut de un SAF potencialmente fatal.

Resultados: La necrosis de médula ósea es una complicación rara y potencialmente fatal. Se caracteriza por la destrucción del tejido hematopoyético con preservación ósea. Recientemente, se han documentado casos severos de necrosis de médula ósea en el contexto de SAF catastrófico, sugiriendo la posibilidad de que esta entidad podría estar en relación con una microangiopatía trombótica.

Presentamos el caso de una paciente de 32 años con antecedentes de Psoriasis eritrodérmica grave, actualmente estable. En seguimiento en consultas externas de Enfermedades sistémicas por LES y Paniculitis lúpica calcificante severa con brotes recidivantes y de difícil control, precisando múltiples pautas de tratamiento inmunosupresor y finalmente tratamiento con Rituximab.

En los meses siguientes, se consiguió controlar actividad lúpica y los brotes de paniculitis pero la paciente comenzó con dolor a nivel de calcáneo izquierdo. Se solicitó una Rx simple y el TAC que no presentaron alteraciones reseñables. La RMN evidenció una lesión de contornos bien definidos a dicho nivel sin destrucción ósea ni afectación de partes blandas. La biopsia mostró hallazgos compatibles con necrosis de médula ósea.

En nuestro caso, ante una paciente con LES y necrosis focal de médula ósea, se sospechó un estado de hipercoagulabilidad asociado. El estudio de hipercoagulabilidad evidenció anticoagulante lúpico (AL) positivo a títulos altos. Finalmente, dada la existencia de un proceso trombótico intramedular en una paciente con LES y presencia de AL positivo se realizó el diagnóstico de SAF.

Conclusiones: 1.- Es una complicación grave y poco frecuente del SAF, pero hay casos descritos y por ello es necesario tener un alto índice de sospecha y considerarla en el diagnóstico diferencial.

2.- La demora en el diagnóstico se asocia a un aumento de la morbimortalidad, ya que puede desembocar en un SAF grave y una aplasia medular.

3.- Este caso nos ilustra la complejidad de manejo y tratamiento de pacientes con LES no sólo por la coexistencia de otros procesos autoinmunes, si no por la refractariedad y el propio curso de la enfermedad.

tratamiento con RITUXIMAB EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO GRAVE

Flor Barrios, Francisco José; Bermejo Vázquez, Susana; Machado Vilchez, Marina; Martín Suárez, Ignacio. Hospital Juan Ramón Jiménez.

Objetivo: Mostrar nuestra experiencia en el uso de Rituximab en el tratamiento del síndrome antifosfolípido (SAF) grave.

Material y métodos: Revisión de la historia clínica de cinco pacientes con diversas manifestaciones clínicas graves del SAF que recibieron tratamiento con Rituximab.

Resultados: Se utilizó Rituximab a dosis de 375 mg/m2 durante cuatro semanas. En dos casos la indicación fue el empeoramiento de la actividad de la enfermedad con aparición de manifestaciones trombóticas (y hemorrágicas además, en uno de ellos) en diversos órganos, asociadas a la aparición de anticuerpos anti-protrombina. En otro caso, la aparición en una paciente con lupus, de una manifestación potencialmente fatal: necrosis de médula ósea. Por último, en dos casos por presentar manifestaciones neurológicas graves (mielitis transversa/isquemia medular). En todos los casos tuvo una excelente tolerancia, contribuyendo a estabilizar la situación del SAF y a la estabilización/regresión de los eventos comentados sin aparición de otros nuevos.

Conclusiones: Existe cierta experiencia, aunque todavía escasa, comunicada en la literatura sobre el tratamiento con Rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno de superficie CD20

expresado por las células B, en pacientes con SAF grave que puede contribuir a la estabilización en la evolución de la enfermedad. Hasta ahora se ha aprobado su uso para el tratamiento del linfoma folicular no Hodgkin y la artritis reumatoide. Recientemente se ha descrito una serie de casos de pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados con Rituximab con buena respuesta al mismo.

En nuestra experiencia, el uso de Rituximab en el SAF grave es bien tolerado y contribuye a la estabilización clínica del mismo.

FORMA DE PRESENTACIÓN DE SARCOIDOSIS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS.

EXPERIENCIA DE 5 AÑOS

Víctor González Doce ¹, Josefa Jiménez Arjona ², Salvador López Cárdenas ².

¹ Servicio de Medicina Interna. Hospital General Santa María del Puerto; ² Unidad de Medicina Interna. Hospital General de Jerez de la Frontera.

Introducción: La sarcoidosis es una enfermedad sistémica de causa desconocida, caracterizada por la inflamación granulomatosa. Los órganos afectados con más frecuencia son los pulmones y los ganglios linfáticos, seguidos de la piel y los ojos.

Presentamos una recopilación de los casos de sarcoidosis de diagnosticados durante su ingreso en los últimos 5 años.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo de la forma de presentación de los pacientes diagnosticados de sarcoidosis durante su ingreso hospitalario durante los últimos 5 años.

Resultados: Se recogieron un total de 15 pacientes de nuevo diagnóstico hospitalario. La media de edad fue de 51 años (27-81). La relación hombre-mujer fue 7:8. La relación de afectación al diagnóstico fue: afectación pulmonar 12 casos; ade-

nopatías mediastínicas aisladas 11 casos, afectación cutánea 3 casos; eritema nodoso, LOES hepatoesplénicas, LOES esplénicas aisladas, síndrome poliadenopático, síndrome de Löfgren e hiperalcemia, 2 casos cada uno.

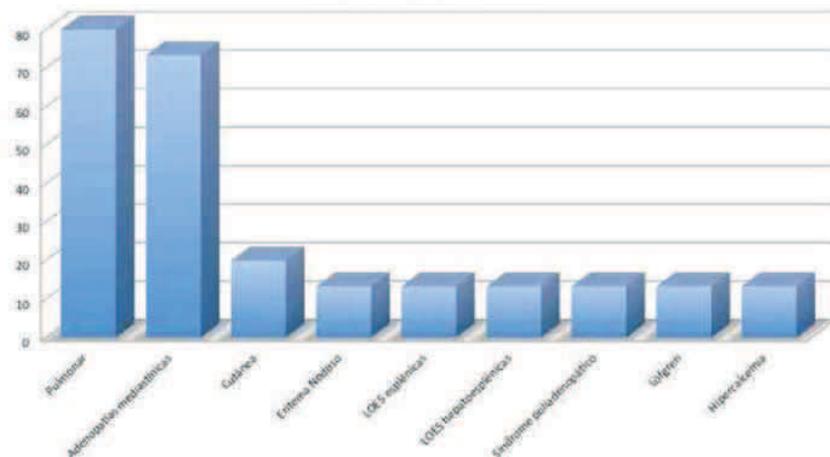
Conclusiones: La afectación parenquimatosa pulmonar con adenopatías pulmonares y mediastínicas continúa siendo la forma de presentación más frecuente de sarcoidosis en el medio hospitalario. La afectación del resto de órganos/aparatos suele acompañar a la forma pulmonar, aunque en ocasiones constituyen el síntoma guía que lleva al diagnóstico.

ANÁLISIS DEL POSIBLE PAPEL DEL GEN PPARG EN LA SUSCEPTIBILIDAD A ESCLEROSIS SISTÉMICA MEDIANTE UN estudio de seguimiento DE GWAS

Elena López Isac ¹, Carmen P Simeón ², José Luis Callejas ³, José Andrés Roman Ivorra ⁴, Norberto Ortego Centeno ³, Rosa García Portales ⁵, María Teresa Camps ⁶, María F. González Escribano ⁷, Francisco José García Hernández ⁸, M^{ra} Jesús Castillo ⁸, M^{ra} Ángeles Aguirre ⁹, Spanish Scleroderma Group, Lorenzo Beretta ¹⁰, Claudio Lunardi ¹¹, Carmen Fonseca ¹², European SSc Group, Shervin Assassi ¹³, Bobby P Koeleman ¹⁴, Maureen D. Mayes ¹³, Timothy RDJ Radstake ¹⁵, Javier Martín ¹.

¹ Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra, IPBLN-CSIC, Granada, Spain; ² Servicio de Medicina Interna, Hospital Valle de Hebron, Barcelona, Spain; ³ Unidad de Enfermedades Sistémicas Autoinmunes, Departamento de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario San Cecilio, Granada, España; ⁴ Rheumatology Department, Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain; ⁵ Departamento de Reumatología, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España; ⁶ Departamento de Medicina Interna, Hospital Carlos Haya, Málaga, España; ⁷ Departamento de Inmunología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España; ⁸ Departamento de Medicina Interna, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España; ⁹ Departamento de Reumatología, Hospital Reina Sofía/IMBIC, Córdoba, España; ¹⁰ Referral Center for Systemic Autoimmune Diseases, Fondazione IRCCS Cal' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Milan, Italy; ¹¹ Department of Medicine, Università degli Studi di Verona, Verona, Italy; ¹² Centre for Rheumatology, Royal Free and University College Medical School, London, United Kingdom; ¹³ The University of Texas Health Science Center-Houston, Houston, Texas, USA; ¹⁴ Section Complex Genetics, Department of Medical Genetics, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands; ¹⁵ Department of Rheumatology and Clinical Immunology, University Medical Center Utrecht, The Netherlands.

Figura 7. Forma de presentación.



Introducción: un reciente estudio de asociación de genoma completo (GWAS, del inglés "genome-wide association study") llevado a cabo en una cohorte francesa de pacientes de esclerosis sistémica (SSc, del inglés "systemic sclerosis") describió varios polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, del inglés "single-nucleotide polymorphisms") fuera de la región HLA que presentaban valores de asociación nominal en la fase inicial del estudio. Nuestro objetivo fue llevar a cabo un estudio de seguimiento de esas asociaciones para poder identificar variantes de susceptibilidad posiblemente enmascaradas debido a falta de poder estadístico.

Material y métodos: en la primera fase de este estudio se analizaron 66 SNPs no-HLA con un P-valor < 10⁻⁴ en la fase inicial del GWAS llevado a cabo en la cohorte francesa mediante un meta-análisis, combinando los datos para dichos polimorfismos de los dos GWASs en SSc publicados hasta la fecha. En esta primera fase se incluyeron 2,921 pacientes de SSc y 6,963 controles sanos. Dos SNPs, PPARG rs310746 and CHRNA9 rs6832151, fueron seleccionados para la fase de replicación del presente estudio (1,068 pacientes de SSc y 6,762 controles sanos).

Resultados: se observaron asociaciones nominales para ambos SNPs ((PPARG rs310746 (PMH = 1.90 x 10⁻⁶, OR= 1.28) y CHRNA9 rs6832151 (PMH = 4.30 x 10⁻⁶, OR= 1.17)) en la primera fase del estudio. En la fase de replicación, observamos una tendencia de asociación para PPARG rs310746 (P-valor = 0.066, OR= 1.17). El meta-análisis global llevado a cabo incluyendo todas las cohortes analizadas en el presente estudio reveló que la asociación de PPARG rs310746 con SSc se mantenía con una asociación nominal (PMH = 5.00 x 10⁻⁷, OR= 1.25). No observamos evidencia de asociación para CHRNA9 rs6832151 en la fase de replicación ni en el meta-análisis global del estudio.

Conclusiones: nuestros resultados sugieren que el gen PPARG puede tener un papel en el desarrollo de la SSc. Este gen codifica el receptor PPARG, para el cual recientemente se han descrito efectos antifibróticos, dato muy relevante para la SSc, enfermedad en la cual la fibrosis de la piel y órganos internos es una de las principales características clínicas.

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (ANA) SOLICITADOS EN EL HOSPITAL DE JEREZ EN LOS ÚLTIMOS 7 AÑOS

Rubio Marín, Patricia¹; Menor Almagro, Raúl²; Alcaraz García, Salvador¹; Rodríguez Gutierrez, Juan Francisco³; De la Iglesia, José Luis².

¹ Servicio de Medicina Interna, ² Sección de Reumatología, ³ Unidad de Inmunología, Hospital de Jerez.

Objetivo: Los anticuerpos antinucleares (ANA) son inmunoglobulinas que reconocen componentes celulares autólogos (nucleares y citoplasmáticos), y su detección se realiza mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI). El patrón observado y el título pueden resultar de utilidad en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades autoinmunes. El objetivo de nuestro trabajo es determinar la prevalencia, patrón y título de las pruebas solicitadas.

Método: Solicitamos a la Unidad de Inmunología de nuestro hospital los test de ANA realizados entre los años 2007 y 2012, y revisamos los correspondientes al Servicio de Medicina Interna. Registramos la edad, el patrón de ANA por IFI (homogéneo, moteado fino, moteado grueso, citoplasmático, nucleolar, centromérico, membrana nuclear, nuclear dots y PCNA), la dilución, la positividad a ENA (Ro-52, Ro-60, La, RNP, ribosoma, histona, nucleosoma, Scl-70, centrómero, Sm y Jo-1), anti DNA, anticuerpos relacionados con el perfil hepático y con la coagulación (anticoagulante lúpico, anticardiolipina y β 2 glicoproteína).

Resultados: De los 29850 tests solicitados 1774 correspondían al Servicio de Medicina Interna, de los cuales resultaron positivos 498 de un total de 164 pacientes.

Tabla 4

Tipo de patrón observado	Número pacientes
Homogéneo	132
Moteado fino	280
Moteado grueso	4
Citoplasmático	22
Nucleolar	64
Centromérico	19
Nuclear dots	5
Membrana nuclear	6
PCNA	1

Tabla 5

Anti-ENA	Número muestras
SmB/SmD	9
RNP A,C,70	15
Ro-52	70
Ro-60	62
La	38
Histonas	9
Ribosomas	9
Centrómero	11
Jo-1	6
Scl70	4

366 fueron mujeres (73,4%). La media de edad fue de 51,1 +/- 17,8. Los patrones más frecuentes se muestran en la tabla 4. La dilución más frecuente fue 1/80 (136 muestras), seguida de 1/160 (136), 1/320 (87), 1/640 (68) y 1/320 (25). 41 muestras resultaron anti DNA positivo por ELISA. Respecto a los anti-ENA su resultado se muestra en la tabla 5.

Conclusiones: La determinación de ANA mediante IFI es la principal prueba de screening ante la sospecha de enfermedades autoinmunes. Existe una clara asociación entre patrón y título observado con el reconocimiento de antígenos específicos, determinando su utilidad clínica con implicaciones pronósticas y terapéuticas. Se propone pues un estudio de la revisión del diagnóstico de los pacientes y su asociación a las variables observadas.

influencia de los niveles de Vit A y D en LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS trAtadas con Glucocorticoides

Miguel Ortego Jurado², José Luis Callejas Rubio¹, Raquel Ríos Fernández¹, María Ruiz Ruigómez¹, Marta García Morales¹, Juan González Moreno², Leticia Ruíz Rivera¹, Jon Badiola González¹, Norberto Ortego Centeno¹.

¹ Hospital Clínico San Cecilio, Granada;

² Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca.

Introducción: Recientemente se ha comunicado que las mujeres postmenopáusicas tratadas con bisfosfonatos que mantienen niveles de 25(OH)D >30-33 ng/ml tienen más posibilidades de obtener una respuesta favorable que las mujeres con niveles inferiores.

Objetivos: Analizar si las mujeres postmenopáusicas tratadas con glucocorticoides (GC) y que reciben bisfosfonatos como profilaxis secundaria tienen una mejor respuesta a los mismos.

Materiales y métodos: Se analizaron, de forma prospectiva, un total de 61 mujeres postmenopáusicas con diferentes enfermedades autoinmunes en tratamiento con GC y que recibían cualquier bisfosfonato como profilaxis de la pérdida de masa ósea. Se analizaron la dosis media de prednisona (Pd) recibida, los niveles basales de 25(OH)D y la variación de la masa ósea en cuello de fémur (CF) y columna lumbar (CL). Se consideraron niveles normales si 25(OH)D >30 ng/ml, insuficientes si 25(OH)D entre 15 y 29,9 ng/ml y deficiencia si <15 ng/ml.

Resultados: La edad media fue 66,7 (\pm 10,98) años, la dosis media de Pd recibida fue 5,3 (\pm 3,5) mg/d. El 64% recibía tratamiento con calciferol y el 31% con

calcifediol. Recibían risedronato el 62%, alendronato el 20%, ibandronato el 15% y zoledrónico el 3%. La masa ósea basal en CL y CF, respectivamente, fue normal en 18% y 39% de las pacientes, había osteopenia en 54% y 39% y osteoporosis en 28% y 12%. Los niveles de 25(OH)D fueron 29,9 (\pm 5) ng/ml. Un 49% tuvieron niveles normales (La variación de masa ósea fue -0,1% (\pm 3,6) en CL, y -0,9% (\pm 4,8) en CF. En términos de ganancia o pérdida de masa ósea. Un 49% de las mujeres ganaron masa ósea en CL y un 41% en CF. Los niveles de 25(OH)D no difirieron entre respondedores y no respondedores ni en CL, ni en CF.

Conclusiones: En mujeres postmenopáusicas tratadas con dosis bajas de GC el tratamiento profiláctico con bisfosfonatos consiguió una estabilización más que ganancia de masa ósea. Mantener unos niveles adecuados de 25(OH)D no parece influir en una mejor respuesta.

¿QUÉ FACTORES SE RELACIONAN con los niveles DE VITAMINA D EN PACIENTES trA t Ados con Glucocorticoides?

Miguel Ortego Jurado ², José Luis Callejas Rubio ¹, Raquel Ríos Fernández ¹, Concepción Fernández Roldán ¹, Marta García Morales ¹, Juan González Moreno ², Leticia Ruiz Rivera ¹, Norberto Ortego Centeno ¹.

¹ Hospital Clínico San Cecilio, Granada;

² Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca.

Introducción: Con más o menos fundamento, en los últimos años se viene recomendando mantener niveles “adecuados” de 25(OH)D (>30 ng/ml), de forma universal, pero en especial en pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes, tanto con el fin de mantener unos huesos saludables, como con el objetivo de conseguir un mejor control de la enfermedad, puesto que en algunas de ellas se ha referido la existencia de correlación entre los niveles de la hormona y la actividad de la enfermedad. Sin embargo, los niveles observados en la práctica clínica, son, con frecuencia, subóptimos.

Nuestro objetivo fue analizar los factores relacionados con unos niveles bajos de 25(OH)D en una cohorte de pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes tratados con dosis bajas de glucocorticoides (GC).

Pacientes y métodos: Llevamos a cabo un estudio prospectivo en el que se incluyeron todos los enfermos mayores de 18 años atendidos en nuestra Unidad, en tratamiento con GC durante los 3 meses previos, y se preveía que los iban a mantener durante un periodo superior a 6 meses, que no padecieran neoplasia, hiperparatiroidismo o insuficiencia renal, y que

Figura 8

		N	%	Mean	SD
Menopausia	Yes	61	100.0%		
AGE				66.66	10.98
WEIGHT				69	12
HEIGHT				155	6
BM				28.94	5.05
Prednisone (mg/d)				5.34	3.49
Vitamin D supplements	No	3	4.9%		
	Calciferol	39	63.9%		
	Calcifediol	19	31.1%		
BMDLS_basal				.8662	.1182
BMDFN_basal				.7210	.1230
BONE MASS LS	Normal	11	18.0%		
	Osteopenia	33	54.1%		
	Osteoporosis	17	27.9%		
BONE MASS FN	Normal	24	39.3%		
	Osteopenia	30	49.2%		
	Osteoporosis	7	11.5%		
25 (OH)VitD ng/ml				29.91	12.04
25VitD > 30 ng/ml		30.00	49.20		
25(OH)vitD status	Normal	30	49.2%		
	Insufficiency	25	41.0%		
	Deficiency	6	9.8%		
Increase BMD CF%				-.87	4.84
Increase BMD CF	Si	25	41.0%		
	No	36	59.0%		
Increase BMD LS%				-.08	3.64
Increase BMD LS	Si	30	49.2%		
	No	31	50.8%		

accedieron a participar en el estudio. Se realizaron determinaciones analíticas, entre ellas niveles de 25(OH)D, en los meses de máxima insolación (abril-septiembre) y mínima insolación (octubre-marzo) calculando la media de ambas determinaciones. Se recogieron, igualmente, diferentes variables clínicas, incluyendo la dosis de Pd calculada en mg/d y la administración de vitamina D, incluyendo la formulación empleada. Se consideraron niveles normales de vitamina D si 25(OH)D >30 ng/ml, insuficiencia si niveles entre 15 y 30 ng/ml y deficiencia si niveles <15 ng/ml.

Resultados: Se incluyeron un total de 147 pacientes. El 46,9% de los cuales tuvieron niveles normales de 25(OH)D, el 41% insuficientes y el 12% deficientes, cuando se consideró la media anual. El 95,7% de los pacientes con niveles normales de 25(OH)D, el 94,4% de los pacientes con niveles insuficientes y el 5,6% de los deficientes, recibían suplementos de vitamina D.

En el análisis univariante, se relacionaron con niveles bajos de 25(OH)D: el IMC (r: -0,19; p = 0,025), la dosis diaria media de Pd (r: -0,25; p = 0,003) y el hecho de recibir o no suplementos de VitD (r: 0,29; p = 0,001). Los pacientes que recibieron calcifediol tuvieron mayores niveles de 25(OH)D que los que recibieron calciferol.

En el análisis multivariante la dosis de Pd, el IMV y el aporte de VitD explicaron los niveles de 25(OH)D.

Conclusiones: La relación del IMC con los niveles de 25(OH)D es bien conocida. Lo es menos la relación con la dosis diaria de Pd. En muchas enfermedades, como el LES, se describe relación entre actividad y niveles de 25(OH)D. Lo que es indudable es que la actividad se asocia con mayor dosis de GC y eso puede explicar menores niveles de 25(OH)D. Conocer este dato nos parece interesante para no sacar conclusiones erróneas cuando se analizan estudios transversales.

¿INFLUYE EL TIPO DE CORTICOIDE EN LA RESPUESTA A BISFOSFONATOS COMO PROFILAXIS SECUNDARIA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS trA t AdAs con Glucocorticoides?

Miguel Ortego Jurado ², José Luis Callejas Rubio ¹, Raquel Ríos Fernández ¹, Concepción López Robles ¹, Juan González Moreno ², Concepción Fernández Roldán ¹, Jon Badiola González ¹.

¹ Hospital Clínico San Cecilio, Granada;

² Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca.

Introducción: Desde hace tiempo se mantiene la idea de que deflazacort (DZ), un corticoide menos potente que la pred-

nisona (aproximadamente 66%), tiene menos efectos sobre el metabolismo hidrocarbonado y mineral. Por este motivo tiende a utilizarse en pacientes con alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y/o con baja masa ósea. Sin embargo, los estudios sobre su efecto en el metabolismo mineral son escasos y, en general, no apoyan esta idea. Nuestro objetivo fue valorar si, en mujeres postmenopáusicas en tratamiento con glucocorticoides (GC) que reciben bisfosfonatos como profilaxis secundaria de la pérdida de masa ósea, la administración de Dz se traduce en una mejor respuesta que en los tratados con prednisona (Pd).

Pacientes y métodos: El estudio forma de uno prospectivo en pacientes tratados con GC seguidos desde hace años en nuestra Unidad. Se trata de pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes para cuyo control reciben glucocorticoides (GC) y diferentes estrategias de profilaxis de pérdida de masa ósea. En este caso se recogieron los datos referentes a mujeres postmenopáusicas incluidas en el mismo y que estaban tratadas con diferentes bisfosfonatos. Se recogieron datos sobre la dosis media de glucocorticoides, traducida a equivalente de prednisona (6 mg de Dz = 4 mg de Pd), z-score basal en columna lumbar (CL) y cuello de fémur (CF), nive-

Tabla 6. Estadísticos de grupo.

Tipo_corti		n	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Incr BMD CL%	Deflazacort	19	.7889	3.31674	.76091
	Prednisona	41	-.4840	3.75022	.58569
Incr BMD CF%	Deflazacort	19	1.0637	5.03136	1.15427
	Prednisona	41	-1.7590	4.52906	.70732
EDAD	Deflazacort	19	71.3684	9.92869	2.27780
	Prednisona	42	64.5238	10.86556	1.67659
IMC	Deflazacort	19	29.3674	5.10121	1.17030
	Prednisona	42	28.7422	5.08376	.78444
Pd_o_Dz	Deflazacort	19	4.4211	2.73487	.62742
	Prednisona	42	5.7619	3.73937	.57700
VitD total	Deflazacort	19	26.5224	10.74286	2.46458
	Prednisona	42	31.4372	12.40239	1.91373
incremento_MO_CL	Deflazacort	19	.00653	.029355	.006734
	Prednisona	41	-.00475	.033174	.005181
incremento_MO_CF	Deflazacort	19	.00598	.033246	.007627
	Prednisona	41	-.01395	.032249	.005036

Figura 9. Pruebas de muestras independientes.

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	Prueba T para la igualdad de medias								
								95% Intervalo de confianza para la diferencia		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior
Incr BMD CL%	Se han asumido varianzas iguales	.448	.506	1.267	58	.210	1.27294	1.00500	-.73878	3.28466
	No se han asumido varianzas iguales			1.326	39.420	.193	1.27294	.96022	-.66862	3.21450
Incr BMD CF%	Se han asumido varianzas iguales	.285	.595	2.168	58	.034	2.82262	1.30180	.21679	5.42846
	No se han asumido varianzas iguales			2.085	32.024	.045	2.82262	1.35375	.06520	5.58005
EDAD	Se han asumido varianzas iguales	.200	.656	2.338	59	.023	6.84461	2.92751	.98667	12.70255
	No se han asumido varianzas iguales			2.420	37.903	.020	6.84461	2.82831	1.11852	12.57070
IMC	Se han asumido varianzas iguales	.418	.521	.444	59	.658	.62527	1.40703	-2.19019	3.44073
	No se han asumido varianzas iguales			.444	34.730	.660	.62527	1.40888	-2.23571	3.48624
Pd_o_Dz	Se han asumido varianzas iguales	1.431	.236	-1.400	59	.167	-1.34085	.95771	-3.25722	.57552
	No se han asumido varianzas iguales			-1.573	46.667	.122	-1.34085	.85240	-3.05598	.37428
VitD total	Se han asumido varianzas iguales	.577	.451	-1.491	59	.141	-4.91487	3.29581	-11.50977	1.68002
	No se han asumido varianzas iguales			-1.575	39.884	.123	-4.91487	3.12034	-11.22189	1.39214
incremento_MO_CL	Se han asumido varianzas iguales	.446	.507	1.268	58	.210	.011275	.008891	-.006523	.029073
	No se han asumido varianzas iguales			1.327	39.401	.192	.011275	.008497	-.005906	.028456
incremento_MO_CF	Se han asumido varianzas iguales	.036	.850	2.206	58	.031	.019938	.009037	.001849	.038027
	No se han asumido varianzas iguales			2.181	34.194	.036	.019938	.009140	.001367	.038509

les de 25(OH)D medios y la variación, en porcentaje, de la masa ósea en CL y CF durante un año de seguimiento.

Resultados: La edad media de las mujeres tratadas con DZ fue 71,4 ($\pm 9,9$) vs. 64,5 ($\pm 10,9$) años ($p = 0,23$), el IMC 29,4 ($\pm 5,1$) vs. 28,7 ($\pm 5,1$) ($p = 0,2$), la dosis media de GC 4,4 ($\pm 2,7$) vs. 5,8 ($\pm 3,7$) mg/dl ($p = 0,2$). Los niveles de 25(OH)D 26,5 ($\pm 10,7$) vs. 31,4 (12,4) ng/ml ($p = 0,1$). El incremento de masa ósea en % respecto a la basal fue 0,01 ($\pm 0,03$) ($p = 0,2$), en CL y 0,006 ($\pm 0,03$) vs. -0,014 ($\pm 0,03$) ($p = 0,03$).

Conclusiones: En nuestra cohorte, las mujeres postmenopáusicas tratadas con deflazacort mostraron una pequeña ganancia de masa ósea, tanto en CL, como en CF, mientras que las que fueron tratadas con Pd mostraron una discreta pérdida. La diferencia solo fue estadísticamente significativa en CF. A pesar de todas las reservas, estos hallazgos apoyarían la conveniencia de utilizar Dz en mujeres postmenopáusicas que precisan tratamiento con GC.

PANCREATITIS AUTOINMUNE RELACIONADA CON IGG4

Miguel Ortego Jurado ², José Luis Callejas Rubio ¹, Raquel Ríos Fernández ¹, Laura Gallo Padilla ¹, Ismael Aomar Millán ¹, Marta García Morales ¹, Teresa Cruces Moreno ¹, Norberto Ortego Centeno ¹.

¹ Hospital Clínico San Cecilio, Granada;

² Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca.

Introducción: La enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD) describe a un grupo heterogéneo de patologías caracterizadas por la infiltración tisular con células plasmáticas IgG4 positivas, con o sin elevación de los niveles séricos de IgG4. La pancreatitis autoinmune (PAI), es el prototipo de IgG4-RD.

Objetivo: describimos la presentación clínica, el diagnóstico y la evolución de tres pacientes en "Pacientes y métodos".

Pacientes y métodos: Paciente nº1: varón de 42 años, ingresado en S.Digestivo por ictericia indolora realizándose una duodenopancreatectomía cefálica por sospecha de cáncer de páncreas. En la biopsia describen una pancreatitis crónica linfoplasmocítica y fibrosante con relación IgG4/IgG de un 56% acompañado de IgG4 en sangre de 144 mg/dl. Con diagnóstico de PAI IgG4 forma tumoral se inició tratamiento con prednisona con normalización de las cifras de IgG4 y ausencia de crecimiento de nuevas masas en las pruebas de imagen.

Paciente nº 2: mujer de 28 años ingresada para estudio de epigastralgia, observándose en RMN lesión a nivel de cabeza de páncreas. Niveles séricos de IgG4 elevados, de 168 mg/dl. Se realiza PET-TAC, que informa de leve actividad metabólica en páncreas. Se inicia tratamiento con

prednisona con desaparición de la masa en RMN de control junto con negativización de los niveles de IgG4.

Paciente nº3: varón de 30 años que ingresa con clínica de pancreatitis aguda sin causas secundarias que la justifiquen, asociando niveles de IgG4 > 500 mg/dl sin evidencia de masas en las pruebas de imagen realizadas. Se inicia prednisona con descenso de IgG4, sin nuevos episodios de pancreatitis..

Resultados: todos los pacientes han tenido una respuesta satisfactoria al tratamiento con prednisona, con desaparición de la clínica y de las pruebas de imagen así como descenso de niveles serológicos de IgG4. El último paciente, depende de la administración continuada de corticoides para mantener cifras bajas de IgG4. En ningún caso se evidenció datos de afectación extrapancreática.

Conclusiones: el conocimiento de esta entidad es muy importante desde un punto de vista clínico, para, como en el primer caso en el que se sospechó un cáncer de páncreas, evitar procedimientos quirúrgicos. No hay criterios clínicos universalmente establecidos para el diagnóstico de IgG4-RD, pero ante la sospecha clínica, una IgG4 sérica elevada puede ayudar al diagnóstico.

TOCILIZUMAB EN EL TRA TAMIENTO DE LA

Arteritis de Takayasu

Cruces Moreno, Teresa; Callejas Rubio, José Luis; Saucedo, Isabel; Gallo Padilla Laura, García Morales, Marta; Aomar Millán, Ismael; Ríos-Fernández, Raquel; Ortego Centeno, Norberto.

Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

Introducción: La arteritis de Takayasu (AT) es una vasculitis de grandes vasos que afecta a pacientes jóvenes. La mitad de los pacientes tienen una forma corticoides dependiente o recidivante. El tratamiento en estos casos no está bien establecido. En la patogenia de la AT interviene la IL-6. Presentamos la evolución clínica de dos pacientes seguidos en nuestra Unidad con AT tratados con tocilizumab, un anti-IL6.

Pacientes: Caso nº1: mujer de 41 años, diagnosticada de AT en 2007 al presentar fiebre, carotidinia, amaurosis fugax y asimetría de pulsos en MM.SS. En las angiogramas se observó afectación de ambas carótidas junto con estenosis de subclavia y vertebral izquierdas. Se inició tratamiento con prednisona y metotrexate, con mejoría. Meses más tarde reaparece fiebre, elevación de reactantes y disminución de la agudeza visual por OI, diagnosticándose de neuritis óptica axonal grave. Se administran bolus de 6-MP y ciclofosfamida quincenal durante 3 meses, seguidos de adalimumab con buena respuesta inicial para volver a reaparecer la clínica a los pocos meses. En PET-TAC se observa acti-

vidad metabólica con SUVmax elevado en las paredes de la aorta sugiriendo aortitis activa. Se cambia el tratamiento a tocilizumab a dosis 8mg/kg cada 2 semanas. Tras 12 meses de seguimiento permanece en remisión y con prednisona 2,5mg/d.

Caso nº2: mujer de 45 años, diagnosticada de Arteritis de Takayasu en 1999 con afectación aórtica extensa. Se sometió a intervención quirúrgica con colocación de una endoprótesis. Siguió tratamiento con metotrexate y corticoides. Tras años asintomática comienza con fiebre y elevación de reactantes de fase aguda; se añaden corticoides y metotrexate. Tras respuesta clínica inicial reaparece fiebre, elevación de reactantes y una escleritis necrosante. En PET-TAC se observa un aumento de actividad metabólica de intensidad moderada en cayado aórtico sugerente de actividad inflamatoria. Se modifica tratamiento a tocilizumab con muy buena respuesta clínica y analítica, y desaparición de la captación en PET-TAC.

Discusión: Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa bloqueando los receptores de IL-6 impidiendo la activación de la cascada inflamatoria. En la patogenia de la AT se ha observado una fuerte expresión de IL-6 en las paredes de la aorta y niveles elevados de IL-6 en suero que se correlacionan bien con la actividad de la vasculitis. Se han comunicado algunos casos de AT refractaria con respuesta favorable. En los pacientes que presentamos la respuesta clínica, analítica y en las pruebas de imagen ha sido muy favorable, sin recidivas durante el seguimiento y permitiendo un descenso progresivo de la dosis de corticoides.

BELIMUMAB EN PACIENTES CON LES

Maldonado Úbeda, Cristina; Mirón Trigueros, Pedro; Barnosi Marín, Ana Celia; Cervantes Bonet, Beatriz; Domingo Roa, Sara. C. H. Torrecárdenas.

Introducción: En 2011, la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicine Agency (EMA) aprueban el uso de belimumab, un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente a la forma soluble de la proteína estimuladora de linfocitos B humanos, un factor de supervivencia de la célula B (BLyS, también conocido como BAFF y TNFSF13B). Belimumab bloquea la unión de la forma soluble de BLyS a su receptor en las células B.

Este bloqueo inhibe la supervivencia de las células B, incluyendo las células B autorreactivas, y reduce la diferenciación de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas.

Los niveles de BLyS se encuentran elevados en los pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes, y se han correlacionado con la actividad lúpica.

Pacientes y método: La ficha técnica

de belimumab define que el fármaco «está indicado como tratamiento adyuvante en los pacientes adultos con LES activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento estándar».

Cuatro EC han evaluado Belimumab en pacientes con LES: LBSL01-02-Bliss 52-Bliss76.

Recomendaciones de TTO: pacientes adultos, LES activo- (SELENA-SLEDAI \geq 6) en el momento del cribado, ANA/DNA+ a pesar de tratamiento estándar.

Presentamos las características clínico/analíticas de dos pacientes con los tratados con Belimumab: 1) Paciente 1: varón 34 años. Caucásico. Antecedentes: PTI en adolescencia. Prof. Celador colegio. Diagnosticado de les en enero 2008. EF: Telangiectasias faciales. Aadenopatías de pequeño tamaño en cuello. Rx. Torax-ECG. Ecocardiograma: normales. ANA+:1/640 - ANTIDNA +: 15. - AL +/- C3 disminuido. Hemograma-Bq normales. Afectación Hematológica- Articular-Renal (Glomerulonefritis proliferativa focal III-A.

Ha seguido tto. con: Ibuprofeno 600mg/8h- HCQ: 200 mg/día- Corticoides (mantenimiento 5 mg/d- y múltiples inmunosupresores (CFM (6 dosis de 500 mg/quincenales) -MTX (15 mg/semana)-MMF (1.5 g/día). Dos ingresos: neumonía- TVP-TEP

Otras afectaciones de la enfermedad: miocarditis, necrosis avascular de ambas caderas.

Órgano principal afectado: Artritis refractaria con necrosis avascular que contraindica corticoides y falta de respuesta a antipalúdicos e inmunosupresores (micofenolato y dosis máxima acumulada de Ciclofosfamida). Inicia Belimumab (10 mg/kg/iv. Según protocolo) en Marzo /2013. SLEDAI : 8 pts. Tras 8 meses de tto. Clínica: No artritis/artralgias- ANA: 1/320. Anti DNA:negativo. C3 disminuido. Hemograma normal. Bq:normal. IgM disminuida. SLEDAI: 2 pts.

2) Paciente 2: Mujer 27 años. Caucásica. Antecedentes: fumadora. 1 embarazo sin complicaciones. Alergia AAS. Estudiante. Diagnosticada de LES hace - artritis- F. Raynaud. Eritema malar. Leucopenia. EF: Lesiones eritematosas en cara - cuello-torax. Rx. Torax-ECG. Ecocardiograma: normales.

Ingresos: GEA infecciosa- Brotes lúpicos (fiebre-artritis).

Tto: HCQ 400 mg/día. PREDNISONA 5 MG/DIA. MTX- Myfortic 365 mg:2-0-2. Fluoxetina 20 mg/día. Omeprazol 20.

Órgano principal afectado: artritis-afectación cutánea refractaria a dosis moderadas de corticoides- antipalúdicos- inmunosupresores (Mtx-Azatioprina- ac. Micofenólico)

Inicia tto. con Belimumab 10mg/kg según protocolo en Marzo /2013: Artritis. Eritema malar. ANA: 1/640. Anti-DNA: +. C3-C4 DISMINUIDOS. Leucopenia. Bq: normal. A. Orina: normal. SLEDAI: 11 pts. Sus-

pende Belimumab tras 7 meses de tto. por brote de lupus cutáneo generalizado ante la posibilidad que sea secundario a Belimumab. ANA +: 1/320. Anti-DNA: negativo. Hemograma y bq. Normales. SLEDAI: 4 pts.

Conclusiones: En los dos pacientes tratados se verifica mejoría del índice de actividad del les durante 9-7 meses de tto. Aunque en la paciente 2 hay sospecha que belimumab haya causado una severa reacción adversa cutánea (por lo cual se suspendió), pero queda la duda de que fuese un brote lúpico.

seGuridAd y efiCAciA OMALIZUMAB EN CONTROL ASMA EN PACIENTES CON GrAnulomA tosis eosinofi LICA CON POLIANGEITIS

Aomar Millán, Ismael; Callejas Rubio, José Luis; Rui Ruigómez, María; Fernández Roldán Concepción; García Morales, Marta; Gallo Padilla, Laura; Ríos Fernández, Raquel; Ortego Centeno, Norberto.
Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

Introducción: el tratamiento con omalizumab se ha relacionado con la aparición y/o brotes de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEP) o Churg-Strauss.

Objetivo: Analizar las características y evolución de la enfermedad de tres pacientes diagnosticados de GEP en los cuales se empleó omalizumab para el control del asma.

Pacientes y métodos: Paciente 1: varón de 69 años, diagnosticado de GEP en 2008, con buena evolución de la vasculitis con tratamiento inmunosupresor (ciclosporina A) pero con asma córtico-dependiente de difícil control. Niveles elevados de IgE (1500 Ku/l) y eosinofilia (18%-1490/ μ l). En Diciembre de 2009 se inició tratamiento con omalizumab con excelente control del asma, habiéndose suspendido el tratamiento con ciclosporina A y con corticoides, sin desarrollo de brotes durante el seguimiento, y normalización de IgE y eosinófilos.

Paciente 2: mujer de 49 años, diagnosticada de GEP en 2006, con múltiples agudizaciones asmáticas precisando altas dosis de corticoides orales. En mayo de 2011 se inició tratamiento con omalizumab, con muy buena respuesta clínica, con descenso en el número de crisis asmáticas y descenso significativo en las dosis de corticoides. IgE de 40.60 KU/l (previa de 471 KU/l) y eosinofilia normales.

Paciente 3: mujer de 44 años, diagnosticada en Diciembre de 2010 de GEP, en tratamiento con azatioprina con buen control de la vasculitis pero múltiples reagudizaciones asmáticas con uso de salbutamol casi a diario y precisando altas dosis de corticoides orales. Tras el inicio de trata-

miento con omalizumab la paciente no ha presentado nuevas agudizaciones asmáticas, con descenso significativo en dosis de corticoides. IgE inicial de 625 Ku/l y última de 388.

Discusión: omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IgE, que inhibe la degranulación de los mastocitos y basófilos y reduce los eosinófilos tisulares y circulantes. Está indicado para el tratamiento del asma alérgica grave persistente cortico-dependiente con niveles elevados de IgE. Su uso en pacientes con GEP parece haberse relacionado con brotes de GEP al disminuir la dosis de esteroides por el control del asma aunque otros autores postulan que podría tener efecto directo en su desarrollo. En nuestra serie, durante un seguimiento largo, ningún paciente ha tenido ningún brote de vasculitis.

Conclusiones: omalizumab parece ser un fármaco seguro en el tratamiento de la GEP.

disfuncion seXuAl y ESTRÉS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

García Morales, Marta; Callejas Rubio, José Luis; Peralta Ramírez, Isabel; Henares Romero, Luis; Moreno Higuera, Manuela; Cruces Moreno, Teresa; Ríos Fernández, Raquel; Ortego Centeno, Norberto.
Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

Objetivos: comparar la prevalencia de disfunción sexual y estrés en mujeres con lupus eritematoso sistémico (LES) y controles sanos y determinar la asociación entre aspectos de la enfermedad, psicopatología y función sexual.

Pacientes y métodos: 65 mujeres con LES y 55 controles sanos. El estudio incluyó el Índice de función sexual femenino (FSFI), estrés mediante Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R) y actividad y daño crónico del LES mediante SLEDAI y SLICC.

Resultados: El FSFI total y las subescalas para deseo, iniciativa, lubricación, orgasmo y dolor fueron significativamente menor en pacientes con LES (tabla 7). La disfunción sexual se relacionó de forma significativa con síntomas de somatización y síntomas obsesivo-compulsivos. La depresión, ansiedad, hostilidad, fobia, ideación paranoide, psicoticismo, puntuación en la escala total de síntomas (PST), índice de disconfort (PSDI), uso de psicótrópos, salud general, vitalidad y función social se asociaron con cambios en el grupo de pacientes con disfunción sexual (tabla 8). En el análisis multivariante la depresión, PSDI y la vitalidad fueron las variables significativamente asociadas con una menor función sexual en pacientes con LES.

Conclusiones: las mujeres con LES presentan de forma significativa una ma-

Tabla 7. FSFI total y subescalas.

FSFI: puntuación subescalas (intervalo 0–6)	LUPUS	CONTROLES	P
Deseo	3.24±1.49	4.09±1.19	0.003
Iniciativa	3.92±1.74	4.65±1.42	0.024
Lubricación	3.80±1.93	4.78±1.56	0.004
Orgasmo	4.22±1.85	4.84±1.62	0.025
Satisfacción	4.67±1.65	4.79±1.61	0.669
Dolor	4.11±2.03	5.06±1.81	0.002
FSFI total score (range 2–36)	24.45±8.04	27.55±7.69	0.016

Tabla 8. : SCL-90-R en LES y controles.

	les (n=65)	Controles (n=55)	P
SCL-90-R			
Somatización	85.31±14.49	42.08±24.69	0.000
Obsesivo-compulsivo	78.12±23.74	49.68±28.11	0.000
Sensibilidad interpersonal	71.15±28.37	50.24±31.52	0.000
Depresión	72.40±28.54	39.28±28.43	0.000
Ansiedad	71.02±24.36	43.04±26.37	0.000
Hostilidad	65.45±28.78	43.64±27.86	0.000
Fobia	53.72±36.78	27.42±30.91	0.000
Ideación paranoide	64.86±32.28	52.72±29.08	0.016
Psicoticismo	69.81±33.64	41.18±34.42	0.000
GSI	28.32±26.12	11.02±12.14	0.000
PSDI	84.76±20.38	48.88±30.46	0.000
PST	56.69±30.01	26.44±23.60	0.000

yor disfunción sexual que las mujeres sanas. La alteración de la función sexual se asoció con diferentes aspectos psicopatológicos.

Calidad de Vida y PSICOPATOLOGIA EN PACIENTES CON LUPUS eritematoso sistémico

García Morales, Marta; Callejas Rubio, José Luis; Peralta Ramírez, Isabel; Henares Romero, Luis; Cruces Moreno, Teresa; Fernández Roldán, Concepción; Ríos Fernández, Raquel; Ortego Centeno, Norberto. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

Objetivos: estudiar la presencia de psicopatología en las pacientes con LES, compararla con controles sanos y evaluar su influencia en la calidad de vida percibida.

Material y métodos: 65 mujeres con LES y 55 controles sanos. Para la evaluación psicopatológica se utilizó el SCL-90-R y para la calidad de vida el SF-36. Se determinó la actividad del LES mediante SLEDAI y el daño crónico por SLICC.

Resultados: En la tabla 9 se recogen los datos del SCL-90-R y SF-36 en pacientes con LES y sanos.

En el análisis multivariante todas las escalas de SCL-90-R se asociaron de forma significativa con la calidad de vida en los

pacientes con LES. Ni SLEDAI ni SLICC se asociaron con la calidad de vida

Conclusiones: las pacientes con LES presentan una calidad de vida percibida significativamente menor que los controles sanos, presentando una mayor prevalencia de psicopatología, que podría explicar este deterioro de la calidad de vida más que la propia actividad o daño crónico de la enfermedad.

Eficacia y seguridad del tratamiento con rituximab (RTX) como primera opción terapéutica en las recidivas de nefritis lúpica (NL)

Ayala Gutiérrez, María del Mar; Martín Gómez, María Adoración; Vallejo Herrera, Verónica; Rivera Cabeo, Inmaculada; de Ramón Garrido, Enrique.

Objetivo: Valorar la eficacia y seguridad de RTX como "primera" opción terapéutica en pacientes con NL.

Material y métodos: Serie de casos de LES, con al menos un episodio previo de NL, que sufren un nuevo brote de NL y se tratan con RTX como primera opción terapéutica.

Se utilizó la pauta de tratamiento de linfoma, tras premedicación con dexametasona 40mg, paracetamol y antihistamí-

nicos. Los pacientes fueron evaluados basalmente, al mes y a los 3 meses tras el tratamiento.

Se consideró respuesta completa (RC), la presencia simultánea de sedimento urinario inactivo, cociente proteína/creatinina en orina < 500mg/24h y función renal estable, y respuesta parcial (RP), mejoría del 50% en los parámetros anormales basalmente. Se recogió información sobre los efectos adversos (EAs) que ocurrieron durante la administración del tratamiento y durante el seguimiento posterior.

Resultados: Se recogieron datos de 5 pacientes, de 29.1±5.7 años de edad, y 103±55.4 meses de evolución de la enfermedad en el momento del tratamiento (Tabla 10).

Tras el tratamiento se observó RC en 4 (80%) pacientes y RP en 1 (20%) paciente (aunque con un seguimiento de 6 semanas tras el tratamiento). Sólo un paciente presentó EAs, leves, durante el seguimiento (2 episodios de rash cutáneo en zonas fotoexpuestas) (Tabla 11).

Conclusiones: RTX fue una opción de tratamiento eficaz en todos los pacientes, con respuesta completa en 4 de ellos (80%), así como con un buen perfil de seguridad.

Actores determinantes de supervivencia global y renal en nefritis lúpica

Martín-Gómez, María Adoración; Valiente De Santis, Lucia; De Ramón Garrido, Enrique; Frutos Sanz, Miguel Ángel. Hospital de Poniente (El Ejido), Hospital Carlos Haya (Málaga).

Introducción: el tratamiento inmunosupresor (IS) de la nefritis lúpica (NL) ha evolucionado considerablemente en el transcurso de las últimas décadas, desde ciclofosfamida (CF) a dosis decrecientes al ácido micofenólico (AMF). El objetivo de este trabajo fue evaluar la eficacia y seguridad de estos tratamientos en dos hospitales de referencia de la provincia de Málaga entre 1985 y 2010.

Material y métodos: se han revisado retrospectivamente datos clínicos y analíticos de 144 pacientes con NL, 135 con biopsia renal: 1 (1%) clase II, 25 (17%) clase III, 79 (55%) clase IV y 30 (21%) clase V (ISN/RPS 2003). El tratamiento IS varió en cuatro periodos: A (CF iv/1 gr. mensual/24 meses); B (CF iv/1 gr. mensual/6 meses y posteriormente 1gr/trimestral/18 meses); C (CF iv/500 mg/iv/quincenal/3 meses y posteriormente, durante 24-36 meses, Azatioprina 1.5-2.5 mg/kg/día o AMF como micofenolato de mofetilo, 2 gr/día o micofenolato sódico, 2.1 mg/día) y D (AMF, 2-3g/d/6 meses y posteriormente AMF, 1-2gr/día/24-36 meses).

Resultados: la edad al diagnóstico de NL fue de 30.6±11.3 años con 81% muje-

Tabla 9. : SCL-90-R en LES y controles.

	sle (n=65)	Controls (n=55)	p†
Quality of life: SF-36 (range 0–100)			
Physical functioning	66.429±25.407	95.937±7.899	0.000
Physical role	40.476±41.012	93.229±24.592	0.000
Bodily pain	44.619±25.163	77.146±16.800	0.000
General health	44.008±21.099	77.953±15.960	0.000
Vitality	40.635±21.449	64.896±15.488	0.000
Social functioning	64.881±25.386	85.156±19.237	0.000
Emotional role	59.259±44.579	80.556±35.619	0.006
Mental health	58.857±21.665	71.083±15.063	0.001
Mental functioning: SCL-90-R			
Somatisation	85.31±14.49	42.08±24.69	0.000
Obsessive-compulsive	78.12±23.74	49.68±28.11	0.000
Interpersonal sensitivity	71.15±28.37	50.24±31.52	0.000
Depression	72.40±28.54	39.28±28.43	0.000
Anxiety	71.02±24.36	43.04±26.37	0.000
Hostility	65.45±28.78	43.64±27.86	0.000
Phobic anxiety	53.72±36.78	27.42±30.91	0.000
Paranoid ideation	64.86±32.28	52.72±29.08	0.016
Psychoticism	69.81±33.64	41.18±34.42	0.000
GSI	28.32±26.12	11.02±12.14	0.000
PSDI	84.76±20.38	48.88±30.46	0.000
PST	56.69±30.01	26.44±23.60	0.000

Tabla 10. SCL-90-R en LES y controles.

Edad (años)/ sexo/T. evol (meses)	Tratamientos previos	Tratamiento en la recidiva	Tipo NL.
30.8, M, 56.8	GC, CFF, MFM	PRD, MFM	IV-G, cambios membranosos focales
21.0, M, 48.9	GC, HCQ, MFM	PRD, MFM	Difusa IV
36.7, M, 98.3	GC, CFF, IG,	Ninguno	focal III, cambios membranosos focales
29.4, V, 184.3	GC, HCQ, CFF, MFM, AzA,	PRD, MFM	combinada IV-G/V
27.3, M, 127.1	GC, HCQ, CFF, MFM, AzA, RTX	Ninguno	Difusa IV-G

AZA: azatioprina; CFF: ciclofosfamida; G: global; GC: glucocorticoides; h: horas; HCQ: hidroxicloroquina; M: mujer; MFM: micofenolato mofetil; PRD: prednisona; RTX: rituximab; V: varón.

Tabla 11. Características analíticas evolutivas de los pacientes.

Media ± DS	Basal	1 mes	3 meses
Proteínas/creatinina en orina mañana	2.9±1.6	1.3±1.1	0.3±0.1
Creatinina sérica (mg/dL)	0.6±0.1	0.6±0.1	0.7±0.1
C3 en suero (mg/dL)	62.2±24.4	72.6±27.8	75.0±19.1
anti-DNA en suero (UI/mL)	134.8±85.9	83.0±68.4	56.0±87.6
células CD 19/μL en suero	357,3±243.8	6.2±8.9	9.0±10.4
SELENA-SLEDAI (puntos)	13.2±3.3	3.2±3.0	2.0±1.6

C3: fracción C3 del complemento; CD19; células B con antígeno de superficie CD19.

res. El tiempo de seguimiento fue de 124 ± 86 meses (6-366). La supervivencia global fue 92%, 87% y 80%, a los 5, 10 y 15 años respectivamente, similar en los cuatro grupos de tratamiento, siendo la edad al diagnóstico (HR: 1.05; IC95%:1.00-1.09) y la duplicación de la creatinina sérica los factores determinantes de supervivencia (HR:1.55; IC95%: 1.10-3.06) en el análisis multivariante de Cox. La supervivencia renal fue de 91%, 81% y 67%, a los 5, 10 y 15 años, respectivamente, también similar en los cuatro grupos de tratamiento, siendo la creatinina sérica basal (HR: 2.7; IC95%: 1.25-5.87), el índice histológico de cronicidad (HR: 3.2; IC95%: 1.30-7.67) y la respuesta completa (HR: 0.01; IC95%: 0.00-0.99) y parcial (HR: 0.02; IC95%: 0.00-0.32) a los 2 años, los factores determinantes de ésta en el análisis multivariante de Cox. El efecto adverso más importante, relacionado con el empleo de altas dosis de CF, fue menopausia precoz, con un 37% y 20%, respectivamente, en los grupos A y B frente a 0% en los grupos C y D (p=0.001).

Conclusiones: La supervivencia global y renal en la NL se ha mantenido estable en los últimos 25 años en nuestro centro, independientemente de la evolución del tratamiento IS, siendo la edad al diagnóstico y la duplicación de la creatinina sérica los principales factores predictores de supervivencia global, y la creatinina sérica basal, el índice de cronicidad y el alcanzar la remisión los de supervivencia renal. La menopausia precoz es la complicación más importante relacionada con el empleo de CF.

mAntenimiento de IA res-PUESTA EN NEFRITIS LÚPICA. f Actores determinantes de recidiva renal

Martín-Gómez, María Adoración; Valiente De Santis, Lucía; De Ramón Garrido, Enrique; Frutos Sanz, Miguel Ángel. Hospital de Poniente (El Ejido), Hospital Carlos Haya (Málaga).

Introducción: La fase de mantenimiento de remisión en nefritis lúpica (NL) tiene como función preservar la función renal, previniendo la aparición de recidivas. El objetivo de este trabajo fue evaluar la frecuencia y factores determinantes de brote renal en pacientes con NL tratados con inmunosupresión (IS).

Material y métodos: Se revisaron retrospectivamente los datos clínicos-analíticos de 144 pacientes con NL clases III- IV-V (ISN/RPS 2003) atendidos entre 1985 y 2010 en un centro de referencia. se han revisado retrospectivamente datos clínicos y analíticos de 144 pacientes con NL, 135 con biopsia renal: 1 (1%) clase II, 25 (17%) clase III, 79 (55%) clase IV y 30 (21%) clase V (ISN/RPS 2003). El tratamiento IS varió en cuatro periodos: A (CF

iv/1 gr. mensual/24 meses); B (CF iv/1 gr. mensual/6 meses y posteriormente 1gr/ trimestral/18 meses); C (CF iv/500 mg/iv/ quincenal/3 meses y posteriormente, durante 24-36 meses, Azatioprina 1.5-2.5 mg/kg/día o AMF como micofenolato de mofetilo, 1-2 gr/día o micofenolato sódico, 0.72-1.44 gr/día) y D (AMF, 2-3g/d/6 meses y posteriormente AMF, 1-2 gr/día/24-36 meses). Se exigió respuesta al menos parcial (descenso del 50% de la proteinuria basal con estabilización de creatinina y sedimento inactivo) para definir la recidiva renal (reaparición de la proteinuria, sedimento activo y/o elevación de creatinina sin otra causa justificable).

Resultados: La edad al diagnóstico fue de 30.6 ± 11.3 años (81% mujeres). El tiempo de seguimiento fue de 124 ± 86 meses (rango 6-366). Se objetivó respuesta renal a los 6 meses en un 67% de la muestra, completa (RC) en 39% y parcial (RP) en 28%. A los 24 meses, respondieron un 77%, RC en 63% y RP en 14%; con una tendencia favorable para los grupos A-D vs B-C (88% y 82%, vs 70% y 74%, respectivamente), pero sin significación estadística. Un 39% de los pacientes presentó recaída renal, 67% nefrótica, 20% nefrítica. Un 46% recidivaron en los primeros 24 meses de seguimiento, 40% entre los 24 y 60 meses y un 14% pasados los 60 meses. El 22% de los pacientes estaba con IS en el momento del brote. Dichos brotes se trataron mayoritariamente con ciclofosfamida (63%). Los pacientes del grupo C recidivaron con más frecuencia que los del grupo A (HR: 3.25; IC95%:1.04-10.22), específicamente los tratados con AzA ($p=0.04$) y no aquellos en los que se utilizó el AMF. El resto de variables incluidas en el análisis multivariante de Cox (proteinuria, creatinina, IA, IC, C3-4, antiDNA...) no alcanzaron significación estadística.

Conclusiones: La respuesta al tratamiento IS en NL es aceptable, aunque podría mejorarse. La mayoría de los pacientes la alcanzan en 6 meses, pero un 30% requiere más tiempo. La recidiva renal es frecuente, incluso bajo tratamiento IS. El mantenimiento de remisión con AzA puede implicar mayor riesgo de brote en estos pacientes.

Glomerulonefritis PROLIFERATIVA EN ENFERMEDAD Ad indiferenciada del tejido conectivo

Martín-Gómez, María Adoración; Caba Molina, Mercedes; Cruz Caparrós, Gracia; Palacios-Gómez, María Eugenia; Rivera Cívico, Francisco; García Marcos, Sergio Antonio, Gómez Morales, Mercedes.
Hospital de Poniente (El Ejido), Hospital San Cecilio (Granada).

Objetivo: La lesión glomerular TIP, sólo o acompañada de otras lesiones, puede ser causante de proteinuria masiva y síndrome

nefrótico (SN). Hasta el momento no se ha descrito su asociación a una Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo (EITC), entidad en continuo proceso de categorización y también de indefinida evolución. Presentamos un caso en el que coexisten ambas patologías.

Exposición del caso: mujer peruana de 22 años, sin antecedentes de interés, que acude por edematización de miembros inferiores. No otra clínica asociada (infecciosa, astenia, alopecia, artralgias, fotosensibilidad), excepto Raynaud incompleto, sin livedo reticularis. A la exploración, destaca presión arterial 145/90mmHg, FC 85 y anasarca.

Se detecta SN con 15.5g/24h de proteinuria, 10H/C sin dismorfias, 20L/C, cilindros hialinos, bicitopenia (Hb 10 g/dl, leucocitos 3100/mm³), hipoalbuminemia (0.89) e hipercolesterolemia. Creatinina normal (0.89 mg/dl). Serología viral (HBV, HCV, HIV) y marcadores tumorales negativos. ANA ++ (172), ANtiDNA negativos, ENA ++ (>32): antiRo >240, antiU1RNP >240 y RNP70 >262; resto (La, Jo-1, Sm, SCL-70) negativos. C3 79/C4 9. IgM y FR elevados. Crioglobulinas, ANCA, proteinograma, ASLO, anticardiolipina, antiB2Glicoproteína, anticoagulante lúpico normales/negativos. Perfil hepático normal.

Biopsia renal que informa de Glomerulonefritis proliferativa endocapilar y mesangial de distribución focal y segmentaria con adhesión a la cápsula de Bowman (Lesión TIP), junto a depósito difuso mesangial IgM (++)/C³ y depósitos electrondensos mesangiales (Fig.1-2).

Se realiza test de Schimer: 5 mm bilateral, considerado patológico aún sin clínica asociada en la anamnesis espontánea. Gammagrafía salival y TAC tórax normales. No adenopatías. Capilaroscopia inespecífica. No viajes recientes a su país ni contacto con animales. Estudio microbiológico ampliado (Mantoux, Brucella, Coxiella, Esquistosoma, Strongiloides, Lues, Salmonella, CMV, EBV, Lepstospira, parásitos...) también negativo.

Dada la ausencia de criterios completos para la clasificación del cuadro en Síndrome de Sjogren (SS), Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC) o Lupus, se establece el diagnóstico clínico-anatomo-patológico de GN proliferativa focal y segmentaria tipo TIP-IgM + en EITC.

Se comienza tratamiento con Prednisona 1 mg/kg/día en monoterapia, remitiendo de forma completa el SN en un mes. Ante la aparición de estrías vinosas dolorosas por numerosas localizaciones, se disminuye la dosis esteroidea a dosis mínimas, que termina por sustituirse por anticalcineurínico en monoterapia ante la aparición de nuevas y llamativas lesiones.

Tras 24 meses de tratamiento, permanece en remisión completa y sin nuevos signos/síntomas que permitan reclasificar la posible enfermedad autoinmune.

Conclusiones: se presenta un caso clí-

nico poco común en la literatura que precisa un tratamiento multidisciplinar y seguimiento a largo plazo por la probabilidad de transformación de hasta un 30% en una entidad autoinmune definida.

utilidad y correlación CLÍNICO-PATOLÓGICA DE LA BIOPSIA RENAL

Martín-Gómez, M. A. ¹; Caba Molina, Mercedes ²; Cruz Caparrós, Gracia ³; Palacios-Gómez M. E. ¹; García-Marcos S. A. ¹; Gómez Morales, M. ²; Rivera Cívico, Francisco ³; De Ramón Garrido, Enrique ⁴.

¹ Unidad de Nefrología Hospital de Poniente, El Ejido, Almería. ² Servicio de Anatomía Patológica Hospital San Cecilio, Granada.

³ Servicio de Medicina Interna, hospital de Poniente, El Ejido, Almería. ⁴ Unidad de Autoinmunes, hospital Carlos Haya, Málaga

Introducción: la biopsia renal es un técnica de mediana invasividad que ofrece un diagnóstico precoz y detallado de la etiología de las nefropatías. Presentamos una serie de casos biopsiados en hospital comarcal que atiende a una población de 250.000 habitantes, con un porcentaje no despreciable de población inmigrante.

Material y métodos: realización de la técnica, previo estudio de coagulación y agregación básica, de forma percutánea y ecográficamente dirigido a tiempo real, con aguja 16/18 G. El análisis histológico se lleva a cabo sistemáticamente en microscopía óptica (hematoxilina-eosina, PAS, Masson) e inmunofluorescencia. La microscopía electrónica se utiliza en un segundo tiempo si no hay diagnóstico mediante los dos primeros. Se usó el estadístico kappa para la medida del acuerdo entre dos valoraciones (si el diagnóstico de sospecha permitía 2 patologías con similar porcentaje). El mismo clínico evaluó la utilidad pronóstico-terapéutica de la prueba mediante escala tipo liker 1-5.

Resultados: rDesde julio de 2008 a diciembre de 2013 se han realizado 80 biopsias renales en 77 pacientes, 47 hombres. Razas: arabe 4, negro subsahariano 13, hispanos (suramericanos) 3 y resto caucasicos. Edad media al diagnóstico: 48.3 años (rango 12-81). Se obtuvo una media de 3 cilindros 16/18 G por procedimiento. Número medio de glomérulos: 20.88+/-12.6 (rango 3-52).

Diagnósticos sindrómicos: 27 síndromes nefróticos, 12 sd.nefríticos, 14 AUA, 12 IRC; 15 IRA.

Resultados anatomopatológicos: Cincuenta y cinco biopsias informaron de 1 sólo diagnóstico), 23 de dos o más diagnósticos y 2 resultaron ser muestra insuficiente para diagnóstico (< 5 glomérulos).

A.- 11 tipos de clase inmune: 7 glomerulonefritis primarias, 5 nefropatías secundarias:
- Primarias: IgA (14), ANCA MPO (6), MB (8), Cambios Mínimos (4), Crioglobulinemia (1), GEFS (9), Gn. Proliferativa (4),

Enfermedad de la Membrana Basal Adelgazada (1).

- Secundarias: NL (6), Gammapatías monoclonales: riñón de mieloma o amiloidosis AA (4+4), GEFS (9; 4 NAVI, 1 filaria, 1 Leishmania, 2 strongiloides, 1 LES), Les like-CMV (1), Nefropatía diabética (4), NTIA (4: 3 por antibióticos, 1 filaria, 1 leishmania).

B.- De tipo no inmune: 2 fibrosis avanzada/GN crónica, 3 nefrotoxicidad (TARGA, ACN), 1 Rabdmiolisis (cocaína), 4 Nefropatía diabética (1 sólo DM y 3 mixtas con GN IgA, NTI, NAE), vascular (NTA/ isquemia/NAE/HTA maligna).

Complicaciones: 1 hematoma en paciente VIH y cirrosis. 4 hematurias asintomáticas.

Medida de concordancia clínico-patológica: Índice kappa 0.82 (IC 95% 0.736-0.91).

Utilidad pronóstico-terapéutica: 4.72 (rango 3-5).

Conclusiones: El diagnóstico aportado por la biopsia renal, no sólo morfológico, sino inmunopatogénico, permite de forma establecer un pronóstico y dirigir el tratamiento "según antibiograma". Las complicaciones son mínimas y asumibles.

tratamiento con denosumab en pacientes con tratamiento con esteroides

Raquel Ríos Fernández, Concepción López Robles, Marta García Morales, Leticia Ruiz Rivera, Teresa Cruces Moreno, José Luis Callejas Rubio, Norberto Ortego Centeno.

Introducción: Denosumab es una opción terapéutica para el tratamiento de la osteoporosis postmenopausica junto con otros fármacos como los bifosfonatos, raloxifeno, teriparatida y el tratamiento hormonal sustitutivo. Hasta ahora las indicaciones establecidas son para pacientes postmenopausica con riesgo de fractura. El tratamiento esteroideo es un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis y hasta ahora el único tratamiento que está indicado para su profilaxis en estos pacientes son los bifosfonatos o teriparatida.

Objetivos: Valorar la eficacia del denosumab como profilaxis secundaria de la

osteoporosis en pacientes en tratamiento esteroideo.

Material y métodos: Estudio retrospectivo mediante revisión de las historias de los pacientes que acuden a la consulta de la unidad de enfermedades autoinmunes sistémicas en el Hospital Clínico de Granada.

Se seleccionaron aquellos pacientes que comenzaron tratamiento con denosumab, que habían cumplido al menos 12 meses de tratamiento, que tuvieran una densitometría previa y a los 12 meses del mismo. Se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, dosis acumulada de esteroides, tiempo de tratamiento con denosumab, diagnóstico y DMO.

Resultados: De un total de 12 pacientes que comenzaron tratamiento con denosumab y estaban con esteroides, sólo 4 cumplían los criterios de selección. La edad media era de 54 (35- 69) años, y todas eran mujeres. Excepto una paciente, todas estaban con suplementos de calcio y vitamina D.

Los datos se exponen en la tabla 12.

Conclusiones: Aunque la muestra es pequeña, si que parece que el tratamiento con denosumab, tiende a incrementar la DMO en aquellos pacientes en tratamiento esteroideo. No obstante es necesario futuros trabajos con un número más amplio de pacientes para poder sacar conclusiones.

les y riesgo cardiovascular. MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL (MAPA)

L Ruiz Rivera, José Luis Callejas Rubio, Raquel Ríos Fernández, Alicia Castro Gordon, Guido Rodríguez de Lema Tapetado, Ana María Lizcano Lizcano, María Platero Sánchez-Escribano, Jon Badiola González, Norberto Ortego Centeno. Unidad E. Autoinmunes Sistémicas. Servicio Medicina Interna. Hospital San Cecilio. Granada (Granada).

Objetivos: Mostrar el grado de control de la tensión arterial (TA) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) tanto en los casos con diagnóstico previo de hipertensión arterial (HTA) supuestamente bien controlada como con elevación transitoria

o repetida de las cifras de TA en consulta (HTA aislada o HTA de bata blanca). Evaluar la utilidad de la monitorización holter ambulatoria de la TA para demostrar HTA oculta o mal controlada.

Material y método: Estudio descriptivo de la cohorte de pacientes con LES que acuden a revisión a nuestra consulta del Hospital Universitario San Cecilio desde el 1 de enero de 2013 en los que se sospecha HTA mal controlada o no diagnosticada y a los que se les solicita un estudio holter HTA (MAPA). Presentamos un segundo corte en el que analizamos los datos recogidos hasta el 30 de diciembre de 2013 realizado con el programa estadístico SPSS V15.0. con licencia de la Universidad de Granada.

Resultados: Analizamos un total de 20 paciente, edad media 49,8 años (80% mujeres). Media de seguimiento 81,23 meses. El 65% hipertensos en tratamiento. Presentan alteraciones del metabolismo hidrocarbonado un 20%: 10% diabéticos y un 10% prediabéticos. La prevalencia de dislipemia en la muestra es del 30% siendo la de obesidad y tabaquismo del 20%. Respecto a los tratamiento que siguen el 70% reciben corticoides (CTC) y 20% AINES.

Los motivos de petición del MAPA fueron: 40% en pacientes no hipertensos conocidos ante sospecha de HTA y 60% en pacientes hipertensos conocidos, bien ante la sospecha de mal control (50%) o ante la sospecha de hipotensiones (10%).

Respecto al patrón de registro de la TA en el global de la muestra el 75% son Deeper, 20% no Deeper y 5% Rister.

En el global de la muestra la media de medidas de TA sistólica fue 117,10 ± 16,13mmHg y de TA diastólica 70,04 ± 10.18 mmHg.

En el global de pacientes presentaron TA >140 mmHg en más del 20% de las mediciones diurnas el 25%, mientras que el 30% presentaron en más del 20% de mediciones lecturas diastólicas >90 mmHg. En cuanto a las lecturas nocturnas, presentaron lecturas sistólicas >120 mmHg el 25% del total de pacientes, mientras que el 45% presentaron lecturas diastólicas >80 mmHg en más del 20% de las mediciones.

Si atendemos a los paciente no hipertensos (35%) estos porcentajes de lecturas son respectivamente durante el día del

Tabla 12

	Diagnóstico	Dosis acumulada esteroides (mg)	Meses de tratamiento con DB	dmo cl PRE (g/cm ²)	dmo cl POST (g/cm ²)	dmo cf PRE (g/cm ²)	dmo cf POST (g/cm ²)	%variación DMO /año cl	%variación DMO/año cf
P1	LES	4462	24	0,657	0,686	0,547	0,6	2,13	5,48
P2	Wegener	5775	13	0,736	0,712	0,71	0,689	-2,98	-2,67
P3	ES	2025	12	0,839	0,861	0,597	0,619	2,62	3,68
P4	LES	2700	18	0,769	0,815	0,653	0,66	3,9	0,61

CL columna lumbar, CF cuello femoral, DB denosumab.

0% y del 10% y durante la noche del 0% y del 20%.

Discusión: Los pacientes con LES tienen un mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares (ECV) que la población general incluso después de controlar los FRCV clásicos siendo el LES en sí mismo un factor independiente para el desarrollo de aterosclerosis. Entendiendo la aterosclerosis como una enfermedad inflamatoria esta asociación se hace más fuerte y mejor comprendida. Este mayor riesgo es multifactorial. Los FRCV clásicos son más prevalentes en estos pacientes pero por sí solos no pueden explicar el exceso de riesgo de ECV prematura lo que sugiere que los factores relacionados con la enfermedad, tales como la nefritis, la inflamación, los fármacos y la presencia de determinados autoanticuerpos, constituyen un riesgo igual o mayor que los FRCV clásicos. La ECV es la causa más frecuente de muerte en LES de más de 5 años de evolución siendo una importante causa de morbilidad evitable en pacientes jóvenes.

Conclusiones: La MAPA nos ha permitido identificar pacientes con LES e HTA no conocida así como ajustar el tratamiento y hora de administración de los fármacos en los hipertensos ya conocidos, lo que puede contribuir a disminuir los ECV.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO DE INICIO TARDÍO: características clínicas EN UNA COHORTE DE 776 PACIENTES

E. Montero Mateos¹, R. González León¹, I. Porras Antrás¹, A. León Guisado¹, C. Sotomayor De La Piedra¹, M. Artero González², F. García Hernández¹, M. Castillo Palma¹.
¹ Medicina Interna, ² Grupo de Investigación CTS-279. H. U. Virgen del Rocío (Sevilla).

Objetivos: En este trabajo se analizan las diferencias clínico-evolutivas y de mortalidad, en una cohorte de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) durante un seguimiento prolongado, del subgrupo de pacientes con LES de comienzo tardío (LCT).

Material y método: El grupo de LCT estaba formado por los pacientes que se diagnosticaron de LES con edad igual o superior a 50 años. Se analizaron las variables clínicas, analíticas y estatus vital de los pacientes con LCT frente al resto de la cohorte de 1980-2009, mediante los test estadísticos habituales. Se comparó la mortalidad de la cohorte y la del grupo LCT con la propia de la comunidad autónoma por medio de la razón de mortalidad estandarizada (RME), utilizando los datos del instituto nacional de estadística.

Resultados: De un total de 776 pacientes 91 (11,7%) eran LCT. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la distribución por sexo (9:1 a favor de las mujeres). El seguimiento medio de LCT fue

de 12,9 años. Hubo una menor frecuencia de antecedentes familiares de enfermedad sistémica. No hubo diferencia en los síntomas de inicio, y posteriormente presentaron menos afectación articular, cutánea y renal, pero sí más episodios de tromboembolia arterial. Se evidenció con menor frecuencia anticuerpos SSA, Sm y antiDNA. En relación al tratamiento, se prescribieron con menor frecuencia bolos de esteroides, ciclofosfamida y antiCD20, pero no hubo diferencias con el resto de tratamientos. La causa más frecuente de defunción fue la cardiovascular (36,4%) seguida de neoplasia (13,6%). A pesar de esto, la RME fue de 1,73 (vs 2,96 total).

Conclusiones: En nuestra cohorte los pacientes con LCT tuvieron perfil clínico e inmunológico diferente, con un comportamiento menos agresivo. Las causas de fallecimiento fueron diferentes con menos muertes por actividad no controlada LES y de las infecciones, y una mortalidad ajustada más favorable.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN EL VARÓN: características clínicas EN UNA COHORTE DE 776 PACIENTES

E. Montero Mateos¹, R. González León¹, C. Sotomayor De La Piedra¹, A. León Guisado¹, I. Porras Antrás¹, M. Artero González², F. García Hernández¹, M. Castillo Palma¹.
¹ Medicina Interna, ² Grupo de investigación CTS-279. H.U. Virgen del Rocío (Sevilla).

Objetivo: En este trabajo se analizan las diferencias clínico-evolutivas y de mortalidad entre varones y mujeres en una cohorte de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) durante un seguimiento prolongado.

Material y método Se analizaron las variables clínicas, analíticas y estatus vital de los pacientes de sexo masculino (LSM) frente al resto de la cohorte de 1980-2009, mediante los test estadísticos habituales. Se comparó la mortalidad de la cohorte y la del grupo LSM con la propia de la comunidad autónoma por medio de la razón de mortalidad estandarizada (RME), utilizando los datos del instituto nacional de estadística.

Resultados: De un total de 776 pacientes, 85 eran varones (10,9%). La edad media del diagnóstico fue 31,2 años y el seguimiento de 15,3 años, el 11,8% tenían antecedentes familiares de patología inmune sin diferencias entre sexos. En los varones fue más frecuente un inicio renal o trombotico; la afectación renal, muscular o trombotica; y el anticoagulante lúpico. Las mujeres presentaron más frecuentemente: un inicio cutáneo y articular; la afectación cutánea, articular, el Síndrome de Sjögren y fenómeno de Raynaud; Anticuerpo anti-Ro; el uso de AINEs, hidroxilcloroquina o

metotrexate, pero no otros inmunosupresores. Los varones presentaron una supervivencia del 90% (vs 94% en mujeres) y 79% (vs 91%) a los 10 y 15 años, siendo significativa estas diferencias por Log-Rank. No obstante, la RME fue de 2,39 en hombres frente 3,13 en mujeres. Las causas más frecuentes de mortalidad fueron cardiovascular, actividad no controlada LES e infecciones en ese orden.

Conclusiones: Los pacientes con LSM tienen, en nuestra cohorte, diferente comportamiento clínico con respecto a las mujeres. Si bien por estudio de logrank presentan peor pronóstico, cuando se compara con la RME, y desaparece el exceso de mortalidad inherente al sexo, está tendencia se invierte, siendo mayor la mortalidad en las mujeres (~30%).

disminución de IA ActiVAd de IA enfermedAd CON EL PASO DEL TIEMPO EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. FACTORES determinAntes

Ayala Gutiérrez, María del Mar¹; Vallejo Herrera, Verónica¹; Martín Gómez, María Adoración²; Rivera Cabeo, Inmaculada¹; de Ramón Garrido, Enrique¹.
¹ Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga. ² Hospital de Poniente, El Ejido.

Objetivo: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica en la que se han determinado algunos patrones de actividad, recurrente remitente, crónica activa (la más frecuente) y la quiescente. El LES se caracteriza por una tendencia temporal a la disminución de la actividad y los diversos tratamientos influyen en ese curso clínico. Se revisa la evolución de la actividad del LES con el paso del tiempo y la influencia de los tratamientos inmunosupresores.

Material y métodos: La información se extrajo de la base de datos clínicos y analíticos de los pacientes con LES (criterios revisados ACR 97) seguidos prospectivamente en nuestro centro de referencia de la provincia de Málaga entre 1992 y 2013.

Resultados: Se incluyeron 282 pacientes (88% mujeres), con un tiempo medio de seguimiento de 95.25±7014 meses (rango: 1-207) y un total de 24.955 meses-paciente. La actividad media de la enfermedad (SELENA o SELENA-SLEDAI) a lo largo del periodo fue de 3.1±3.9, y fue disminuyendo con el tiempo ($r=-0.22$; $p<0.001$). En el análisis de ANOVA multifactorial, controlando por la falta de independencia de las medidas, la edad al diagnóstico de la enfermedad ($p<0.001$), el sexo ($p=0.003$), y los diferentes tratamientos, glucocorticoides ($p<0.001$), ciclofosfamida ($p<0.001$), azatioprina ($p<0.001$), ácido micofenólico ($p<0.001$) y rituximab ($p<0.001$). El tratamiento con metotrexato

o antipalúdicos no se relacionó con la actividad de la enfermedad.

Conclusiones: La actividad de la enfermedad en el LES disminuye con el paso del tiempo, con independencia de los tratamientos farmacológicos utilizados.

uVeítis AsociAdAs A

LAS ESPONDILOARTRITIS

Jódar Márquez, Margarita ¹; Echevarría Lucas, Lucía ²; Rivera de Zea, Paloma ³; Rosales Villalobos, Francisco ³; del Río Pardo, María José ⁴; Borrás Rubia, Fátima ⁴; Chinchurreta Capote, Ana ⁵; Delgado Fernández, Ana ⁶; Ojeda Maubert, Manuel ⁷; de Ramón Garrido, Enrique ⁴. Grupo de estudio de frecuencia de uveítis en la provincia de Málaga (GEFUMA).

¹ Hospital de Ronda; ² Hospital de la Axarquía, Vélez-Málaga; ³ Hospital Clínico de Málaga; ⁴ Hospital Carlos Haya, Málaga; ⁵ Hospital Costa del Sol, Marbella; ⁶ Hospital de Antequera; ⁷ ONCE.

Objetivo: Las espondiloartritis (EAs) constituyen un grupo de entidades con características etiológicas y clínicas similares. Se incluyen entre ellas: espondilitis anquilosante (EA), artritis reactiva (AR), artritis psoriásica (AS), artritis enteropática (AE) y espondiloartritis indiferenciadas (EI). En el 40% de los pacientes se presenta una uveítis que suele ser anterior, unilateral y recurrente. El propósito de este estudio fue

describir las características de un grupo de pacientes con EAs que presentaron uveítis durante su evolución.

Material y métodos: Se registraron todos los casos diagnosticados de uveítis asociados a EAs en un área geográfica bien delimitada, incluyendo los tres niveles asistenciales públicos, entre 1/05/2011 y 30/04/2012. La información se obtuvo según un protocolo común previamente establecido y fue registrada, en una base de datos, por los oftalmólogos de los distintos centros encargados de su asistencia, incluyendo datos socio-demográficos (edad, sexo, etnia) y clínicos (fecha de comienzo y tiempo de duración de la uveítis, localización anatómica, curso evolutivo, etiología y complicaciones). Todos los pacientes fueron informados sobre la naturaleza del estudio y firmaron su consentimiento.

Resultados: En la tabla 13 se describen las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes. En el modelo de regresión logística multivariante, no se observaron diferencias en el número de complicaciones entre las cinco formas clínicas de EAs. La localización anatómica de la lesión y la edad del paciente en el momento del estudio, fueron factores de mal pronóstico para el desarrollo de las complicaciones.

Conclusiones: Las uveítis que presentan los pacientes con EAs son en la mayoría de los casos de localización en la cámara anterior, agudas-recurrentes y

tienen un ligero predominio masculino. No hay diferencias importantes en las características sociodemográficas entre ellas. La localización posterior y la edad más avanzada del paciente en el momento del estudio, son factores de mal pronóstico para el desarrollo de las complicaciones..

disminución de IA ActiVidAd de IA enfermedAd CON EL PASO DEL TIEMPO EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. FACTORES determinAntes

Ayala Gutiérrez, María del Mar ¹; Vallejo Herrera, Verónica ¹; Martín Gómez, María Adoración ²; Rivera Cabeo, Inmaculada ¹; de Ramón Garrido, Enrique ¹.

¹ Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga. ² Hospital de Poniente, El Ejido.

Objetivo: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica en la que se han determinado algunos patrones de actividad, recurrente remitente, crónica activa (la más frecuente) y la quiescente. El LES se caracteriza por una tendencia temporal a la disminución de la actividad y los diversos tratamientos influyen en ese curso clínico. Se revisa la evolución de la actividad del LES con el paso del tiempo y la influencia de los tratamientos inmunosupresores.

Tabla 13. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes.

Variables	EA (n=59)	AR (n=5)	AS (n=11)	AE (n=4)	EI (n=19)	total (n=98)
Edad diagnóstico*&	40,3±12,4	41,7± 9,0	44,3±16,2	59,2±11,6	34,4±13,0	40,4±13,5
Edad estudio*&	50,4±11,0	47,2± 7,5	47,0±15,6	63,3±12,7	40,3±12,8	48,4±12,7
Tiempo evolución**&	125,2±114,2	66,3±38,5	36,6±35,0	49,5±27,0	71,6±59,1	98,9±98,9
Sexo***&						
mujer	34	40	91	50	53	45
hombre	66	60	9	50	47	55
Etnia***&						
caucásico	100	80	100	75	100	98
norteafricano	0	20	0	25	0	2
Localización anatómica***						
anterior	92	100	91	75	90	91
intermedia	0	0	0	25	0	1
posterior	8	0	9	0	10	8
Curso evolutivo***						
agudo	17	20	36	25	26	21
recurrente	80	80	64	75	74	77
crónico	3	0	0	0	0	2
Complicaciones****#	44	20	36	75	21	40

EA: espondilitis anquilosante; AR: artritis reactiva; AS: artritis psoriásica; AE: artritis enteropática; EI: espondiloartropatía indiferenciada y de comienzo juvenil;

*años, media±desviación estándar; **meses, media±desviación estándar; *** %; **** alguna de las siguientes complicaciones: catarata, glaucoma, edema macular quístico, desprendimiento de retina, neovascularización retiniiana, y hemorragia vítrea. # ningún paciente presentaba ceguera legal, ni agudeza visual < 10% en ambos ojos.

&p<0.05.

Material y métodos: La información se extrajo de la base de datos clínicos y analíticos de los pacientes con LES (criterios revisados ACR 97) seguidos prospectivamente en nuestro centro de referencia de la provincia de Málaga entre 1992 y 2013.

Resultados: Se incluyeron 282 pacientes (88% mujeres), con un tiempo medio de seguimiento de 95.25 ± 70.14 meses (rango: 1-207) y un total de 24.955 meses-paciente. La actividad media de la enfermedad (SELENA o SELENA-SLEDAI) a lo largo del periodo fue de 3.1 ± 3.9 , y fue disminuyendo con el tiempo ($r = -0.22$; $p < 0.001$). En el análisis de ANOVA multifactorial, controlando por la falta de independencia de las medidas, la edad al diagnóstico de la enfermedad ($p < 0.001$), el sexo ($p = 0.003$), y los diferentes tratamientos, glucocorticoides ($p < 0.001$), ciclofosfamida ($p < 0.001$), azatioprina ($p < 0.001$), ácido micofenólico ($p < 0.001$) y rituximab ($p < 0.001$). El tratamiento con metotrexato o antipalúdicos no se relacionó con la actividad de la enfermedad.

Conclusiones: La actividad de la enfermedad en el LES disminuye con el paso del tiempo, con independencia de los tratamientos farmacológicos utilizados.

COMPARATIVA DEL ÍNDICE TOBILLO-BRAZO EN PACIENTES CON Y SIN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN UN HOSPITAL GENERAL

Sánchez López, P; Barnosi Marín, AC; Hernández Sierra, B; García Peña, A; Cervantes Bonet, B; Mirón Trigueros, P; León Ruiz, L. Complejo Hospitalario Torrecárdenas.

Objetivo: Evaluar los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y la utilidad de la determinación del índice tobillo-brazo (ITB) en pacientes con Lupus eritematoso sistémico (LES). Así mismo, cuantificar cuanto más riesgo cardiovascular presentan este tipo de pacientes respecto a controles sanos.

El índice tobillo-brazo (ITB) es una herramienta útil ya que puede predecir la arterioesclerosis de forma precoz. Son varios los estudios que afirman la mayor probabilidad de futuros eventos cardiovasculares en estos pacientes debido, entre otras causas, al estado pro-inflamatorio propio de la enfermedad.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal descriptivo con enfermos (pacientes con lupus eritematoso sistémico) y controles sanos (pacientes sin diagnóstico de LES), que no presentasen antecedentes previos de un evento cardiovascular relevante. Tanto en los enfermos como en sus controles se determinó variables sociodemográficas, presencia de FRCV, valores del cociente índice tobillo-brazo (ITB) y estratificación del riesgo con la ecuación de Framingham. También se registró el tiempo de evolución del LES, su

actividad (SLEDAI) y tratamiento recibido. El ITB se determinó de manera no invasiva con un manguito de presión sanguínea y una sonda doppler de 5 MHz. Se consideró valores patológicos un ITB $< 0,9$ o $> 1,3$ de acuerdo con las recomendaciones de las principales guías.

Resultados: Se han estudiado 13 enfermos con LES y 13 controles similares en características basales (salvo padecer LES), reclutados al azar y con su aceptación voluntaria a participar en el estudio. Todos los pacientes fueron de sexo femenino con una edad media de 48 años (± 11). Presentaban diabetes el 15,38%, dislipemia 30,8%, HTA 15,38%, obesidad 30,8% y no había ninguna fumadora. El índice medio de actividad de la enfermedad (SLEDAI) fue 1,9. El 38% tomaba corticoides, el 62% hidroxycloquina y el 23% azatioprina. En la estratificación del riesgo cardiovascular encontramos 3 pacientes de riesgo intermedio (10-20% de riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular) y 1 paciente de riesgo alto ($> 20\%$ riesgo a 10 años). Se encontraron 3 (23%) pacientes con un valor de ITB $< 0,9$, a 7 pacientes (61,5%) con un ITB entre 0,9-1,3 y 2 pacientes (15,3%) con valores mayores a 1,3. Un diagnóstico de LES desde hace más de 10 años y la presencia de obesidad y/o diabetes se asociaron a peores cifras de ITB, aunque en nuestro estudio la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Conclusiones: El 38,3% tenían un valor de índice tobillo-brazo alterado. Las cifras más patológicas se asociaron a un diagnóstico de LES de más de 10 años y la presencia de obesidad y/o diabetes, pero pensamos que el escaso número de pacientes incluidos en la muestra del estudio, ha influido en obtener datos estadísticamente no significativos.

USO DE RITUXIMAB EN BROTE LÚPICO REFRACTARIO A trA tAmiento conVencionAl

Koraichi Rabie Senhaji, Zakariae ¹, Martínez Sánchez Felisa ², Hidalgo Perez Paloma Victoria ³, Prados Soler M^a Carmen ², Sánchez Martos Manuel David ², Del Pino y Pino M^a Dolores ².

Complejo hospitalario Torrecárdenas, Almería; ¹ Residente 2^o año UGC Nefrología y diálisis; ² FEA UGC Nefrología y diálisis; ³ Residente 1^o año UGC Medicina de Medicina Integral.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico, Nefropatía lúpica, Nefropatía lúpica refractoria, Rituximab, Mastitis lúpica.

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica de naturaleza autoinmune y de etiología desconocida, caracterizada por afectación de múltiples órganos y sistemas y por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA). Afecta más frecuentemen-

te a mujeres. La mayoría de los pacientes siguen una evolución crónica y presentan brotes o exacerbaciones de la enfermedad, intercalados con periodos de inactividad.

La nefropatía lúpica (NL) es una manifestación frecuente y grave de LES. Puede afectar a un 50% de adultos y a un 80% de niños con LES. La NL varía desde una enfermedad subclínica leve hasta una NL proliferativa difusa, enfermedad grave que puede manifestarse con proteinuria, hematuria y deterioro de la función renal.

Historia clínica: Presentamos el caso de una mujer de 37 años diagnosticada de LES hace 3 años por clínica de artralgias controladas con cloroquina y corticoides. Hace un año presenta brote lúpico con anticuerpos antiDNA de 314 UI/mL, disminución de complemento C3 a 37mg/dL, síndrome nefrótico (proteinuria de 10.75 g/24horas) junto con mastitis y vasculitis con necrosis de la 5^o falange distal derecha. La biopsia renal fue diagnóstica de NL tipo IV-G (A). No presentó hallazgos patológicos en la ecocardiografía y la ecografía renal. La biopsia de mama fue diagnóstica de mastitis granulomatosa no necrotizante y el filtrado glomerular se ha mantenido sin alteraciones. El tratamiento de inducción con bolos de metilprednisolona y ciclofosfamida no logró mejoría clínica manteniéndose el síndrome nefrótico; y ante la intolerancia a micofenolato de mofetilo, hace dos meses se optó por el tratamiento Off Label con rituximab, obteniendo remisión completa del brote extrarrenal (C3 86 mg/dL y negativización de anticuerpos AntiDNA) y remisión parcial de NL persistiendo a día de hoy proteinuria de 1.8 g/24 horas que continua en descenso.

Discusión: El LES es una enfermedad con numerosas complicaciones que no siempre responden al tratamiento estándar establecido. La aparición de mastitis granulomatosa asociada es un hallazgo raro de fisiopatología desconocida presente en el 2-3% de LES. La no mejoría de la NL a pesar del correcto tratamiento de inducción es otro hallazgo descrito en hasta un 20% de estos pacientes. En estos casos la utilización de rituximab ha adquirido protagonismo en los últimos años a pesar de que aun no ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de LES. En el momento actual existe ya un gran número de pacientes con esta enfermedad que han sido tratados con el fármaco en estudios clínicos abiertos y reportes de casos, sugiriendo buena respuesta.

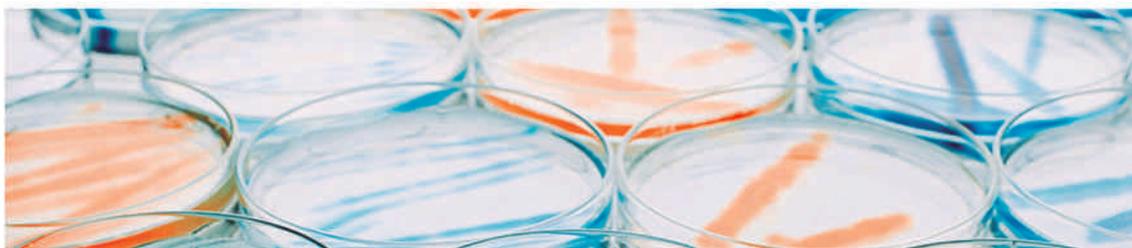
Conclusiones: Pese a la ausencia de ensayos clínicos que demuestren la superioridad en cuanto a eficacia de rituximab en pacientes lúpicos con afectación extrarrenal y renal en comparación con tratamientos convencionales, existe evidencia acumulada en estudios observacionales del beneficio de este fármaco en pacientes con múltiples recaídas o resistentes a los protocolos estándar. En resumen, la NL continúa siendo un reto terapéutico.

ÍNDICE

- 55 VALOR PREDICTIVO DEL CORAZÓN IZQUIERDO PARA EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR.
56 UTILIDAD CLÍNICA DE LA 18F-FDG-PET/TAC EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON VASCULITIS DE GRANDES VASOS.
- 56 MICOFENOLATO ASOCIADO A CICLOFOSFAMIDA INTRAVENOSA COMO TRATAMIENTO DE RESCATE PARA PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA RESISTENTE A CICLOFOSFAMIDA .
- 56 POLICONDRITIS RECIDIVANTE EN EL HOSPITAL COSTA DEL SOL.
56 ESTUDIO DE POLISEROSITIS Y SU RELACIÓN CON ENFERMEDADES SISTÉMICAS.
57 TRATAMIENTO CON RITUXIMAB EN PACIENTES CON FORMAS RESISTENTES DE VASCULITIS SISTÉMICAS.
58 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS Y DE LA INFLUENCIA DEL MANEJO MULTIDISCIPLINAR EN LA EVOLUCIÓN DE UNA SERIE DE 52 PACIENTES CON FIBROSIS RETROPERITONEAL.
58 SARCOIDOSIS PULMONAR DE PRESENTACION ATÍPICA. PATRON MILIAR.
59 ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS COMPLICACIONES ASOCIADAS AL USO DE TERAPIA BIOLÓGICA.
59 ENFERMEDAD DE BEHÇET Y AGENESIA DE VENA CAVA INFERIOR. DOBLE ETIOLOGÍA DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA RECURRENTE.
- 59 HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBOLICA EN EL HOSPITAL DE JEREZ DE LA FRONTERA.
60 EPIESCLERITIS NODULAR PROFUNDA Y RETINOCOROIDITIS PERIFÉRICA BILATERAL COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE LA ARTERITIS DE TAKAYASU: A PROPÓSITO DE UN CASO.
60 TRATAMIENTO CON INFILIXIMAB EN UN PACIENTE CON AMILOIDOSIS RENAL AA ASOCIADA A ENFERMEDAD DE CROHN.
61 PRESENTACIÓN ATÍPICA DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.
61 PIODERMA GANGRENOSO Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.
62 VASCULITIS AISLADA DEL SNC SIMULANDO NEOPLASIA . A PROPÓSITO DE UN CASO.
62 USO DE PET-TAC EN PANARTERITIS NODOSA: A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO.
62 ALTERACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS EN ESCLERODERMIA. FALTA DE CORRELACIÓN ENTRE DISFUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO E HIPERTENSIÓN ARTERIAL.
- 63 GIMAP Y ENFERMEDAD DE BEHÇET: NO ASOCIACIÓN EN POBLACIÓN EUROPEA.
63 IDENTIFICACIÓN DEL CLUSTER AIM2-IFI16 COMO UN NUEVO LOCUS DE SUSCEPTIBILIDAD EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET UTILIZANDO UN SCREENING DE SENSORES DE ÁCIDOS NUCLEICOS.
63 ERAP1 Y ENFERMEDAD DE BEHÇET: INTERACCIÓN EPISTÁTICA CON HLA-B. REPLICACIÓN EN POBLACIÓN ESPAÑOLA.
64 ACTIVIDAD INFLAMATORIA EN LA ARTERITIS DE TAKAYASU MEDIANTE TOMOGRAFIA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET).
64 ESTUDIO DEL COMPONENTE GENÉTICO COMPARTIDO DE LA AUTOINMUNIDAD: IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS LOCI DE SUSCEPTIBILIDAD A ESCLEROSIS SISTÉMICA.
65 TRATAMIENTO CON LENALIDOMIDA EN LAS MANIFESTACIONES CUTANEAS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO RESISTENTE A TRATAMIENTO CONVENCIONAL.
65 SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO Y NECROSIS DE MÉDULA ÓSEA: UNA COMPLICACIÓN GRAVE Y POCO FRECUENTE.
66 TRATAMIENTO CON RITUXIMAB EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO GRAVE.
66 FORMA DE PRESENTACIÓN DE SARCOIDOSIS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS. EXPERIENCIA DE 5 AÑOS.
66 ANÁLISIS DEL POSIBLE PAPEL DEL GEN PPARG EN LA SUSCEPTIBILIDAD A ESCLEROSIS SISTÉMICA MEDIANTE UN ESTUDIO DE SEGUIMIENTO DE GWAS.
67 ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (ANA) SOLICITADOS EN EL HOSPITAL DE JEREZ EN LOS ÚLTIMOS 7 AÑOS.
67 INFLUENCIA DE LOS NIVELES DE VITAMINA D EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS EN MUJERES POSTMENO PÁUSICAS TRATADAS CON GLUCOCORTICOIDES
68 ¿QUÉ FACTORES SE RELACIONAN CON LOS NIVELES DE VITAMINA D EN PACIENTES TRATADOS CON GLUCOCORTICOIDES?
68 ¿INFLUYE EL TIPO DE CORTICOIDE EN LA RESPUESTA A BISFOSFONATOS COMO PROFILAXIS SECUNDARIA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS TRATADAS CON GLUCOCORTICOIDES?
- 70 PANCREATITIS AUTOINMUNE RELACIONADA CON IGG4.
70 TOCILIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTERITIS DE TAKAYASU.
70 BELIMUMAB EB PACIENTES CON LES.
71 SEGURIDAD Y EFICACIA OMALIZUMAB EN CONTROLASMA EN PACIENTES CON GRANULOMATOSIS EOSINOFILICA CON POLIANGEITIS.
71 DISFUNCION SEXUAL Y ESTRÉS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.
72 CALIDAD DE VIDA Y PSICOPATOLOGIA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.
72 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON RITUXIMAB (RTX) COMO PRIMERA OPCIÓN TERAPÉUTICA EN LAS RECIDIVAS DE NEFRITIS LÚPICA (NL).
72 FACTORES DETERMINANTES DE SUPERVIVENCIA GLOBAL Y RENAL EN NEFRITIS LÚPICA.
73 MANTENIMIENTO DE LA RESPUESTA EN NEFRITIS LÚPICA. FACTORES DETERMINANTES DE RECIDIVA RENAL.
74 GLOMERULONEFRITIS AGUDA EN ENFERMEDAD INDIFERENCIADA DEL TEJIDO CONECTIVO.
74 UTILIDAD Y CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA DE LA BIOPSIA RENAL.
75 TRATAMIENTO CON DENOSUMAB EN PACIENTES CON TRATAMIENTO ESTEROIDEO.
75 LES Y RIESGO CARDIOVASCULAR. MONITORIZACIÓN AMBULATORIA DE LA PRESIÓN ARTERIAL (MAPA).
76 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO DE INICIO TARDIO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN UNA COHORTE DE 776 PACIENTES.
76 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN EL VARÓN: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN UNA COHORTE DE 776 PACIENTES.
76 DISMINUCIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD CON EL PASO DEL TIEMPO EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. FACTORES DETERMINANTES.
- 77 UVEÍTIS ASOCIADAS A LAS ESPONDILOARTRITIS.
77 COMPARATIVA DEL ÍNDICE TOBILLO-BRAZO EN PACIENTES CON Y SIN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN UN HOSPITAL GENERAL.
78 USO DE RITUXIMAB EN BROTE LÚPICO REFRACTARIO A TRATAMIENTO CONVENCIONAL.

Próximos eventos:

Master de Enfermedades Autoinmunes



Promovido por la AADEA en colaboración con la Universidad de Huelva

8ª Congreso de la AADEA. Sevilla, febrero de 2016.

Curso de residentes. Málaga, noviembre de 2015.

Seminario: infecciones y autoinmunidad. Granada, febrero de 2015.

Con la colaboración de:

abbvie



ALEXION



ferrer | Farma Hospital



NOVARTIS

