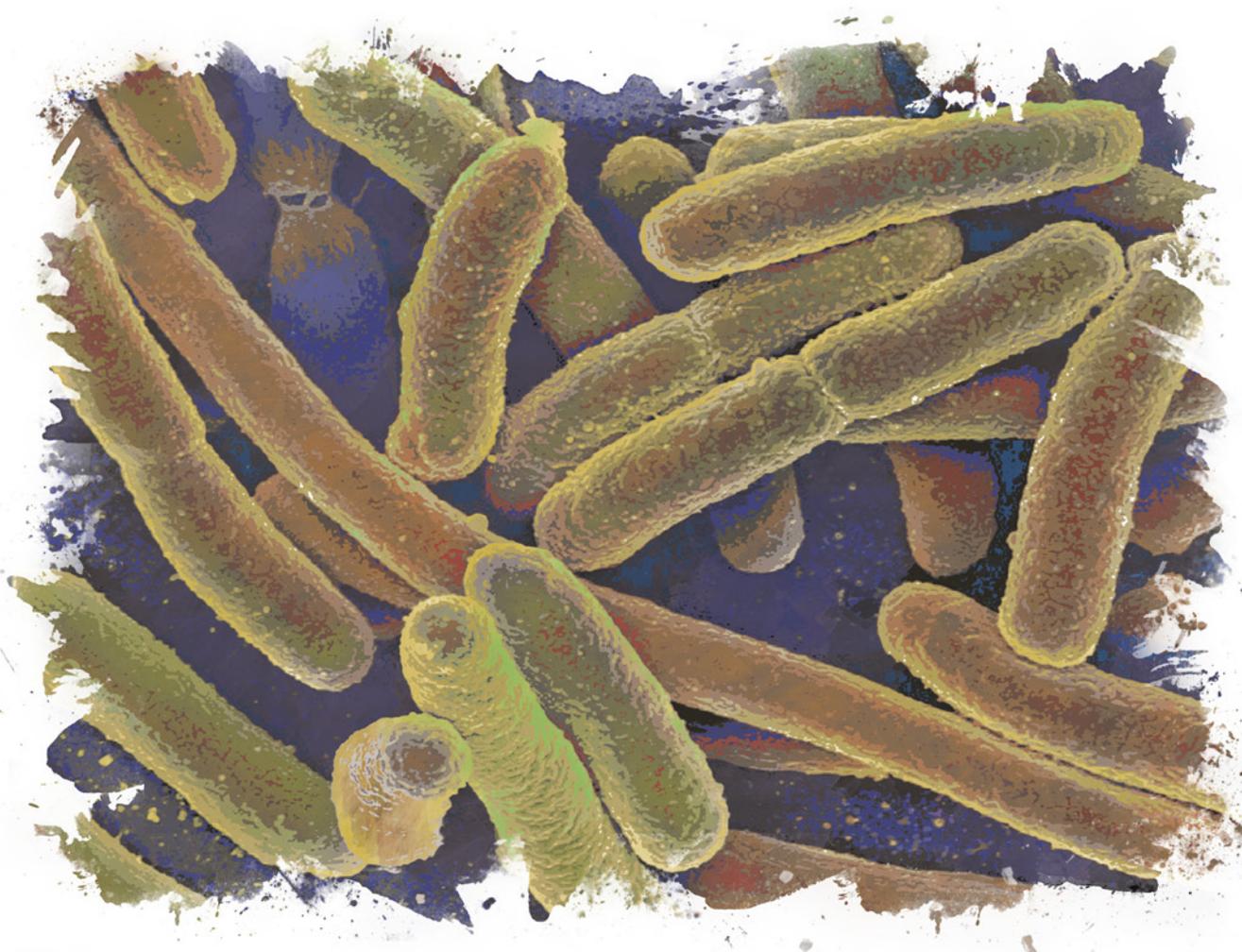


# AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Autoinmunes



## REVISIONES

**Rápidos avances en el conocimiento sobre el papel del microbioma intestinal en salud y enfermedad**

**Diagnóstico y manejo de las vasculitis asociadas a ANCA.**

## Presentación

Decimoséptimo número de la revista "Cuadernos de Autoinmunidad"

## Literatura Comentada

Artritis Reumatoide. Lupus Eritematoso Sistémico. Síndrome Antifosfolípido. Esclerodermia. Vasculitis. Genética. Oftalmología. Síndrome de Sjögren. Miopatías inflamatorias. Dermatología. Digestivo. Sarcoidosis. Embarazo en Enfermedades Autoinmunes. Inmunología. Pediatría. Hipertensión pulmonar. Nefrología. Enfermedad de Behçet.

**Cuadernos de Autoinmunidad**

Año 8, Volumen 1  
Febrero de 2015

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



Coordinador:  
Norberto Ortego Centeno

Colaboradores:  
M<sup>a</sup> Ángeles Aguirre Zamorano  
Ana Ávila Bernabeu  
M<sup>a</sup> del Mar Ayala Gutiérrez  
Ana Celia Barnosi Marín  
José Luis Callejas Rubio  
Marisol Camacho Lovillo  
M<sup>a</sup> Jesús Castillo Palma  
M<sup>a</sup> Carmen Cenit Laguna  
Miguel Cordero Coma  
Enrique De Ramón Garrido  
Carmen García Guijo  
Rosa García Portales  
Francisco J. García Hernández  
Rosa García Portales  
Rocío González León  
María José Lirola Cruz  
Encarnación Jiménez Rodríguez  
Javier Martín Ibáñez  
María del Pilar Martínez Tirado  
Manuela Moreno Higuera  
Fco. Javier Muñoz Vico  
Nuria Navarrete Navarrete  
Norberto Ortego Centeno  
Raquel Ríos Fernández  
Paloma Rivera de Zea  
José Luis Rodríguez García  
Ricardo Ruiz Villaverde  
José Mario Sabio Sánchez  
Daniel Sánchez Cano  
Julio Sánchez Román  
Roser Solans Laque  
José Antonio Vargas Hitos  
Mónica Zamora Pasadas

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

Impresión:  
Ediciones Adhara  
C/ Progreso, 70, local 6, 18110  
Las Gabias (Granada)  
Web: www.adharabooks.com  
E-mail: info@adharabooks.com  
Depósito legal: M-2346-2009  
ISSN: 1889-3031

# CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

## DECIMOSÉPTIMO NÚMERO

Queridos amigos, comenzamos otro año con un nuevo número de Cuadernos y una nueva actividad de la AADEA: el Seminario de Infecciones y Autoinmunidad, en el que está previsto pueda entregarse la revista. Son ya 8 los Seminarios organizados por la AADEA; todos ellos han sido de un gran interés, entre otras cosas, porque han permitido la aproximación de diferentes especialistas en el estudio de las enfermedades autoinmunes, pero de todos ellos, es posiblemente este el de mayor trascendencia. Las infecciones y la autoinmunidad están íntimamente ligadas, no sólo desde el punto de vista patogénico, sino también desde el punto de vista de la asistencia y siempre suponen un reto para el clínico. Por la calidad de los ponentes y el interés de los temas elegidos, es seguro que la reunión será un éxito y esperamos que pueda ser un punto de partida para una colaboración más prolongada.

Enlazando con el Seminario, Cuadernos incluye un artículo de la Dra. Carmen Cénit sobre la importancia del microbioma en el desarrollo de diferentes enfermedades, no solo autoinmunes, de un notable interés y de gran actualidad, y la Dra. Roser Solans, nos hace una puesta al día sobre las vasculitis ANCA. Se completa el número con los resúmenes comentados de artículos de interés procedentes de la bibliografía internacional.

Espero que tanto el Seminario como la revista, sean del agrado de todos y cumplan con las expectativas creadas. Como siempre, terminar dando las gracias a los colaboradores y a la industria que, a pesar de los delicados momentos que atravesamos, continúa haciendo posibles nuestros proyectos.

Un abrazo fuerte a todos.

Norberto Ortego Centeno





María Carmen Cenit Laguna

Department of Genetics, University Medical Center Groningen, University of Groningen, the Netherlands.

# RÁPIDOS AVANCES EN EL CONOCIMIENTO SOBRE EL PAPEL DEL MICROBIOMA INTESTINAL EN SALUD Y ENFERMEDAD

## INTRODUCCIÓN

Desde el momento en que nacemos nuestro organismo, en concreto nuestra piel, mucosas y sobre todo el tracto gastrointestinal (GI), es colonizado por una amplia diversidad de microorganismos (microbiota), principalmente por bacterias pero también por arqueas, hongos, virus y protozoos. Curiosamente, el número de microorganismos que constituyen la microbiota es diez veces mayor que el número de células humanas. Además, estos microorganismos portan 150 veces más genes (microbioma) que los que componen el genoma humano<sup>1</sup>. Algunos de estos microbios pueden llegar a ser patógenos aunque la mayoría de ellos son inofensivos o incluso beneficiosos<sup>2</sup>. Actualmente existen claras evidencias del papel fundamental que la microbiota juega en el funcionamiento básico de importantes procesos fisiológicos en nuestro organismo entre los que destacan metabolismo, sistema inmune y sistema cardiovascular<sup>3-5</sup> (Figura 1.A).

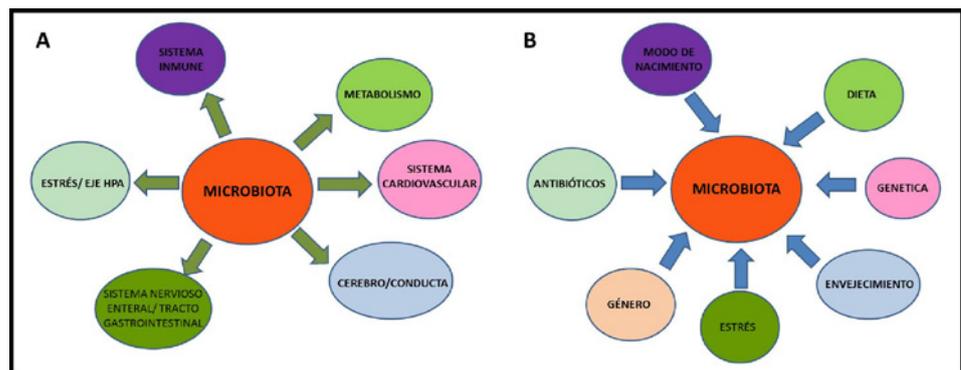
La composición de la microbiota intestinal puede ser ampliamente modificada por medio de determinados factores (Figura 1.B). La dieta es uno de los factores principales que parecen alterar fuertemente la composición de la comunidad microbiana<sup>6</sup>. Diversos estudios han mostrado que cambios en la dieta a largo plazo influyen el microbioma. Personas que siguen una dieta vegetariana presentan diferente composición del microbioma que aquellas personas que siguen una dieta omnívora con una menor abundancia concretamente de los géneros *Bacteroides*, *Bifidobacterium* y *Enterobacteriaceae* en su microbioma<sup>7</sup>. Se ha sugerido recientemente que la micro-

biota intestinal puede ser clasificada en diferentes enterotipos de acuerdo a la abundancia de específicos grupos bacterianos relacionados con el tipo de nutrientes ingeridos<sup>8</sup>. Una dieta rica en proteínas y grasa animal está asociada a la presencia de *Bacteroides* mientras que la dieta rica en carbohidratos a la presencia de *Prevotella*<sup>9</sup>.

Por otro lado, se ha demostrado que la diferente forma de nacer afecta al desarrollo de la microbiota intestinal pudiendo condicionar el estado de salud en edades posteriores<sup>10</sup>. El parto por cesárea disminuye la diversidad de la microbiota intestinal, retrasa la colonización de *Bacteroidetes* y reduce la respuesta Th1, incrementando el riesgo de padecer ciertas enfermedades en edad adulta<sup>11</sup>. El análisis del meconio de recién nacidos correlaciona las primeras comunidades microbianas del tracto digestivo con la microbiota de la madre. En el caso de parto vaginal predominan en el recién nacido comunidades microbianas presentes en la flora vaginal de la madre (*Lactobacillus*, *Prevotella* o *Sneathia*). Por el contrario, en un parto por cesárea aumenta la presencia en el recién nacido de microorganismos presente en la piel de la madre (*Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium*)<sup>10</sup>.

La genética humana también parece influir en la composición de la microbiota intestinal. Un estudio reciente basado en el análisis de la microbiota en gemelos monogigóticos y dicigóticos sugiere la fuerte heredabilidad de determinados grupos bacterianos que condicionan la obesidad<sup>12</sup>. En dicho estudio se ha observado que la familia más fuertemente heredada, *Christensenellaceae*, se encuentra incrementada en individuos delgados. En el mismo trabajo experimentos basados en ratones re-

**Figura 1.** A) Principales factores que afectan a la composición de la microbiota. B) Principales procesos fisiológicos afectados por la microbiota.



lacionan la bacteria *Christensenella minuta* con una resistencia al aumento de peso. Estudios basados en el análisis de genes candidatos han asociado diversos genes a diferentes alteraciones en la composición del microbioma. Concretamente hasta la fecha se ha reportado la influencia en la composición de la microbiota intestinal de varios polimorfismos localizados en genes que modulan la predisposición a enfermedad inflamatoria intestinal (EII) como NOD2, FUT2 e IRGM. Un alto porcentaje de los genes asociados a la susceptibilidad a padecer EII regulan interacciones entre la microbiota y el huésped<sup>13</sup>. Por ejemplo, el gen NOD2, el cual codifica para un sensor intracelular de peptidoglicanos bacterianos, fue identificado como un gen de susceptibilidad a enfermedad de Crohn. NOD2 es altamente expresado en células de Paneth y regula la función de la mismas mediante regulación de la liberación de gránulos que contienen péptidos antimicrobianos en respuesta a bacterias<sup>14</sup>. Tanto en humanos como en modelos animales diferentes variantes genéticas localizadas en el gen NOD2 y asociadas con una pérdida de función de la proteína afectan a la composición del microbioma<sup>15</sup>. Por otro lado, se ha observado que individuos homocigotos para mutaciones causantes de pérdida de función en el gen FUT2 presentan una susceptibilidad incrementada a padecer enfermedad de Crohn y una diferente composición de la comunidad microbiana intestinal<sup>16</sup>. Más recientemente, un polimorfismo localizado en el gen IRGM asociado a enfermedad de Crohn, implicado en autofagia y con un potencial papel en la homeostasis de la microbiota, ha mostrado una significativa correlación con el enterotipo dominado por el género *Prevotella*<sup>17</sup>. Por otro lado, el genotipo HLA-DQ2 asociado a enfermedad celiaca ha mostrado diferencias en la composición microbiana de recién nacidos con riesgo familiar a padecer la enfermedad<sup>18</sup>. Probablemente en un futuro cercano integrando datos provenientes de estudios de barrido genómico humano y datos obtenidos mediante secuenciación masiva del microbioma seremos capaces de determinar los diferentes factores genéticos que influyen en la heredabilidad de la microbiota.

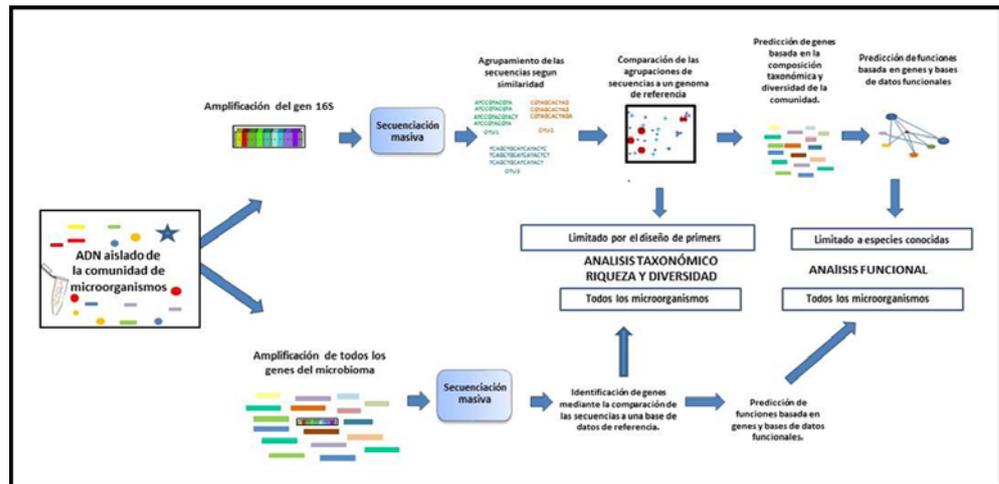
Del mismo modo, otros factores como el envejecimiento, el consumo de antibióticos, el estrés y las hormonas parecen también condicionar la composición de la microbiota intestinal<sup>19</sup>.

## AVANCES EN LA METODOLOGÍA PARA EL ESTUDIO DEL MICROBIOMA

Tradicionalmente la microbiología se ha basado en métodos dependientes de cultivo celular. Sin embargo, es importante resaltar que la mayoría de los microorganismos no pueden ser cultivados bajo condiciones de laboratorio. Históricamente, el primer método importante establecido para el estudio de la microbiota fue la utilización de ratones libres de gérmenes. Los ratones libres de gérmenes o axénicos crecen en ambientes completamente estériles y pueden ser colonizados con especies microbianas espe-

cíficas conocidas (animales gnotobióticos). Este método ha sido y es ampliamente usado para el estudio de la microbiota, aportando información sobre cómo esta está involucrada en salud y enfermedad. Avances recientes mediante la introducción de la tecnología de secuenciación masiva (next-generation sequencing), junto con el desarrollo de poderosos modelos computacionales que permiten incluso la caracterización de las funciones que realizan las diferentes especies presentes en la comunidad microbiana (metagenómica funcional), han proporcionado la oportunidad de poder caracterizar en detalle la microbiota intestinal permitiendo incluso el análisis de especies poco representadas en la comunidad e incluso especies desconocidas<sup>20, 21</sup>. La secuenciación masiva para el estudio del microbioma puede llevarse a cabo tanto mediante el análisis del gen 16S rRNA como mediante el análisis de todos los genes presentes en la comunidad microbiana (Figura 2). El gen 16S rRNA es un gen altamente conservado que presenta regiones variables las cuales nos permiten identificar los diferentes taxones presentes en la comunidad microbiana. Sin embargo, es importante resaltar que debido a que el gen 16S rRNA se encuentra presente solamente en bacterias y arqueas, el análisis de la comunidad microbiana mediante el estudio de este gen limita la caracterización de la comunidad microbiana al análisis de estos microorganismos. En el caso de la secuenciación masiva del gen 16S rRNA, el ADN es aislado sin necesidad de cultivo de los microorganismos presentes en la comunidad. Posteriormente el gen es amplificado usando primers específicos dirigidos hacia las regiones variables de dicho gen, y los amplicones son secuenciados. Las secuencias obtenidas son agrupadas de acuerdo a su similitud en diferentes unidades taxonómicas operacionales (operational taxonomic units, OTUs) y anotadas a niveles taxonómicos comparándolas con bases de datos públicas de referencia<sup>22</sup>. A diferencia del estudio del microbioma mediante secuenciación masiva del genoma completo el análisis basado en el estudio del gen 16S rRNA no proporciona de modo directo una caracterización funcional de la comunidad. Sin embargo, se han desarrollado diferentes herramientas informáticas con el propósito de solventar dicha limitación. Actualmente es posible la predicción de las funciones de diferentes miembros presentes en la comunidad a partir de secuenciación del gen 16S rRNA, mediante el uso de bases de datos funcionales de referencia, aunque dicha predicción, lógicamente, quedará limitada a las especies conocidas<sup>23</sup>.

El estudio del microbioma mediante secuenciación del genoma completo consiste en la amplificación de todos los genes presentes en la comunidad microbiana, sin embargo este método implica un coste mayor. Tras la secuenciación masiva de todos los genes se procede a su identificación mediante la comparación de las secuencias con una base de datos pública de referencia. Después se procede a la predicción de las características funcionales de los miembros de la comunidad en función de los genes presentes en la misma y bases de datos funcionales<sup>24</sup>. Recientemente, un estudio metagenómico en el que se analizó la microbiota intestinal en pacientes con diabe-



**Figura 2.** Métodos de secuenciación masiva utilizados para el estudio del microbioma.

tes tipo 2, mostró una disminución en la abundancia de determinadas bacterias productoras de butirato y un incremento en varios patógenos oportunistas, así como un enriquecimiento de otras funciones microbianas en la comunidad como reducción del sulfato y resistencia al estrés oxidativo<sup>25</sup>. Otro estudio de estas características ha mostrado que individuos con una baja riqueza microbiana son caracterizados por un incremento en adiposidad, inflamación, resistencia a insulina y dislipemia<sup>26</sup>. Además, mediante análisis metagenómico se ha sugerido que la alteración en el microbioma se asocia con el grado de inflamación en pacientes con aterosclerosis<sup>27</sup>.

Gracias a diferentes iniciativas como la fundación del consorcio internacional del microbioma humano (IHMC), el proyecto microbioma humano (HMP) y el proyecto de metagenómica del tracto intestinal humano (MetaHIT), es cada vez más claro el papel del microbioma humano en el mantenimiento de la salud y el desarrollo de enfermedad<sup>28, 29</sup>. Además, grandes avances han proporcionado la oportunidad de poder llevar a cabo el análisis exhaustivo de las interacciones entre el huésped y la microbiota mediante la integración de resultados obtenidos a través de técnicas de metagenómica, proteómica, metabolómica y transcriptómica con el propósito de conocer los mecanismos exactos por los cuales la microbiota está involucrada en salud y enfermedad<sup>30</sup>.

## CONOCIMIENTO ACTUAL DEL PAPEL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN SALUD Y ENFERMEDAD

A lo largo de la evolución, el huésped y los microorganismos comensales han desarrollado relaciones realmente complejas. Estas relaciones aseguran que el sistema inmune del huésped no ataque a los microbios comensales resultando en la homeostasis del sistema inmune y en una relación de simbiosis entre el huésped y la microbiota<sup>31, 32</sup>. Por otro lado, la microbiota protege al huésped de la invasión de patógenos mediante diversos mecanismos. Debido a que los humanos pueden ser considerados

como superorganismos colonizados por multitud de microorganismos, la teoría del reconocimiento de los tejidos propios por parte del sistema inmune que sucede en la autoinmunidad podría incluir el reconocimiento de la microbiota<sup>33</sup>. Dado que la microbiota intestinal modula el sistema inmune innato y adaptativo, tanto a nivel del intestino como a nivel sistémico, no es sorprendente que se hayan observado alteraciones en la composición y/o función de la flora intestinal asociadas tanto a enfermedades autoinmunes e inflamatorias gastrointestinales, como extra-intestinales<sup>32</sup>.

Los pacientes con EI han mostrado una disminución de la diversidad de la microbiota y específicamente una reducción de Firmicutes y Bacteroidetes comparados con controles<sup>34</sup>. Recientemente se ha observado una mayor abundancia relativa del grupo Proteobacteria; grupo de bacterias que incluye patógenos comunes del intestino, como la familia Enterobacteriaceae, y una reducción de microorganismos beneficiosos los cuales producen butirato, como *Faecalibacterium prausnitzii* entre otros, en pacientes con colitis ulcerosa y se ha sugerido que el perfil de microbioma parece ser diferente entre pacientes con Crohn y colitis ulcerosa<sup>35</sup>. Gevers y colaboradores sugieren que el análisis del microbioma puede ofrecer una oportunidad única para el diagnóstico temprano de la enfermedad de Crohn<sup>36</sup>.

Recientes estudios han descrito una diferente composición microbiana en pacientes con AR de diagnóstico reciente comparados con controles, observándose una reducción de determinadas bacterias pertenecientes a la familia Bifidobacterium y Bacteriodes<sup>37</sup>. Así mismo, se ha observado un marcado incremento de especies pertenecientes al género *Prevotella*, habiéndose sugerido un posible mecanismo por el cual la microbiota intestinal puede estar asociada a una enfermedad extraintestinal, como es la AR, mediante la alteración del sistema inmune sistémico. Según el mecanismo propuesto, la colonización intestinal con determinadas bacterias podría inducir la diferenciación de células Th17, las cuales migrarían al tejido linfóide periférico donde producirían IL-17. Posteriormente, dicha citoquina actuaría sobre los centros germinales de células B en el bazo dirigiendo a la

diferenciación de linfocitos B productores de autoanticuerpos<sup>38</sup>.

La diabetes tipo I (DT1) es una enfermedad que resulta de la destrucción por parte de las células T de las células beta productoras de insulina del páncreas. El modelo animal de DT1, consistente en ratones libres de gérmenes, deficientes para la proteína MyD88 (proteína adaptadora para múltiples receptores del sistema inmune innato que reconocen antígenos microbianos), muestra una mejora en la manifestación de la enfermedad cuando es expuesto a la presencia de bacterias comensales, indicando que la microbiota intestinal podría proteger frente al desarrollo de la enfermedad<sup>39</sup>. Este efecto protector podría explicarse por el crecimiento de bacterias beneficiosas con un efecto inmunoprotector, que de otra manera estarían bajo el control de la proteína MyD88.

El tratamiento con antibióticos en pacientes con esclerosis múltiple, enfermedad autoinmune neurodegenerativa desmielinizante que afecta al sistema nervioso central, parece aliviar los síntomas de la enfermedad, indicando que alteraciones en la microbiota pueden estar influyendo en la manifestación de la enfermedad. Del mismo modo, estudios realizados en el modelo animal más ampliamente utilizado para el estudio de la esclerosis múltiple, conocido como encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), sugieren también que la microbiota intestinal parece jugar un importante papel en la susceptibilidad a la enfermedad<sup>40</sup>.

Estudios recientes han demostrado alteraciones de la composición de la microbiota en determinadas inmunodeficiencias. Pacientes con candidiasis mucocutánea crónica y síndrome de hiperinmunoglobulina IgE presentan un riesgo elevado de infecciones por *Candida albicans* y *Staphylococcus aureus*. Curiosamente, la disbiosis observada en estos pacientes (incremento de bacterias gram negativas, especialmente especies de la familia *Acinetobacter*, y disminución de las especies de la familia *Corynebacterium*) produce un perfil de citoquinas en los pacientes que pudiera ser responsable del elevado riesgo a padecer infecciones<sup>41</sup>. Alteraciones de la microbiota intestinal, no reversibles tras el tratamiento con antirretrovirales, se han asociado a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>42</sup>, por lo que la terapia fecal ha sido propuesta como una alternativa para el tratamiento de la enfermedad<sup>43</sup>.

Diferentes cambios en la composición de la microbiota se han asociado con la obesidad, tanto en estudios en humanos como en estudios con ratones. En individuos obesos se ha observado principalmente una reducción en la diversidad de la comunidad microbiana, un aumento de Firmicutes y una reducción de Bacteroidetes. Curiosamente, la alterada relación Firmicutes/Bacteroidetes observada en obesidad es normalizada tras la pérdida de peso<sup>44</sup>. Hasta la fecha, se han realizado diferentes estudios con el propósito de poder esclarecer si las alteraciones en la composición de la microbiota contribuyen a padecer obesidad o si por el contrario la obesidad altera la composición de la microbiota intestinal. Estos estudios han sugerido una relación causal, mostrando que el fenotipo

obeso puede ser transferido mediante transferencia oral de la microbiota intestinal<sup>45</sup>. Además, se ha observado que el microbioma de individuos obesos presenta una capacidad incrementada para extraer energía de la dieta<sup>45</sup>. Es importante resaltar que existen evidencias que sugieren que el metabolismo de la microbiota intestinal puede contribuir directamente a fenotipos asociados con la obesidad como son el riesgo a padecer enfermedad cardiovascular o el síndrome metabólico<sup>46</sup>.

Por último, pero no menos importante, es de mencionar que diversos estudios han sugerido el posible papel de la microbiota en la conducta y el estado de ánimo<sup>47</sup>, así como en el desarrollo de diferentes enfermedades psiquiátricas<sup>48</sup>, por lo que este campo será explorado en los próximos años.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

En la actualidad es evidente la alteración en la composición de la microbiota intestinal en multitud de enfermedades, tanto intestinales como extraintestinales. Diversos estudios con ratones han demostrado que las alteraciones observadas en la microbiota intestinal parecen ser causa de la enfermedad más que un resultado de la misma<sup>49,50</sup>. La introducción de las diferentes técnicas de secuenciación masiva ha proporcionado la oportunidad de poder caracterizar en detalle la increíble complejidad de la microbiota intestinal. En un futuro, la integración de resultados obtenidos a través de esta técnica y la combinación de metagenómica, proteómica, metabólica y transcriptómica permitirán el análisis exhaustivo de las interacciones entre el huésped y la microbiota, con el propósito de conocer los mecanismos exactos por los cuales la microbiota está involucrada en salud y enfermedad<sup>50</sup>. Recientes evidencias sugieren que un futuro cercano seremos capaces de utilizar en la práctica clínica el perfil de la microbiota de los individuos como biomarcador para predecir el riesgo a padecer determinadas enfermedades<sup>51</sup>. La identificación de la microbiota como parte de los factores modificables que predisponen a padecer una enfermedad nos permitirá diseñar estrategias de intervención que mejoren su evolución y reduzcan la necesidad de utilizar terapias farmacológicas con posibles efectos secundarios. El trasplante fecal ha mostrado una elevada eficacia para el tratamiento de la diarrea asociada a la infección por *Clostridium difficile*<sup>52</sup> y este hecho ha abierto una nueva oportunidad que está siendo ampliamente explorada para el tratamiento de otras enfermedades que presentan alteración en la composición de la microbiota intestinal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Qin, J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464, 59–65 (2010).

2. Tremaroli, V. & Bäckhed, F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 489, 242–249 (2012).
3. Atarashi, K. & Honda, K. Microbiota in autoimmunity and tolerance. *Curr. Opin. Immunol.* 23, 761–768 (2011).
4. O'Hara, A. M. & Shanahan, F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 7, 688–693 (2006).
5. Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C. M. & Finlay, B. B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol. Rev.* 90, 859–904 (2010).
6. David, L. a et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* (2013). doi:10.1038/nature12820
7. Zimmer, J. et al. A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. *Eur. J. Clin. Nutr.* 66, 53–60 (2012).
8. Arumugam, M. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473, 174–180 (2011).
9. Wu, G. D. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 334, 105–8 (2011).
10. Dominguez-Bello, M. G. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 11971–5 (2010).
11. Jakobsson, H. E. et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. *Gut* 63, 559–66 (2014).
12. Goodrich, J. K. et al. Human Genetics Shape the Gut Microbiome. *Cell* 159, 789–799 (2014).
13. Jostins, L. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 491, 119–24 (2012).
14. Wehkamp, J. et al. The Paneth cell alpha-defensin deficiency of ileal Crohn's disease is linked to Wnt/Tcf-4. *J. Immunol.* 179, 3109–18 (2007).
15. Couturier-Maillard, A. et al. NOD2-mediated dysbiosis predisposes mice to transmissible colitis and colorectal cancer. *J. Clin. Invest.* 123, 700–11 (2013).
16. Rausch, P. et al. Colonic mucosa-associated microbiota is influenced by an interaction of Crohn disease and FUT2 (Secretor) genotype. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 19030–5 (2011).
17. Quince, C. et al. The impact of Crohn's disease genes on healthy human gut microbiota: a pilot study. *Gut* 62, 952–4 (2013).
18. Olivares, M. et al. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut* (2014). doi:10.1136/gutjnl-2014-306931
19. Conlon, M. A. & Bird, A. R. The Impact of Diet and Lifestyle on Gut Microbiota and Human Health. *Nutrients* 7, 17–44 (2014).
20. Zoetendal, E. G., Rajilic-Stojanovic, M. & de Vos, W. M. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut* 57, 1605–1615 (2008).
21. Chen, K. & Pachter, L. Bioinformatics for whole-genome shotgun sequencing of microbial communities. *PLoS Comput. Biol.* 1, 106–112 (2005).
22. DeSantis, T. Z. et al. Greengenes, a chimera-checked 16S rRNA gene database and workbench compatible with ARB. *Appl. Environ. Microbiol.* 72, 5069–72 (2006).
23. Langille, M. G. I. et al. Predictive functional profiling of microbial communities using 16S rRNA marker gene sequences. *Nat. Biotechnol.* 31, 814–21 (2013).
24. Kanehisa, M. et al. KEGG for linking genomes to life and the environment. *Nucleic Acids Res.* 36, D480–4 (2008).
25. Qin, J. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 490, 55–60 (2012).
26. Le Chatelier, E. et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 500, 541–6 (2013).
27. Karlsson, F. H. et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat. Commun.* 3, 1245 (2012).
28. Proctor, L. M. The Human Microbiome Project in 2011 and beyond. *Cell Host Microbe* 10, 287–91 (2011).
29. Li, J. et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat. Biotechnol.* 32, 834–41 (2014).
30. Van Baaren, P., Kleerebezem, M. & Wells, J. M. Omics approaches to study host-microbiota interactions. *Curr. Opin. Microbiol.* 16, 270–7 (2013).
31. Hooper, L. V., Midtvedt, T. & Gordon, J. I. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annu. Rev. Nutr.* 22, 283–307 (2002).
32. Hooper, L. V., Littman, D. R. & Macpherson, A. J. Interactions Between the Microbiota and the Immune System. *Science (80-. )*. 336, 1268–1273 (2012).
33. Lederberg, J. Infectious history. *Science* 288, 287–293 (2000).
34. Manichanh, C. et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 55, 205–211 (2006).
35. Machiels, K. et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 1–9 (2013). doi:10.1136/gutjnl-2013-304833
36. Gevers, D. et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 15, 382–92 (2014).
37. Vahtovuori, J., Munukka, E., Korkeamäki, M., Luukkainen, R. & Toivanen, P. Fecal microbiota in early rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 35, 1500–1505 (2008).
38. Scher, J. U. et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife* 2, e01202 (2013).
39. Wen, L. et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes. *Nature* 455, 1109–1113 (2008).
40. Ochoa-Repáraz, J. et al. Role of gut commensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.* 183, 6041–6050 (2009).
41. Smeekens, S. P. et al. Skin Microbiome Imbalance in Patients with STAT1/STAT3 Defects Impairs Innate Host Defense Responses. *J. Innate Immun.* 6, 253–62 (2014).
42. Lozupone, C. A. et al. Alterations in the gut microbiota associated with HIV-1 infection. *Cell Host Microbe* 14, 329–39 (2013).
43. Eloppe, L. & Rodriguez, M. Fecal microbiota therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection in HIV-infected persons. *Ann. Intern. Med.* 158, 779–80 (2013).
44. Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S. & Gordon, J. I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 444, 1022–3 (2006).
45. Turnbaugh, P. J. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444, 1027–31 (2006).
46. Koeth, R. A. et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat. Med.* 19, 576–85 (2013).
47. Cryan, J. F. & Dinan, T. G. More than a gut feeling: the microbiota regulates neurodevelopment and behavior. *Neuropsychopharmacology* 40, 241–2 (2015).
48. Dinan, T. G., Borre, Y. E. & Cryan, J. F. Genomics of schizophrenia: time to consider the gut microbiome? *Mol. Psychiatry* 19, 1252–7 (2014).
49. Vijay-Kumar, M. et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science* 328, 228–231 (2010).
50. Caricilli, A. M. et al. Gut Microbiota Is a Key Modulator of Insulin Resistance in TLR 2 Knockout Mice. *PLoS Biol.* 9, e1001212 (2011).
51. Karlsson, F. H. et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 498, 99–103 (2013).
52. Khoruts, A., Dicksved, J., Jansson, J. K. & Sadowsky, M. J. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J. Clin. ...* 44, 354–360 (2010).



Roser Solans Laque

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas,  
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

## DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LAS VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA

### INTRODUCCIÓN

Las vasculitis sistémicas son un grupo heterogéneo de procesos que causan inflamación destructiva de la pared de los vasos sanguíneos, y se manifiestan de distinta forma dependiendo del tamaño y la localización de los vasos afectados<sup>1-2</sup>. Dentro del grupo de vasculitis de pequeño vaso se incluyen las vasculitis asociadas a ANCA (VAA), que se caracterizan por ser vasculitis necrotizantes con afectación predominante de pequeños vasos (aunque ocasionalmente pueden afectar arterias y venas de mediano tamaño), y por su asociación con la presencia de anticuerpos dirigidos contra antígenos citoplasmáticos de los neutrófilos (ANCA)<sup>2</sup>.

Clásicamente, bajo el término VAA se ha agrupado a tres distintas entidades, denominadas poliangeítis microscópica (PAM), granulomatosis de Wegener (GW) y granulomatosis de Churg-Strauss (GCS)<sup>1-3</sup>, pero recientemente se ha consensuado una nueva nomenclatura (2012 Chapel Hill Consensus Conference)<sup>4</sup> que ha modificado la denominación de dos de estas entidades, desapareciendo los epónimos y sustituyéndolos por términos más específicos y descriptivos de cada entidad. Así, la granulomatosis de Wegener se denomina actualmente granulomatosis con poliangeítis (GPA), y la granulomatosis de Churg-Strauss, granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA). Además, se ha incluido en este grupo la vasculitis limitada al riñón (VLR)<sup>4</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia global anual de las VAA varía entre 13 y 21 casos/millón habitantes<sup>5</sup>. La GPA constituye la mitad de las VAA y su prevalencia en occidente ha aumentado de 30 casos/millón habitantes a finales de los 80 a 160 casos/millón actualmente<sup>6</sup>. Se ha sugerido que existen diferencias significativas en la prevalencia de las VAA entre diferentes áreas geográficas, con una mayor prevalencia de la GPA en Europa del norte y al sur en Nueva Zelanda, y de la PAM en los

países mediterráneos, China y Japón<sup>6</sup>. En España se ha descrito una incidencia anual de GPA, PAM y GEPA de 4,9, 11,6 y 0,9 casos por millón de habitantes, respectivamente<sup>7</sup>. En cuanto al sexo y edad, la PAG predomina en hombres y la PAM en edades algo más avanzadas que la PAG<sup>5,6</sup>.

### ETIOPATOGENIA DE LAS VAA

Las VAA se caracterizan por ser vasculitis pauciinmunes, con pocos o ningún depósito inmune en la pared de los vasos en la biopsia, y por su asociación con la presencia de ANCA con especificidad para la proteínasa 3 (PR3-ANCA) o para la mieloperoxidasa (MPO-ANCA), aunque en ocasiones pueden ser negativos<sup>2-4</sup>. En su patogenia se hallan involucrados mecanismos inmunes humorales, relacionados con la formación de ANCA, y mecanismos inmunes celulares y de hipersensibilidad retardada relacionados con la formación de granulomas<sup>8</sup>. No está claro en qué medida las diferentes AAV comparten mecanismos patogénicos similares. Estudios *in vitro* han demostrado que los ANCA interactúan con los neutrófilos y las células endoteliales para causar daño endotelial. También se ha comprobado que los neutrófilos activados y monocitos expresan PR3 y MPO en sus membranas celulares. Por otro lado, los pacientes con PAG o PAM tienen un porcentaje elevado de neutrófilos que expresan constitucionalmente PR3 en su membrana. Estos neutrófilos pueden ser activados por los ANCA, sin sensibilización previa. Los neutrófilos activados por los ANCA liberan radicales de oxígeno, enzimas líticas y citoquinas inflamatorias, que impiden la migración de los neutrófilos y favorecen su acumulación excesiva en la pared de los vasos, permitiendo que los reactantes liberados dañen el endotelio y causen inflamación vascular<sup>9</sup>.

El desarrollo de VAA se ha relacionado con diversas infecciones<sup>2,5-6,8-9</sup>, la exposición a sílice, a hidrocarburos, vapores y partículas inhaladas<sup>8</sup>, fármacos (propiltiouracilo, alopurinol, penicilamina, sulfasalazina, antagonistas de los receptores de los leucotrienos)<sup>8,10-11</sup>, va-

cunaciones y el medio agrícola<sup>8,9</sup>. En la GPA, que suele afectar inicialmente a las vías aéreas superiores, se ha sugerido que agentes inhalados o infecciosos (*S aureus*, citomegalovirus y parvovirus) podrían ser los factores desencadenantes<sup>5, 8-9</sup>, pero no existen pruebas concluyentes. La infección por *S aureus* también se ha relacionado con la recurrencia de la enfermedad<sup>11</sup>. En casos aislados se ha descrito agregación familiar, pero no se han podido identificar genes que favorezcan la aparición de VAA<sup>9</sup>.

Se ignora el factor desencadenante de la formación de ANCA, si bien como ya se ha citado, se ha sugerido que episodios infecciosos previos podrían desempeñar algún papel<sup>2, 5-6, 8-9</sup>. El mimetismo molecular entre las dianas de los ANCA y las proteínas de adhesión de las fimbrias de las bacterias irían en favor de esta hipótesis<sup>12</sup>. Los pacientes con glomerulonefritis necrotizante focal tienen una alta prevalencia de autoanticuerpos circulantes contra LAMP-2 (lysosomal-associated membrane protein-2), una proteína de membrana altamente glicosilada implicada en la adhesión celular y la homeostasis, y la mayoría de estos pacientes con anti-LAMP-2 positivos son también ANCA positivos. Por lo tanto, es plausible que una respuesta inmune temprana frente a péptidos derivados de patógenos que muestran una homología significativa con secuencias de péptidos de los antígenos diana de los ANCA, de lugar a una reactividad inmunológica cruzada. Sin embargo, paradójicamente, los pacientes con VAA presentan lesiones renales pauciinmunes, con poco o ningún depósito de inmunoglobulinas, y con infiltración celular de linfocitos T y macrófagos<sup>8,9, 13</sup>. De hecho, la GPA se caracteriza por lesiones granulomatosas típicas de una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado, reflejando una respuesta inmune

celular<sup>9,13</sup>. Sea cual sea el mecanismo subyacente, las infecciones parecen ser un estímulo importante para inducir la respuesta inmune y su prevención puede promover remisiones prolongadas<sup>14</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las AAV son enfermedades multisistémicas, aunque en algunos casos pueden limitarse a un único órgano, como la vasculitis limitada al riñón ANCA positiva o las formas limitadas de GPA<sup>6,15</sup>. Los síntomas iniciales más frecuentes suelen ser inespecíficos (fiebre, astenia, síndrome constitucional), y por ello es muy importante identificar los distintos patrones de presentación para realizar un diagnóstico lo más precoz posible, dada su elevada morbimortalidad. En este sentido, la presencia de manifestaciones pulmonares y renales debe hacer sospechar una PAM o GPA, mientras que la presencia de sinusitis, otitis u otras manifestaciones ORL sugieren GPA, y la presencia de asma de inicio reciente en un adulto, asociada a poliposis nasal, GEPA<sup>15-19</sup>. Como otras enfermedades más frecuentes que las AAV pueden debutar con síntomas similares, es preciso descartarlas siempre (Tabla 1). En este sentido la determinación de los ANCA es de gran utilidad, aunque su negatividad no excluye siempre el diagnóstico<sup>20</sup>.

Los síntomas pulmonares, incluyendo disnea, tos, hemoptisis y síntomas de enfermedad obstructiva pulmonar, con infiltrados o lesiones nodulares en la radiografía de tórax son muy frecuentes como forma de presentación. La hemorragia pulmonar puede asociarse a GEPA, pero es mucho más frecuente en la PAM y GPA.

**Tabla 1.** Diagnóstico diferencial de las VAA.

<b>GPA</b>	Con otras VAA, vasculitis leucocitoclásticas y crioglobulinemia mixta	Infecciones granulomatosas (tuberculosis, hongos...) Neumonías bacterianas Neumonía por <i>P. jiroveci</i> Absceso pulmonar Neoplasias pulmonares Sarcoidosis Granulomatosis linfomatoide Linfoma de células NK/T primario y otros linfomas
<b>PAM</b>	Abuso de cocaína Síndrome antifosfolípido Endocarditis bacteriana Síndrome de Sweet Embolias por mixoma cardíaco	Glomerulonefritis rápidamente progresivas Síndrome de Goodpasture Síndromes renopulmonares. Síndrome hemolítico-urémico
<b>GEPA</b>		Síndrome hipereosinofílico idiopático Aspergilosis broncopulmonar alérgica Neumonía eosinófila crónica Otras granulomatosis angiocéntricas pulmonares Granulomatosis linfomatoide Sarcoidosis Enfermedad ateroembólica

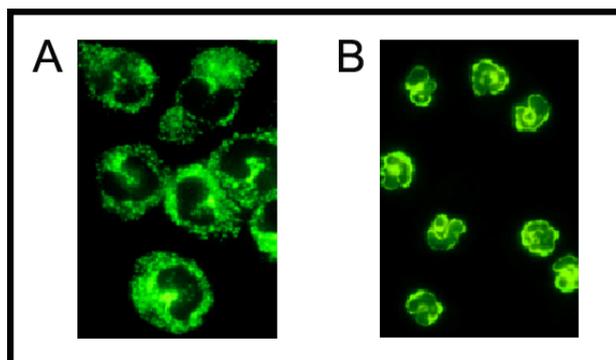
Otras formas de presentación más inusuales son el derrame pleural o la disnea progresiva debida a fibrosis o hipertensión pulmonar<sup>15-19, 21</sup>. La afección renal es una de las principales características de la PAM y GPA, y se halla presente en más del 70% de los casos durante el curso de la enfermedad<sup>15-16, 19</sup>, siendo sin embargo inusual en la GEPA (35% de los casos)<sup>17-18</sup>. La mayoría de episodios de afección renal son precedidos por síntomas constitucionales, artralgias, mialgias, fiebre, anorexia y pérdida de peso, microhematuria y proteinuria en menor o mayor cuantía. La afección renal característica es la glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria, con semilunas, pero también se ha descrito glomerulonefritis proliferativa difusa y glomerulonefritis fulminante<sup>6, 15-19, 22</sup>. La afección de cabeza y cuello es la forma más común de presentación de la GPA<sup>15-16</sup>, y es excepcional en la PAM<sup>15, 19</sup>. El 50% de los pacientes con GEPA presentan enfermedad sinusal, rinitis alérgica, rinosinusitis crónica o poliposis nasal<sup>15, 17-18</sup>. En la GPA los síntomas iniciales son variados y pueden ser solo nasales (obstrucción nasal, epistaxis, rinitis costrosa, perforación del septum nasal), oculares (epiescleritis, escleritis, queratitis, obstrucción lagrimal, exoftalmos, diplopia), auditivos (tinitus, hipoacusia, otorrea), o de vía alta respiratoria (afonía, estridor, tos), y pueden limitarse a esta región, sin cursar con síntomas sistémicos<sup>15-16</sup>. El sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP) pueden afectarse en todas las AAV. La afección del SNC (vasculítica o granulomatosa) es poco frecuente y puede cursar con eventos isquémicos (AVC), disfunción cognitiva, epilepsia, afección de pares craneales y meningitis. La afección del SNP (polineuropatía o mononeuritis múltiple) es mucho prevalente en la GEPA y PAM (50-75%) que en la GPA (10-50%), y suele cursar con hipoestesia, dolor y/o paresia<sup>15-19</sup>. La afección cardíaca (miocarditis vasculítica) cursa con disnea, dolor torácico y palpitaciones en el 20-45% de los enfermos con GEPA, aunque la prevalencia de afección cardíaca subclínica es mayor<sup>15, 17-18</sup>. Las manifestaciones cutáneas son comunes en todas las AAV y se hallan presentes en el 40-50% de los pacientes en el curso de la enfermedad. La púrpura palpable, la isquemia o necrosis digital y los nódulos subcutáneos son frecuentes. También puede observarse livedo racemosa<sup>15-19</sup>. Los síntomas musculoesqueléticos (poliartralgias de grandes y pequeñas articulaciones), son comunes (67%).

## APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

Cuando se sospecha una AAV, la analítica inicial debe incluir un hemograma completo, una bioquímica básica con creatinina, reactantes de fase aguda (VSG, PCR, proteinograma) y sedimento de orina. Deben determinarse serologías para virus de la hepatitis B y C y crioglobulinas, y según las manifestaciones un estudio inmunológico completo<sup>6, 15-22</sup>. Los anticuerpos anti-membrana basal glomerular (anti-MBG) deben so-

licitarse siempre que exista un deterioro rápido de la función renal, ya que su presencia se asocia a un peor pronóstico<sup>6, 15, 22</sup>. La anemia normocítica normocromica y la elevación de los reactantes de fase aguda es muy común, aunque su ausencia no excluye el diagnóstico. La presencia de eosinofilia debe hacer sospechar una GEPA, pero puede observarse en un 5-10% de los pacientes con PAG. El análisis de orina suele mostrar hematuria y proteinuria de rango no nefrótico.

Los ANCA deben determinarse inicialmente por inmunofluorescencia indirecta IFI y confirmar el resultado por ELISA para establecer su especificidad antigénica<sup>6, 15, 23-24</sup>. La IFI es más sensible que el ELISA, pero esta es más específica. Es importante que de forma rutinaria se utilicen leucocitos fijados en formalina y en alcohol para determinar los ANCA mediante IFI, ya que el uso de ambos sustratos celulares permite la distinción entre los anticuerpos que causan un "verdadero" patrón P-ANCA y los dirigidos contra los antígenos nucleares. En las AAV los patrones de IFI más frecuentes son el patrón granular citoplasmático (C-ANCA) dirigido contra la proteinasa 3 (PR3) y el perinuclear con extensión nuclear (P-ANCA) dirigido contra la mieloperoxidasa (MPO), ambos localizados en los gránulos azurófilos de los neutrófilos y en los lisosomas peroxidasa positivos de los monocitos (Figura 1). Típicamente los C-ANCA se asocian con GPA y los P-ANCA con PAM y GEPA, pero la GPA puede cursar con P-ANCA y la PAM y GEPA con C-ANCA<sup>6, 15-19, 22-23</sup>. La IFI también detecta anticuerpos dirigidos contra proteínas de la envoltura nuclear de los neutrófilos, que usualmente se asocian a un patrón de "ANCA atípico" y pueden detectarse en pacientes con distintas enfermedades autoinmunes (Tabla 2)<sup>6, 15, 22-23</sup>. Los ANCA son positivos en el 70-90% de los pacientes con GPA y en el 90-100% de los pacientes con MPA<sup>6, 15, 22-23</sup>. Sin embargo, solo son positivos en el 25-40% de los pacientes con GEPA (75% en los que presentan algún tipo de afección renal, y 100% en pacientes con glomerulonefritis necrotizante)<sup>15, 17-18, 22-23</sup>. Es importante recordar que en hasta un 10% de los pacientes con AAV confirmada por biopsia los ANCA pueden ser negativos por IFI y ELISA<sup>6, 15-19, 22-23</sup>.

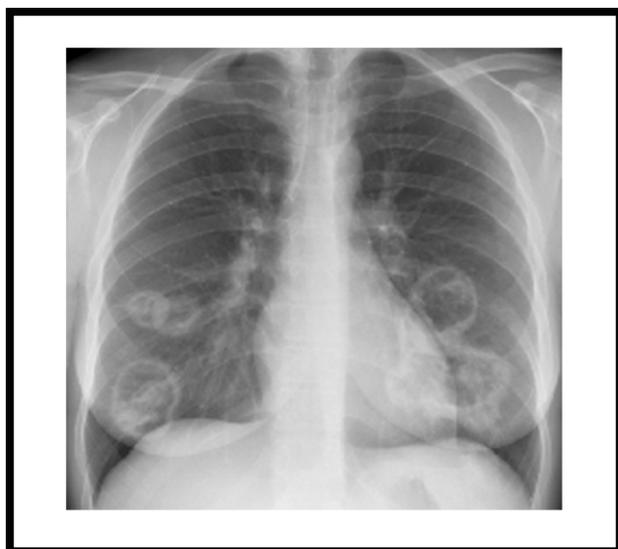


**Figura 1.** Anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos. Patrón de inmunofluorescencia por IFI: C-ANCA (A) y P-ANCA (B).

**Tabla 2.** ANCA: patrones de inmunofluorescencia, especificidad antigénica y enfermedades asociadas.

PATRÓN IFI	ANTÍGENO	VASCULITIS	OTRAS ENFERMEDADES
C-ANCA	PR3	GPA, PAM, PAGE, GN pauciinmune	Endocarditis subaguda bacteriana Hepatitis autoinmune tipo I Lepra Diabetes tipo I Amebiasis Cromomicosis
C-ANCA	(atípico) BPI solo, BPI, MPO, catepsina G		Fibrosis quística Enf inflamatoria intestinal
P-ANCA	MPO*  Múltiples especificidades: Actina, catepsina G, defensina, lisozima, elastasa, lactoferrina, azurocidina, catalasa, enolasa, HMG1, HMG 2.	PAM, PAGE, GN pauci-inmune	Hepatitis autoinmune tipo I Enf inflamatoria intestinal Colangitis esclerosante primaria LES, AR Vasculitis por fármacos Infecciones (VIH, hongos y parásitos)
ANCA atípico	Múltiples especificidades (ver arriba)		Vasculitis por fármacos Enf inflamatoria intestinal AR Malaria / VIH Abuso de cocaína

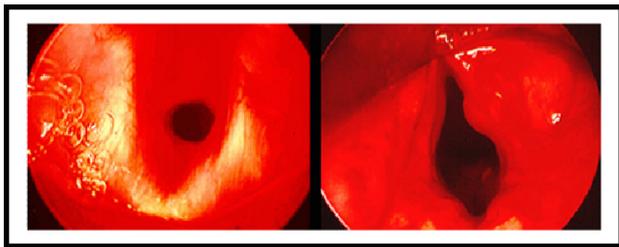
\*MPO: mieloperoxidasa; PR3: proteinasa 3, BPI:inhibidor de la permeabilidad bactericida.



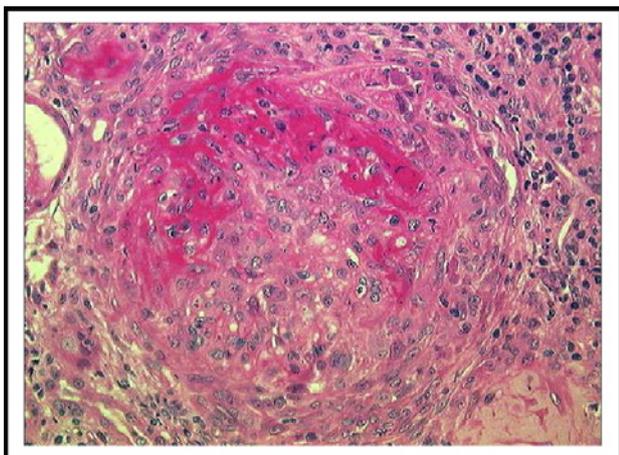
**Figura 2.** Nódulos pulmonares cavitados (GPA).

Las técnicas de imagen son muy útiles en la evaluación de los pacientes con AAV y afección pulmonar<sup>22</sup>. La presencia de nódulos pulmonares, especialmente múltiples y cavitados (Figura 2), apoya el diagnóstico de GPA<sup>6, 15-16, 22</sup> si bien también pueden observarse infiltrados pulmonares parcheados, igual que en la PAM

y GEPA<sup>6, 15-19, 22</sup>. Los hallazgos compatibles con fibrosis pulmonar (opacidades en “vidrio deslustrado” o reticulares, patrón en panal de abeja) pueden observarse en pacientes con PAM y sangrado pulmonar subclínico recurrente<sup>21</sup>. La broncoscopia se halla indicada en pacientes con lesiones endobronquiales o estenosis, para descartar procesos infecciosos asociados, y para confirmar la presencia de hemorragia alveolar, ya que la biopsia transbronquial tiene un bajo rendimiento diagnóstico. La PAAF pulmonar guiada por TAC o la biopsia pulmonar guiada por video-toracoscopia, son las técnicas diagnósticas de mayor rendimiento. Puede observarse capilaritis pulmonar o lesiones granulomatosas<sup>6, 15-19, 21-22</sup>. En los pacientes con afección de cabeza y cuello, la TAC permite observar engrosamiento mucoso nasal/sinusal, opacificación y/o destrucción de los senos paranasales, otitis esclerosante, afección lagrimal u orbitaria, o estenosis traqueal<sup>22, 25</sup>. La resonancia magnética nuclear (RMN) permite valorar la naturaleza inflamatoria de una masa retroorbitaria<sup>22</sup>. En todos estos casos la valoración ORL, incluyendo endoscopia nasal, laringoscopia, otoscópica y audiometría, es fundamental (Figura 3)<sup>6,15, 22</sup>. El rendimiento diagnóstico de las biopsias nasales es bajo, siendo mayor el de las biopsias de laringe, oído y región subglótica, pudiendo observarse vasculitis necrotizante o granulomas<sup>6,15, 22, 26</sup>. En pacientes con GEPA la biopsia de los pólipos nasales tiene escaso rendimiento diagnóstico<sup>15, 22</sup>.



**Figura 3.** Estenosis traqueal subglótica.



**Figura 4.** Glomerulonefritis necrotizante con formación de semilunas.

En pacientes con afectación renal la biopsia renal es crucial para diferenciar las AAV de otras entidades que pueden cursar con rápido deterioro de la función renal (glomerulonefritis asociada a anti-MBG o post-infecciosa, LES, crioglobulinemia)<sup>6, 15, 22</sup>. Usualmente se observa una glomerulonefritis necrotizante segmentaria y focal, pauciinmune, con formación de semilunas fibrosas e infiltrados periglomerulares (Figura 4). Pueden observarse signos de cronicidad (glomeruloesclerosis, fibrosis intersticial, atrofia tubular o aterosclerosis) que son más comunes en pacientes con PAM o vasculitis limitadas a riñón (VLR) que en la PAG. Raramente (2-4% casos) se observan granulomas. Por ello, la histología renal no permite diferenciar entre las distintas AAV<sup>6, 15-19, 22</sup>. Cuando se sospecha afectación del SNP, la práctica de un electromiograma (EMG) permite diagnosticar una mono-neuropatía, polineuropatía o mononeuritis múltiple e identificar un nervio adecuado para la biopsia<sup>27</sup>. La alteración más usual en el EMG es la degeneración axonal y el hallazgo histopatológico más frecuente es el infiltrado inflamatorio perivascular con degeneración axonal y cambios necrotizantes. La biopsia del nervio sural y del tibial anterior son las preferidas<sup>22</sup>. Cuando se sospecha afectación del SNC la TAC y la

RMN permiten realizar el diagnóstico<sup>6, 15, 22</sup>. Pueden existir lesiones vasculíticas, hemorrágicas o granulomatosas en el parénquima cerebral o las meninges. En estos casos es imprescindible analizar el líquido cefaloraquídeo para descartar procesos infecciosos o neoplásicos. Una afección bien descrita, asociada a AAV, es la paquimeningitis crónica que suele cursar con cefalea y afección de pares craneales y puede asociarse a ANCA negativos o atípicos<sup>28</sup>. En estos casos, la biopsia meníngea es de gran utilidad, si no existen otros órganos afectados. No es raro que en pacientes con afectación aislada del SNC los ANCA sean negativos<sup>6, 15-19, 22, 28</sup>. En pacientes con afectación cutánea la biopsia de lesiones purpúricas suele mostrar una vasculitis leucocitoclástica. La biopsia de lesiones ulceradas profundas puede evidenciar necrosis vascular y la de lesiones habonosas o maculares puede mostrar un infiltrado inflamatorio neutrofílico en la GPA y PAM o eosinofílico en la GEPA. La ausencia de granulomas no permite descartar GPA ni GEPA<sup>6, 15, 22</sup>.

Siempre que sea posible el diagnóstico de AVV debe ser confirmado histológicamente. Cuando existe afectación multisistémica, la elección del lugar de la biopsia debe tener en cuenta el rendimiento diagnóstico de la histopatología en los sitios implicados frente al potencial riesgo del procedimiento. Cuando la biopsia no sea posible, el diagnóstico y tratamiento se basará en el juicio clínico.

## TRATAMIENTO

Las VAA se asocian con una elevada morbi-mortalidad, y un 20% de los pacientes desarrollan enfermedad renal terminal a los 5 años. Antes de la introducción del tratamiento con glucocorticoides (GC) y ciclofosfamida (CF), la supervivencia media de los pacientes con enfermedad generalizada era de 5 meses. Sin embargo, actualmente se consigue la remisión en el 90% de los casos a los 6 meses y la supervivencia a los 5 años es del 75%, aunque las recaídas son frecuentes (40-50% en los primeros 5 años) y el tratamiento se asocia con elevada morbilidad. Por ello, se han llevado a cabo numerosos estudios multicéntricos con la finalidad de estratificar el tratamiento según la extensión y gravedad de la enfermedad (Tablas 3 y 4), con el fin de equilibrar al máximo los beneficios y los efectos tóxicos del mismo<sup>29</sup>.

Actualmente el tratamiento de las VAA se divide en dos fases, la inicial o tratamiento de inducción de remisión, y la de mantenimiento, cuyo objetivo es prevenir las recaídas. La CF se considera el fármaco de elección en el tratamiento de inducción de remisión de pacientes con formas generalizadas graves<sup>29</sup>, a pesar de sus efectos secundarios (riesgo de cistitis hemorrágica, leucopenia y sepsis, y a largo plazo cáncer de vejiga, enfermedades linfoproliferativas, mielodisplasia y toxicidad

**Tabla 3.** Categorización de las vasculitis asociadas a ANCA (EUVAS).

Subgrupo Clínico	Definiciones
Localizado	Afectación del TRS y/o inferior sin otra afectación sistémica ni síntomas generales.
Sistémico precoz	Afectación localizada o multifocal, con síntomas generales pero sin amenaza vital ni funcional de ningún órgano o sistema.
Generalizado	Manifestaciones generales y alteración de la función del riñón (creatinina <500 µmol/L o 5,6 mg/dl).
Grave	Manifestaciones generales y fracaso grave de la función del riñón (creatinina >500 µmol/L o 5,6 mg/dl), o de algún otro órgano o sistema vital.
Refractario	Manifestaciones generales y enfermedad progresiva tras 6 semanas de tratamiento apropiado con CF y GC.

**Tabla 4.** Esquema de tratamiento sugerido para el manejo de las vasculitis asociadas a ANCA.

Gravedad de la enfermedad	Definición EUVAS	Tratamiento de inducción	Tratamiento de mantenimiento
Localizada	Afección del tracto respiratorio alto o bajo sin afección sistémica ni síndrome constitucional.	MTX + GC	Dosis bajas de GC + AZA o leflunomida (+ TMP-SX en GPA)
Sistémica precoz	Afectación localizada o multifocal, con síntomas generales pero sin amenaza vital ni funcional de ningún órgano o sistema	MTX o CF + GC	Dosis bajas de GC + AZA o MTX
Generalizada	Manifestaciones generales y alteración de la función renal (creatinina <500 µmol/L o 5,6 mg/dl)	CF o RTX + GC	Dosis bajas de GC + AZA. MMF como fármaco de segunda línea
Grave	Manifestaciones generales y fracaso grave de la función renal (creatinina >500 µmol/L o 5,6 mg/dl), o de algún otro órgano o sistema vital	CF o RTX + GC + plasmaféresis	Dosis bajas de GC + AZA. MMF como fármaco de segunda línea
Refractaria	Manifestaciones generales y enfermedad progresiva tras 6 semanas de tratamiento apropiado con CF y GC	RTX, deoxipergualina, inmunoglobulinas, globulina antitímocítica	RTX (No consenso)

MTX: metotrexate; GC: glucocorticoides; AZA: azatioprina; RTX: rituximab; MMF: micofenolato mofetilo.

gonadal), si bien recientemente, la terapia biológica con rituximab (RTX) ha demostrado su no inferioridad e incluso superioridad en pacientes con enfermedad recidivante<sup>30-31</sup>. La administración de CF en pulsos intravenosos a dosis de 7,5 a 15 mg/kg, es tan eficaz como la terapia oral diaria (1-2 mg/kg/día) en la inducción de remisión, con una dosis total acumulada mucho menor<sup>32</sup>, y un menor riesgo de leucopenia y sepsis, aunque con una tasa de recaídas ligeramente superior. La dosis de CF debe ajustarse en función del peso, la edad y la función renal (Tabla 5). La hidratación adecuada antes de la perfusión de CF y la administración

de mesna (2-mercaptoetanosulfonato de sodio) que se une a la acroleína, reducen el riesgo de toxicidad vesical y hemorragia. La dosificación más adecuada de GC no ha sido sometida a ensayos aleatorizados. Se recomienda una dosis inicial de prednisona 1 mg/kg/día y rápida disminución a una dosis de mantenimiento menor de 15 mg/día a los tres meses, o cuando se logra la remisión<sup>6, 15, 29</sup>. Así mismo, en casos graves se recomienda la administración inicial de pulsos intravenosos de metilprednisolona (0,5-1,0 g/día) durante tres días, con el objeto de conseguir un control más rápido de la enfermedad. En pacientes con enfermedad renal grave

**Tabla 5.** Modificación de la dosis de los pulsos de ciclofosfamida según edad y creatinina.

Edad	Creatinina	
	< 300 $\mu\text{mol/l}$ (3,4 mg/dl)	300-500 $\mu\text{mol/l}$ (3,4-5,6 mg/dl)
<60 años	15 mg/Kg/pulso	12,5 mg/Kg/pulso
60-70 años	12,5 mg/Kg/pulso	10 mg/Kg/pulso
>70 años	10 mg/Kg/pulso	7,5 mg/Kg/pulso

(creatinina > 5,6 mg/dl) se recomienda plasmaféresis además de tratamiento con CF y GC<sup>29, 33</sup>, si bien no se ha demostrado que mejore la supervivencia global. El ensayo PEXIVAS, en curso, pretende dar respuesta a esta cuestión. En pacientes con enfermedad sistémica inicial no grave y creatinina sérica <1,69 mg/dl, se recomienda metotrexato (MTX) a dosis de 15 mg/semana al inicio, aumentando hasta 25mg/semana o 0,3 mg/kg si se tolera<sup>29, 34</sup>. Sus principales efectos secundarios son mucositis, neumonitis, mielotoxicidad y hepatotoxicidad, y debe administrarse con suplementos de ácido fólico para minimizarlos<sup>29</sup>. El micofenolato de mofetilo (MMF) y los anticalcineurínicos (ciclosporina A, tacrolimus) no se recomiendan como fármacos de primera elección en el tratamiento de inducción de remisión de las VAA<sup>29, 35</sup>. La terapia biológica con RTX ha demostrado su no inferioridad respecto a CF en la inducción de remisión e incluso su superioridad en pacientes con enfermedad recidivante o refractaria<sup>30, 31</sup>.

Una vez alcanzada la remisión, se recomienda sustituir la CF por otro inmunosupresor menos tóxico como la azatioprina (AZA) 2 mg/kg/día, MTX 20-25 mg/kg/día, leflunomida 20-30 mg/día, o MMF 2 gr/día en pacientes con intolerancia a AZA o enfermedad recurrente<sup>22, 29, 36-37</sup>. Estudios recientes sugieren que el tratamiento de mantenimiento con RTX puede ser superior al convencional con AZA<sup>38</sup>. La duración óptima del tratamiento de mantenimiento no está clara. Se recomienda mantenerlo un mínimo de 18-24 meses, sobre todo en pacientes PR3 positivos, que presentan una tasa de recaídas más alta<sup>29, 39-40</sup>. La profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprim-sulfametoxazol se recomienda en pacientes con leucopenia, en pacientes tratados con RTX y en pacientes afectos de GPA<sup>29, 38</sup>.

## PRONÓSTICO

Aproximadamente el 50% de los pacientes con AAV presentan una recaída en los primeros cinco años<sup>16-19, 39-40</sup>. Las recaídas son más frecuentes en pacientes con GPA, PR3-ANCA, ANCA persistentemente positivos, y en aquellos en los que los ANCA se positivizan de nuevo. El significado pronóstico del aumento del títu-

lo de los ANCA no está claro. Se recomienda realizar controles más frecuentes sin modificar de entrada el tratamiento. Los pacientes con recaídas menores pueden ser controlados con un incremento temporal de las dosis del tratamiento que recibían. En casos de recaídas mayores suele ser necesaria la introducción de uno o varios inmunosupresores (GC intravenosos, CF, infliximab o rituximab) para alcanzar de nuevo la remisión. En casos refractarios, que no responden al tratamiento de inducción con CF y GC o al tratamiento de mantenimiento estándar, la terapia con RTX es una buena alternativa<sup>41</sup>.

A pesar de que con el tratamiento actual el pronóstico de estas enfermedades ha cambiado radicalmente, el riesgo de muerte en los pacientes con AAV es 2,6 veces mayor que el de la población general de la misma edad, especialmente en el primer año de enfermedad debido a refractariedad de la misma o a infecciones. Tras el primer año la muerte se debe principalmente a infecciones, enfermedad cardiovascular y neoplasias<sup>42</sup>. Las infecciones se han relacionado con la edad avanzada, la dosis de GC administrados y la leucopenia secundaria al tratamiento inmunosupresor.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DG. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *QJM* 2005; 98: 97-111
2. Jennette JC and Falk RJ. Small vessel vasculitis. *New England J Med* 1997; 337: 1512-15232.
3. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
4. Jennette JC, Falk, RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis and Rheum* 2013; 65:1-11.
5. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 414-419.
6. Hamour S, Salama AD, Pusey CD. Management of ANCA-associated vasculitis: Current trends and future prospects. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2010; 6:253-264
7. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Guerrero J, Rodriguez-Le-

- do P, Llorca J. The epidemiology of the primary systemic vasculitides in northwest Spain: implications of the Chapel Hill Consensus Conference definitions. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 388-93.
8. Jennete JC and Falk RJ. New insight into the pathogenesis of vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Curr Opin Rheum* 2008; 20:55-60.
  9. Kallenberg CGM. Pathophysiology of ANCA-Associated Small Vessel Vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12: 399-405.
  10. -Choi HK, Merkel PA, Walker AM, Niles JL. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis: prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (2): 405-413
  11. -Solans R, Bosch JA, Selva A, Orriols R, Vilardell M. Montelukast and Churg-Strauss syndrome. *Thorax* 2002; 57:183-185.
  11. -Popa ER, Tervaert JW. The relation between *Staphylococcus aureus* and Wegener's granulomatosis: current knowledge and future directions. *Intern Med* 2003; 42: 771-780.
  12. Kain R, Exner M, Brandes R, Ziebermayr R, Cunningham D, Alderson CA et al. Molecular mimicry in pauciimmune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med.* 2008; 14: 1088-96.
  13. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 335(1):16-20
  14. Lamprecht P, Gross WL. Current knowledge on cellular interactions in the WG-granuloma. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; 25(1 Suppl 44): S49-S51
  15. Haubitz M. ANCA-associated vasculitis: diagnosis, clinical characteristics and treatment. *Vasa* 2007; 36: 81-89
  16. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116 (6): 488-498
  17. Solans R, Bosch JA, Perez-Bocanegra C, Selva A, Huguet P, Alijotas J, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology* 2001; 40:763-71
  18. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, et al. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss). Clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group Cohort. *Arthritis Reum* 2013; 65: 270-281.
  19. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (3): 421-30.
  20. Molloy ES, Langford CA. Vasculitis mimics. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 29.
  21. Hervier B, Pagnoux C, Agard C, et al. Pulmonary fibrosis associated with ANCA positive vasculitides. Retrospective study of 12 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:404.
  22. Gaffo AL. Diagnostic approach to ANCA-associated vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36:491-506.
  23. Stone JH, Talor M, Stebbing J, Uhlfelder MC, Rose NR, Carson KA et al. Test characteristics of immunofluorescence and ELISA tests in 856 consecutive patients with possible ANCA-associated conditions. *Arthritis Care Res* 2000; 13:424-34
  24. Schulte-Pelkum J, Radice A, Norman GL, López Hoyos M, Lakos G, Buchner C, ET AL. Novel Clinical and Diagnostic Aspects of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies. *J Immunol Res* 2014; ID 185416.
  25. Lohrmann C, Uhl M, Warnatz K, et al. Sinonasal computed tomography in patients with Wegener's granulomatosis. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30:122.
  26. Tsuzuki K, Fukazawa K, Takebayashi H, et al. Difficulty of diagnosing Wegener's granulomatosis in the head and neck region. *Auris Nasus Larynx* 2009; 36: 64.
  27. Bennett DL, Groves M, Blake J, et al. The use of nerve and muscle biopsy in the diagnosis of vasculitis: a 5 year retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1376.
  28. Nagashima T, Maguchi S, Terayama Y, et al. P-ANCA-positive Wegener's granulomatosis presenting with hypertrophic pachymeningitis and multiple cranial neuropathies: case report and review of literature. *Neuropathology* 2000; 20: 23.
  29. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross G, Hauser T et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 310-317.
  30. 121 Jones R, Tervaert JW, Hauser T, Luqman R, Morgan MD, Peh Ch et al. Rituximab vs cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363:211-20
  31. 122.- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS et al. Rituximab vs cyclophosphamide for ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363:221-32
  32. 103.-de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores-Suarez LF, Gregorini G, Gross WL et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009; 150(10):670-680.
  33. 104.-Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(7):2180-2188
  34. 105.-de Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JWC, Feighery C, Gregorini G et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(8):2461-2469
  35. Hamour S, Salama AD, Pusey CD. Management of ANCA-associated vasculitis: Current trends and future prospects. *Ther Clinl Risk Manag* 2010;6 253-264
  36. 111.-Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008; 359(26):2790-2803
  37. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated Vasculitis. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; 304: 2381-2388.
  38. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al . Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 1771-80.
  39. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, Jennette CE, Jennette JCh et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med.* 2005; 143(9):621-631
  40. Walsh M, Flossmann O, Berden A, Westman K, Höglund P, Stegeman C, et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 542-54.
  41. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA et al. Rituximab for the treatment of relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2014; 66: 3151-9.
  42. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. for the European Vasculitis Study Group. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70: 488-494.

# ARTRITIS REUMATOIDE



Rosa García Portales

Servicio de Reumatología.  
Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga.

## CAMBIOS EN LA RESPUESTA DE ANTICUERPO PÉPTIDO ANTICITRULINADO EN RELACIÓN CON RESPUESTA TERAPÉUTICA EN ARTRITIS REUMATOIDE DE INICIO: RESULTADOS DEL ESTUDIO SWEFOT

Alf Kastbom, Kristina Forslind, Sofia Ernestam et al. *Ann RheumDis*2014;0:1-6

El descubrimiento de anticuerpos que reconocen proteínas citrulinadas (ACPA) y el desarrollo de test serológicos para su detección, sobre todo ELISA, han mejorado la capacidad para el diagnóstico de AR en fase precoz y para identificar pacientes con enfermedad más agresiva. Sin embargo, todavía no se conoce el autoantígeno citrulinado específico al que va dirigido. Recientemente se ha demostrado que los anticuerpos contra epítopes citrulinados inmunodominantes pueden ser detectados por test que utilizan péptidos citrulinados derivados de diferentes autoantígenos que están ligados a regulaciones genéticas. También se ha observado que los anticuerpos que se generan emergen en diferentes estadios dinámicos previos al comienzo de la AR. El creciente interés respecto a los ACPAs ha provocado un gran número de estudios que analizan los cambios en los niveles de ACPA en relación con la respuesta terapéutica. Este hallazgo es relevante no sólo por la utilidad clínica directa, sino también porque proporciona una evidencia indirecta del papel patogénico de diferentes ACPAs en AR. Dada la escasez de trabajos que estudian los ni-

veles de ACPA en AR de inicio, ya que casi todos están diseñados en AR de larga evolución, el estudio SWEFOT intenta determinar la relación entre cambios en los niveles de anticuerpos dirigidos a péptidos citrulinados y respuesta terapéutica en esta fase inicial de la enfermedad. Se analizan las muestras serológicas basales y a los 3 meses de 316 pacientes con AR de inicio incluidos en el estudio de farmacoterapia y de origen sueco (SWEFOT), los principales autoantígenos eran de diferente naturaleza: péptidos citrulinados cíclicos (CCP), péptidos citrulinados derivados de vimentina (cVim), fibrinógeno (cFib) y  $\alpha$ -enolasa (CEP-1). A los 3 meses de seguimiento, los pacientes no respondedores a metotrexato en monoterapia fueron aleatorizados a continuar en combinación con sulfasalazina e hidroxiquina o infliximab. En estos subgrupos, los ACPAs fueron también valorados a los 12 y 24 meses y la proporción de pacientes positivos y cambios relativos en títulos de anticuerpos fueron comparados entre diferentes especificidades y su relación con respuesta terapéutica y progresión radiográfica. A los 2 años de seguimiento se observó que la proporción de pacientes con cualquier régimen de tratamiento y con test positivos disminuyó significativamente para cVim, cFib y CEP-1, mientras que anti CCP permanecía estable.

La conversión negativa de cVim fue lo más frecuente y durante los primeros 3 meses se asoció a una menor progresión radiográfica durante los 2 primeros años.

## Comentarios

Una vez más, este estudio demuestra la importancia y beneficio de iniciar tratamiento de forma precoz. La serorreversión de ACPA diferente según especificidades y la rápida desaparición de anticuerpos anti-cVim asociados con mejor resultado radiográfico, sugieren una asociación protectora en AR de inicio.

## METOTREXATO EN COMBINACIÓN CON OTROS FAMES NO ES SUPERIOR A METOTREXATO SÓLO PARA INDUCCIÓN DE REMISIÓN EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE PRECOZ TRAS 16 SEMANAS CON TERAPIA PUENTE CON DOSIS ALTAS-MODERADAS DE CORTICOIDES: ESTUDIO CARERA

Verschuere P, De Cock D, Corluy L, et al. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jan;74(1):27-34

Las guías actuales de tratamiento para AR de inicio recomiendan medidas intensivas, precoces y por objetivos en pacientes con factores de mal pronóstico. Numerosos estudios orientados en estas direcciones, tanto con FAMES como con corticoides han hecho especial incidencia en la teoría de la "ventana precoz de oportunidad", la cual implica que si la actividad de la enfermedad se controla con rapidez, mayor número de pacientes estarán en remisión duradera y con mejores resultados funcionales y radiográfi-

cos. El problema que se debate actualmente es sobre la forma óptima de inducir remisión rápida en un paciente individual. Un retraso en alcanzar este objetivo no necesariamente conlleva malos resultados en todos los casos, porque en raras ocasiones se tiene en cuenta la actividad acumulada que los pacientes sufren antes de un buen control de su enfermedad. Las guías recomiendan adaptar el tratamiento según factores pronósticos, pero esto no garantiza un resultado favorable en la práctica clínica. Hasta que no dispongamos de mejores modelos de predicción, la aproximación más efectiva consiste en la combinación de varios FAMEs, intensificado según los casos con corticoides o biológicos. Los primeros están indicados como terapia puente entre el inicio del efecto terapéutico de los FAMEs, control rápido de la inflamación, mejoría del dolor y rigidez. Sin embargo, poco se conoce sobre la dosis inicial óptima, duración y vía de administración. El estudio que se comenta fue comparado durante 16 semanas y en pacientes de “alto riesgo” con AR de inicio la eficacia y seguridad de diferentes FAMEs en combinación con dosis puente de corticoides. Para ello se incluyeron 400 pacientes que no habían recibido previamente ningún FAME, estratificados en “alto riesgo” (290) o “bajo riesgo” según factores pronósticos clásicos. Se aleatorizaron en estrategias de tratamiento 1/3: terapia combinada clásica en AR de inicio referencia del estudio COBRA (15 mg MTX + 2 g SSZ + 60 mg PD), COBRA Slim (15 mg MTX + 30 mg PD) y COBRA Avant-Garde (15 mg MTX + 10 mg Leflunomida + 30 mg PD), en todas las ramas había pauta de descenso de PD hasta 7 ó 5 mg desde la semana 7. El objetivo primario era remisión con DAS PCR a la semana 16, otros objetivos secundarios eran buena respuesta EULAR y cambios en HAQ. Las conclusiones de este estudio destacaron que para pacientes con AR de inicio, de alto riesgo, MTX asociado a dosis moderadas en pauta descendente de PD fue tan efectiva para inducir remisión en la semana 16 que la

combinación de FAMEs con dosis moderada o alta de PD, sin diferencias en perfil de seguridad.

### Comentarios

Entre las implicaciones de este estudio, llama la atención el debate actual que existe sobre la efectividad y seguridad del uso de terapias en monoterapia vs. combinadas en AR. Al final, hay una cuestión primordial que es la necesidad de menos carga de tratamiento a lo largo del tiempo, que afecta tanto al impacto de efectos secundarios como a la adherencia por parte del paciente a los diferentes fármacos.

## ACTUALIZACIÓN DEL PERFIL DE SEGURIDAD DE CERTOLIZUMAB PEGOL EN ARTRITIS REUMATOIDE: ANÁLISIS INTEGRADO DE ENSAYOS CLÍNICOS

Bykerk VP, Cush J, Winthrop K et al. *Ann RheumDis.* 2015 Jan; 74(1): 96-103.

El amplio uso de agentes biológicos ha transformado el tratamiento actual de la AR. La evaluación continua del perfil de seguridad a largo plazo de estos fármacos es esencial para afianzar su mejor indicación. La experiencia hasta la fecha indica que en general hay un riesgo aumentado de infecciones bacterianas graves, tuberculosis e infecciones oportunistas no bacterianas, y puede haber una cierta asociación con determinados tumores. Certolizumab pegol (CZP) es un inhibidor TNF libre de fracción Fc (pegilada) que ha demostrado un beneficio en otras enfermedades aparte de AR, como son: E. Crohn, psoriasis, artritis psoriásica y espondiloartritis axial. Hasta la fecha, la seguridad de CZP en AR ha sido evaluada en ensayos clínicos individuales (FAST4WARD, RAPID 1, RAPID 2, Estudio O14, REALISTIC, CERTAIN y DOSEFLEX). Este estudio que se comenta es sobre una actualización de los datos de la seguridad a largo plazo en pacientes tratados con CZP. Se analizan 10 ensayos clínicos en

AR y otros estudios de extensión que incluían todas las dosis del fármaco, duración de 7 años. Se registran la tasa de incidencia de efectos adversos, sobre todo el intervalo de mayor incidencia, mortalidad, infecciones, tumores, etc..., que fueron validados por un comité externo. Del total de 4049 pacientes tratados con una media de exposición de 2,1 años (rango 0,04-7,6), las infecciones bacterianas graves, más frecuentemente neumonías, fueron el efecto adverso más frecuente (IR 0,73/100 pac-año) comparado con placebo (IR 5,61/100 pac-año vs. 1,35/100 pac-año; OR 4,35, IC 95% 0,65-29,30), 44 pacientes desarrollaron tuberculosis (IR 0,47/100 pac-año), 39 casos en regiones endémicas de alto riesgo. Se registraron 58 muertes y 70 tumores no melanoma. Entre las conclusiones, destacan la ausencia de nuevos e inesperados efectos adversos a los ya conocidos para otros biológicos. Y se confirma la tendencia, al igual que otros inhibidores TNF, de una mayor tasa de efectos adversos con las primeras dosis que desciende con la exposición continuada.

### Comentarios

Los datos comparativos de ensayos clínicos de seguridad deben ser interpretados con cautela. En muchos de estos estudios, el pico de mayor incidencia de efectos adversos tanto en grupos tratados con CZP o placebo durante los primeros 3-6 meses son debidos a un sesgo de supervivencia, dado que los pacientes con intolerancia al fármaco no continúan en los estudios de extensión. Por otro lado, la definición de efectos adversos difiere entre los estudios y no siempre el resultado de tasas de incidencia es transparente. En algunos apartados de la discusión de este trabajo se comentan otros aspectos de seguridad (riesgo cardiovascular, enfermedad desmielinizante, etc...) que no parecen estar incrementados con la exposición prolongada. Por último, destacar el valor de la revisión de los datos por comités externos que añaden, aunque de forma retrospectiva, un análisis independiente de los resultados.

# LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez  
Enrique de Ramón Garrido

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

## PAPEL ACTUAL DEL RITUXIMAB EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Mok CC. *Int J Rheum Dis* 2014 [Epub ahead of print].

El autor revisa la información más relevante sobre el papel del tratamiento con Rituximab (RTX) en el lupus eritematoso sistémico (LES). Comenta que los estudios observacionales, los registros de pacientes y las revisiones sistemáticas, han proporcionado datos prometedores, con tasas de respuesta entre el 57 % y el 91 %, en casos de LES refractarios a otros tratamientos, con reducción en el título de anticuerpos anti-DNA y anti-C1q séricos, y de los niveles marcadores de activación de células T, junto con mejoría en la histopatología renal. A diferencia de los resultados de estos estudios no controlados, los dos ensayos clínicos (EC), aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos, realizados en pacientes con nefritis lúpica clase III-IV (estudio LUNAR) y con enfermedad extrarrenal moderada-grave (estudio EXPLORER), no mostraron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento con RTX y el de placebo, asociados ambos a tratamiento inmunosupresor (IS) convencional. En cuanto a la seguridad del tratamiento, en los EC se pudo observar en el grupo de pacientes tratados con RTX, mayor frecuencia de reacciones infusionales, neutropenia, leucopenia, hipotensión e infecciones por herpes zoster y gérmenes oportunistas, aunque la tasa de efectos adversos y efectos adversos graves fue similar en ambos

grupos. En el registro francés de RTX, el 13 % de los pacientes con LES desarrollaron reacciones infusionales, graves en el 12 %, y el 9 % presentó infecciones graves, aparentemente no asociadas a niveles bajos de inmunoglobulina G (IgG) o gammaglobulinas. Sin embargo, los datos derivados de estudios en pacientes con artritis reumatoide (AR), con tiempos de seguimiento muy prolongados (9,5 años), han mostrado un porcentaje apreciable de hipogammaglobulinemias (disminución de IgG en el 3,5 %), con mayor frecuencia de infecciones graves en este grupo. Por último, se han comunicado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes lúpicos tratados con RTX. Muchos de estos pacientes tuvieron escaso o ningún tratamiento IS en los 6 meses previos, por lo que se ha señalado el papel de factores dependientes del huésped en la predisposición a esta infección. El autor también comenta que, dado el importante papel que juega RTX en la restauración de la homeostasis de las células B en los pacientes, se hace necesario mejorar el diseño de los EC para evaluar su eficacia. Entre los aspectos a considerar, señala la necesidad de un reclutamiento de pacientes más uniformes, seguimientos más prolongados y la minimización del tratamiento IS de fondo. También sería necesario explorar la dosis óptima de RTX y las posibilidades de combinación con otros IS, tal como la ciclofosfamida o el belimumab. Por último, se comenta que es importante elaborar herramientas de medida del efecto del tratamiento más sensibles al cambio y de fácil aplicación.

## Comentarios

Tras los resultados de grandes EC en otras patologías autoinmunes, su aprobación por las agencias reguladoras para el tratamiento de AR y vasculitis asociadas a ANCA, y los numerosos datos de estudios observacionales en el LES, RTX continúa siendo hoy día una opción terapéutica útil en pacientes lúpicos, especialmente en casos refractarios o intolerantes, a pesar de los datos fallidos de los EC (EXPLORER y LUNAR). Son necesarios, por tanto, nuevos estudios, con diseños más adecuados, que permitan conocer y demostrar su eficacia real y los factores determinantes de la misma, así como explorar otros aspectos menos desarrollados, como la seguridad a largo plazo, la pauta de tratamiento óptima, la necesidad de combinación con otros IS y la relación coste-efectividad.

## REPOSICIÓN DE INMUNOGLOBULINA G PARA EL TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS DE LA HIPOGAMMAGLOBULINEMIA ASOCIADA A RITUXIMAB EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES: UNA SERIE DE CASOS

Roberts DM, Jones RB, Smith RM, et al. *J Autoimmun.* 2015 [Epub ahead of print].

El uso de RTX en pacientes con enfermedades autoinmunes (EA) está aumentando en los últimos años, especialmente en casos refractarios a otros tratamientos, con

exposición previa a otros IS, con múltiples estrategias de retratamiento y dosis acumuladas de RTX superiores a las utilizadas en los EC. En este contexto, teniendo en cuenta el mecanismo de acción de RTX, su empleo puede aumentar el riesgo de hipogammaglobulinemia (HG) e infecciones asociadas. Existen, sin embargo, pocos datos sobre la eficacia del tratamiento con inmunoglobulinas (IG) sustitutivas en estos pacientes. Los autores llevaron a cabo un estudio sobre la incidencia y el pronóstico de aquellos pacientes con EA que desarrollaban hipogammaglobulinemia (HG) e infecciones recurrentes tras el tratamiento con RTX, necesitando IG sustitutivas para su manejo. Se trata de una serie de casos, de un único centro de referencia. Durante un periodo de 11 años, 288 pacientes recibieron RTX para el tratamiento de EA sistémicas, según su protocolo habitual (dos dosis de 1 g, seguidas de 1 g cada 6 meses, como mantenimiento, durante 2 años). Doce (4,2 %) pacientes, fueron tratados con IG sustitutivas, debido a la persistencia y/o recurrencia de infecciones, a pesar de tratamiento antibiótico intravenoso e HG moderada (IgG entre 3 - 4,9 g/L) o grave (IgG <3 g/L). Las IG se administraron a razón de 0,4 gr/kg, mensualmente, tituladas en función de la tasa de infecciones y para alcanzar niveles de IgG entre 8-10 g/L. Diez pacientes presentaban una vasculitis sistémica, uno LES y otro un síndrome de solapamiento LES-artritis reumatoide. La dosis previa de RTX fue de 2 a 15,8 g, y todos habían recibido previamente ciclofosfamida (CF) y glucocorticoides, con una media de 3,5 inmunosupresores; 11 habían recibido tratamiento antibiótico profiláctico tras el RTX. Seis pacientes fueron diagnosticados de deficiencia funcional de anticuerpos, debido a la falta de seroconversión tras la vacunación. Tras una mediana de seguimiento de 84 meses (RIQ 51-100 meses), se observó menor frecuencia y gravedad de las infecciones en todos los casos, aunque no fue sostenida en 2 de ellos. Otros dos pacientes recuperaron las concentraciones séricas de IgG, a pesar

continuar tratamiento con RTX de forma intermitente, lo que permitió suspender las IG.

### Comentarios

Como señalan los autores, y aunque los resultados parecen prometedores, se trata de un estudio retrospectivo, con tamaño muestral pequeño, con pacientes muy heterogéneos, y donde no se han valorado numerosos factores confundentes. Debe considerarse que el riesgo de infección asociado al tratamiento con RTX no sólo se debe a la HG, sino también al deterioro en la respuesta humoral a determinados antígenos. Los pacientes habían recibido, otros IS que aumentan el riesgo de infección y pueden agravar la HG. Por otra parte, no se evaluó el grado de control de la enfermedad de base, el daño epitelial en el tracto respiratorio debido a la vasculitis, la edad, los niveles de IgM o la profilaxis antibiótica. El estudio tampoco aporta una medida cuantitativa de la frecuencia de infecciones antes y después del tratamiento con IG. En definitiva, el tratamiento con IG sustitutivas puede ser útil en casos seleccionados, pero son necesarios más estudios que evalúen la eficacia real del mismo.

### MANEJO DE LA ASTENIA EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Yuen HK, Cunningham MA. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10:775-86.

Esta revisión sistemática actualiza el conocimiento relativo a las estrategias de tratamiento farmacológico y no farmacológico de la astenia en pacientes con LES. La revisión de la literatura se llevó a cabo en las bases PubMed y Scopus, excluyendo estudios cualitativos. Evalúan 9 estrategias de tratamiento. De todas ellas, solo el ejercicio aeróbico y el belimumab han aportado algún beneficio. Otras intervenciones, tales como la N-acetilcisteína, fototerapia ultravioleta-A1 han aportado algunas evidencias sobre los resultados de su utilización. Las intervenciones psicosociales, manipulación de la dieta (dietas con bajos índices ca-

lóricos o glicémicos) para conseguir reducción de peso, los suplementos de vitamina D y la acupuntura han proporcionado muy escasa evidencia sobre un verdadero beneficio de su utilización. La dehidroepiandrosterona no se recomienda en la actualidad para su empleo en el LES. Los autores nos recuerdan que, además de tener en cuenta la eficacia y seguridad de las intervenciones disponibles en la actualidad, los clínicos que atienden a los pacientes deben considerar factores como el coste económico, el compromiso del paciente y la carga que puede suponer la intervención cuando recomendamos un tratamiento en pacientes con LES que se quejan de astenia y fatigabilidad. También es muy importante considerar, e intervenir sobre ellas, las comorbilidades características de estos pacientes, tales como el malestar psíquico, el dolor crónico, los trastornos del sueño, la obesidad o el déficit de vitamina D, que se asocian negativamente de forma muy significativa con la astenia.

### Comentarios

Al igual que en otras enfermedades crónicas, tales como la enfermedad de Lyme, la artritis reumatoide o la esclerosis múltiple, la astenia es una manifestación frecuente (51-90 %) e incapacitante en los pacientes con LES, puede ser su síntoma más desagradable y constituye uno de los factores determinantes de la carga que estos deben afrontar en su vida diaria, tanto desde el punto de vista funcional como emocional. La astenia es un síntoma complejo y angustioso, que incluye aspectos físicos y mentales, y que se relaciona con el deterioro de la calidad de vida (CVRS) del paciente con LES, supone mayores dificultades en su actividad laboral y un importante aumento de los costes sanitarios. En diferentes estudios de CVRS de pacientes con LES, el dominio más alterado fue la astenia. Los pacientes describen síntomas de astenia física y mental que impactan en el funcionamiento de su vida diaria, disminuye su capacidad de concentración, limita su vida social, bienestar emocional, funcionamiento

físico, sueño, y capacidad para completar las tareas diarias y las actividades de ocio, afecta a su trabajo, entretenimiento, y mayor utilización

de los servicios sanitarios. No disponemos de tratamientos eficaces en la actualidad, aunque el ejercicio físico aerobio y dos fármacos bioló-

gicos, el belimumab y epratuzumab han demostrado beneficio en las escalas que miden su impacto en los pacientes.

# SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García  
Servicio de Medicina Interna.  
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

## INFLUENCIA DEL TÍTULO DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDICOS EN LA FRECUENCIA DE DE EVENTOS VASCULARES Y OBSTÉTRICOS

Ofer-Shibera S, Molad Y. Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2014, DOI:10.1097/MBC.0000000000000218

El objetivo del estudio fue analizar la importancia de los títulos de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) sobre la incidencia de manifestaciones tromboticas y obstétricas en una serie de 243 pacientes estudiados de modo consecutivo y divididos en dos subgrupos: pacientes con títulos persistentes bajos de IgM o IgG anticardiolipina (ACL <40 U) y/o de anti-beta-2 glicoproteína-1 (anti-B2G-PI <20), n = 117; frente a aquellos que presentaban títulos superiores (n = 126), en ambos subgrupos con o sin la presencia de anticoagulante lúpico. La edad media fue de 40 (16) años, los episodios tromboticos ocurrieron en 118 pacientes (48,5%; 62 pacientes trombotosis arterial, 56 pacientes trombotosis venosa) y patología obstétrica en 106 mujeres (43,6%). El análisis de los resultados no mostró diferencias significativas en la presencia de manifestaciones vasculares u obstétricas en ambos subgrupos. Globalmente, ambos tipos de manifestaciones fueron más frecuentes en pacientes con triple

positividad de AAF; sin embargo, no se observaron diferencias cuando se analizó la influencia de los niveles de anticuerpos en subgrupos de positividad única, doble o triple. Los autores de este estudio concluyen que en la vida real los títulos de AAF no deberían ser utilizados como "criterio diagnóstico" del síndrome antifosfolípido, recordando que los criterios de clasificación actuales tienen un propósito epidemiológico y para el estudio de poblaciones.

### Comentarios

Los criterios de clasificación de las enfermedades autoinmunes representan una ayuda en la valoración de las mismas, si bien existe un acuerdo general en sus limitaciones y campo de aplicación. Centrado en el síndrome antifosfolípido, la cuestión "clasificación" vs "diagnóstico" se hace más compleja, en particular porque no es inhabitual la variabilidad serológica en el seguimiento a largo plazo. Los resultados de este trabajo son de gran interés en cuanto a que sugieren que el manejo de los pacientes debe ser el mismo con independencia de los títulos de anticuerpos, y por tanto de si cumplen o no los criterios de clasificación de Sidney. En la interpretación de los resultados debe tenerse en cuenta, sin embargo, que los subgrupos del estudio podían ser positivos para el anticoagulante lúpico, el mayor predic-

tor de morbilidad en este síndrome, y que potencialmente pueden existir otros anticuerpos que no se detectan de forma rutinaria que podrían explicar los fenómenos tromboticos en pacientes con bajos títulos de anticuerpos antifosfolípidos "clasificatorios", es decir, incluidos en los criterios de clasificación del síndrome.

## NUEVAS EVIDENCIAS SOBRE EL PAPEL DE AAS EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE TROMBOSIS EN PACIENTES CON ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO

Amaud L, Mathian A, Devilliers H et al. Autoimmun Rev. 2014 Oct 22. pii: S1568-9972(14)00240-7. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.019.

Se realizó una metaanálisis de cinco cohortes internacionales para estudiar el riesgo de presentar un primer evento trombotico en pacientes portadores de anticuerpos antifosfolípidicos (AAF) tratados o no con aspirina (AAS) en dosis bajas. Se analizaron un total de 497 sujetos y 79 primeros eventos tromboticos y se ajustó el riesgo por los factores de riesgo cardiovascular, perfil de AAF y tratamiento con hidroxicloquina. Los pacientes se correspondían con dos estudios prospectivos y tres retrospectivos, con muestras entre 62 y 129 pacientes y edad media de 37

años, seguidos durante una media de 76 meses, entre 2005 y 2012. Del total, 221 pacientes tomaban AAS a dosis bajas y 276 no recibían esta medicación. En el seguimiento se registraron 44 primeros episodios vasculares arteriales y 35 venosos, con una incidencia de eventos trombóticos (arteriales y venosos) por 100 pacientes y año de 2,45, siendo de 1,47 en tratados con AAS frente a 3,18 en no tratados. Se observó una significativa disminución en el riesgo del primer episodio trombótico arterial (no venoso) en portadores de AAF que recibían tratamiento (HR 0,43, 95%CI 0,25-0,75). El análisis de subgrupos mostró un efecto protector de AAS frente a la trombosis arterial en portadores de AAF con LES y en sujetos asintomáticos. No se observó un efecto protector independiente de hidroxicloroquina.

### Comentarios

Las recomendaciones de tromboprofilaxis primaria del Consenso del 13º Congreso Internacional de SAF de Galvestone (2010) recogen que en portadores de AAF sin LES se aconseja que reciban dosis bajas de aspirina en aquellos sujetos con perfil de AAF de alto riesgo, sobre todo en presencia de otros factores de riesgo cardiovascular; por otro lado, en pacientes con LES se aconseja investigar regularmente la presencia de AAF, y en aquellos pacientes con anticuerpos persistentemente positivos a títulos medios-altos hacer tromboprofilaxis con hidroxicloroquina y dosis bajas de aspirina.

Los resultados del metaanálisis son consistentes con estas recomendaciones de tromboprofilaxis primaria. Además, al haberse reali-

zando un ajuste por el perfil de AAF y de factores de riesgo, los resultados obtenidos favorables al uso de AAS en la prevención de los eventos trombóticos arteriales sugiere extender la indicación de antiagregar a (todos) los portadores de AAF, con independencia del “riesgo serológico” y de la presencia de otros factores de riesgo vascular. Finalmente, a pesar de no haber encontrado un efecto independiente preventivo de hidroxicloroquina sobre la enfermedad tromboembólica, existen evidencias consistentes en la bibliografía acerca de la actividad antitrombótica del antimalárico, que se revisa en un reciente artículo: Belizna C. Hydroxychloroquine as an anti-thrombotic in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.12.006>

# ESCLERODERMIA



Norberto Ortego Centeno

Raquel Ríos Fernández

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

## A VUELTAS CON LA ESCLERODERMIA SINE ESCLERODERMA: DATOS DE UN REGISTRO CANADIENSE

Sehriban Diab, Nathaniel Dostrovsky, Marie Hudson, et al. *J Rheumatol* 2014;41:2179-2185

Se trata de un nuevo estudio de registro sobre la forma menos frecuente de la esclerodermia, la variante sine. Este se realizó en Canadá y recoge los datos de 1417 pacientes, de los cuales 57 (4,0 %) se clasificaron como sine (ESs) al no presentar afectación cutánea ni antes de entrar en el estudio ni durante el seguimiento. Compararon las manifestaciones clínicas y serológicas de los pacientes con sine y los pacientes con formas limitada (ESI) y difusa (ESd).

De los 57 pacientes, 30 (2,1 %) se reclasificaron como formas limitadas en 1,9 años. De esta manera, solo 27 pacientes (1,9 %) mantuvieron el diagnóstico trascurrido el tiempo de seguimiento (2,4 años). Se observó semejanza con, en cuanto a las manifestaciones clínicas, con la forma limitada, aunque más moderada en general y mucho más moderada que las presentes en los pacientes con la forma difusa. P.ej., se observó EPI en el 25,9 % de los pacientes con ESs, 25,4 % de ESI y 40,3 % de ESd. La presencia de un síndrome de superposición fue menos prevalente en los pacientes con ESs (4 %), debido a 1 enfermo diagnosticado de Sjögren, (19 % en la ESI y 16 % en la ESd). Pero, de forma interesante, la HAP fue igual de prevalente en los 3 gru-

pos (11 %). Solo 1 enfermo en el grupo de ESs presentó una crisis renal. El perfil de autoanticuerpos fue similar al observado en los pacientes con ESI con el hallazgo de ACA en el 50,0 %, (47,5 % en ESI y 12,1 % en ESd) y baja tasa de antitopoisomerasa I que estuvieron presentes solo en el 16,7 % de los casos (7,0 % en la ESI y 21,8 % en la ESd) y anti-RNA polimerasa III, que no se observó en ningún paciente (11,1 % en ESI y 34,9 % en ESd). No hubo diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes con ESs, respecto a los pacientes con ESI y ESd, aunque los pacientes con ESd tuvieron una supervivencia significativamente mejor que los pacientes con la forma ESI.

Fundamentados en sus hallazgos, los autores consideran que la varian-

te ESs debe considerarse como una forma frustrada de ESI y que la clasificación como sine puede derivar de la sutileza de los cambios cutáneos, sobre todo al inicio de la enfermedad, y que no debe considerarse una variante real de la enfermedad.

### Comentarios

La clasificación en subtipos de la ES tiene implicaciones clínicas más allá de las meramente académicas. Los hallazgos de los investigadores canadienses “chocan”, en parte, con los del estudio del GEAS, que los autores citan en la discusión y que ya comentamos en un número previo de Cuadernos (Simeon-Aznar CP. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41:789-800). En todo caso, personalmente seguimos creyendo que es fundamental mantenerla como tal, puesto que el conocimiento de la variante más paradójica de la esclerodermia, la sine, que a pesar de mantener la denominación “esclerodermia”, cursa sin afectación cutánea, permite diagnosticar a enfermos con afectación orgánica, potencialmente grave, que podrían haber pasado inadvertidos, sobre todo para clínicos no familiarizados con la enfermedad.

### MÁS SOBRE HIPERTENSIÓN PULMONAR INDUCIDA POR EL ESFUERZO

Stephan Keusch, Anina Bucher, Séverine Müller-Mottet. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2014, 9:51

La HAP se define como una PAPm  $\geq 25$  mmHg, demostrada durante cateterismo derecho, realizado en supino y reposo de al menos 15 minutos. Pero esta definición no ha sido siempre así, puesto que hasta la reunión de Dana Point (2009), se incluía también a los pacientes con PAPs  $>30$  mmHg, medida durante el esfuerzo (siempre con PCP  $<15$  mmHg). Esta modificación se hizo por la falta de datos sobre los valores normales con el esfuerzo. En este artículo los autores, procedentes de un Centro de referencia en Zurich, relatan su experiencia de 7 años con el cateterismo de esfuerzo en el diagnóstico de HAP.

Recogen los datos de 101 pacientes (37 afectados de ES), de los cuales un 35 % mostró HP en reposo (7,8 % precapilar y 6,9 % postcapilar); en 38,6 % se diagnosticó HP de esfuerzo y en 25,7 % se excluyó el diagnóstico. Centrándonos en los pacientes con ES: 59,5 % no mostraron HP, 16,2 % mostraron HAP precapilar y 40,5 % mostraron HP postcapilar. Un 83 % de los pacientes con PAPm en reposo límite (20-24,9 mmHg), presentó HP con el esfuerzo.

En su discusión, los autores consideran que encontrar una HP con el esfuerzo tiene relevancia clínica para los enfermos y que, el hecho de que la mayoría con cifras límite presentarán HP con el esfuerzo, denota que el lecho vascular estaría ya dañado. Los autores hacen especial hincapié en la alta tasa de HP con el esfuerzo (tanto pre- como postcapilar) en pacientes con ES. Ellos no hacen seguimiento de los enfermos, pero citan algún trabajo donde se hizo. P.ej. Condliffe encontró HAP con el esfuerzo en 11,4 % de pacientes con ES, de los cuales, un 19 % progresaron a HAP en reposo en 2-3 años (*Respir Crit Care Med* 2009, 179:151-157). Los autores creen que se trata de una técnica segura (no tuvieron ningún contratiempo) y que aporta información en el estudio de pacientes con disnea de esfuerzo. No obstante, reconocen que un problema es la falta de estandarización de las condiciones en las que se debe realizar y que, en su estudio, la falta de un tiempo de seguimiento adecuado impidió sacar conclusiones sobre el pronóstico.

### Comentarios

Este es un artículo interesante, sobre todo para los que creemos que el ejercicio es una buena manera de estudiar a los pacientes con ES en los que sospechamos que se está desarrollando una HAP. Por una parte nos puede permitir detectar una HAP inducida por el esfuerzo (si  $>1a$  PAPm manteniendo una PCP  $<15$  mmHg) y por otra a los pacientes con HP postcapilar que, en este estudio fueron la mayoría de los enfermos con ES, en los que puede permitirnos tratar la cardiopatía subyacente. Habrá un

subgrupo añadido, que será el de los pacientes con PCP  $>15$  mmHg con un gradiente transpulmonar  $>12$  mmHg, en los cuales habrá que valorar un posible componente mixto de la HP.

### AFIANZANDO EL CONOCIMIENTO DEL PAPEL DE LOS AUTOANTICUERPOS EN LA DEFINICIÓN DEL FENOTIPO CLÍNICO

Robyn T. Domsic. *Curr Opin Rheumatol* 2014, 26:646-652

El autor de esta puesta al día sobre autoanticuerpos y fenotipo en pacientes con ES comienza sentando dos consideraciones fundamentales: 1. Hay múltiples métodos de detección de autoanticuerpos, cada uno con sus limitaciones específicas y, además, los diferentes kits disponibles, aunque utilicen el mismo método (p.ej. ELISA) dan resultados diferentes; 2. Es evidente de que hay diferencias en los anticuerpos específicos observados en diferentes regiones geográficas y países, lo que puede deberse a factores genéticos y/o ambientales. A partir de estas premisas el autor nos repasa la utilidad de los autoanticuerpos:

Diagnóstico. Los autoanticuerpos específicos, clásicamente, han permitido hacer el diagnóstico de esclerodermia sine. En los nuevos criterios clasificatorios se incluyen los anticuerpos específicos (ACA, Scl-70 y RNA III polimerasa). Recientemente se han descrito dos nuevos autoanticuerpos específicos (anti-RubBL1/2: que aparece en un 1-2 % de los pacientes americanos y japoneses, asociados con sexo masculino, superposición a miopatía, forma difusa y comienzo más avanzado; y anti-factor 2 eucariótico de iniciación, asociado a ILD).

Pronóstico. La presencia de anti-RNA III polimerasa (RNAP), con una prevalencia variada entre poblaciones, se asocia con: forma difusa de la enfermedad, crisis renal, presencia de neoplasias y ectasias gástricas antrales. El autor revisa la prevalencia de autoanticuerpos en diferentes regiones/países y su relación con di-

ferentes fenotipos. Los anti topo I se han relacionado con EPI y los ACA se han mostrado protectores. Anti-RNAP y anti-U3RNP son predictores de HAP y anti topo I protectores. RNAP se ha relacionado con el desarrollo de neoplasia próxima al desarrollo de ES, fundamentalmente cáncer de mama; detectándose en los tejidos tumo-

rales una expresión aumentada de RNAP III nucleolar.

### Comentarios

Hace años que Virginia Steen llamó la atención sobre la existencia de diferentes subtipos de ES en función del perfil de autoanticuerpos y la extensión de afectación cutánea (Rheum

Dis Clin North Am 2008;34:1-15; v.). Está claro que este campo tiene un gran recorrido y en los próximos años se irá generando conocimiento de consecuencias prácticas. Pero es fundamental que se estandaricen las técnicas de laboratorio a fin de que diferencias de las técnicas no se confundan con diferencias poblacionales.

# VASCULITIS



José Luis Callejas Rubio  
Manuela Moreno Higuera

Unidad de Enfermedades Autoinmunes  
Sistémicas. Hospital San Cecilio. Granada

## EMBARAZO EN PACIENTES CON VASCULITIS ASOCIADA A ANCA: VAMOS POR EL BUEN CAMINO

Croft AP, Smith SW, Carr S et al. *Kidney int.* 2014 Oct 1. doi: 10.1038/ki.2014.329. [Epub ahead of print]

Los estudios sobre embarazo en pacientes con vasculitis asociada a ANCA muestran complicaciones materno-fetales frecuentes. Sin embargo, son limitados y convierten en un reto la planificación preconcepcional ante la falta de evidencia sobre su manejo. Este estudio retrospectivo evalúa 13 mujeres, 11 con granulomatosis con poliangiítis y 2 con poliangiítis microscópica, diagnosticadas durante el embarazo o que se quedaron embarazadas tras el diagnóstico; 15 embarazos y 15 recién nacidos vivos (13 únicos y 1 gemelar). Una paciente tuvo una gestación no planificada y un aborto involuntario en el primer trimestre, mientras tomaba metotrexate; el resto se plantearon el embarazo tras un mínimo de 6 meses de remisión clínica. Como tratamiento de inducción, 11 pacientes recibieron corticoides y ciclofosfamida, 1 corticoides, ciclofosfamida y plasmaféresis, y 1 rituximab. En las mujeres con embarazo planificado, el tratamiento de mantenimiento con metotrexate y micofenolato de mofetilo se sustituyó por azatioprina

y corticoides, al menos 6 meses antes. Todas las pacientes estaban en remisión clínica en el momento de la concepción. La mediana de edad al embarazo fue de 34 años (26-40), la de tiempo entre el diagnóstico y la concepción de 4 años (3-20) y la de tiempo libre de enfermedad antes de la gestación de 24 meses (6-78). Cinco pacientes tuvieron ANCA + durante la concepción, y en dos casos persistieron durante el embarazo, uno de ellos asociados a recaída. Once embarazos llegaron a término por vía vaginal y 3 mediante cesárea. Todos los neonatos estaban sanos y no presentaron complicaciones ni evidencia de vasculitis durante las primeras 24 horas de vida (seguimiento total hasta la 6ª semana postparto). Dos mujeres presentaron recaída: una en la semana 13, con afectación renal, nasal, muscular y articular, con elevación de parámetros de fase aguda y ANCA +, tratada con éxito con azatioprina y corticoides a dosis elevadas, inmunoglobulinas intravenosas y plasmaféresis (presentó posteriormente preeclampsia que precisó de cesárea); la otra, en el tercer trimestre, con afectación nasal y estenosis subglótica de etiología infecciosa, sin suspensión del tratamiento inmunosupresor, pero que obligó a cesárea urgente en la semana 37. Ninguna paciente tuvo recaída en los primeros 12

meses postparto. A diferencia de otros estudios, en los que la tasa de complicaciones durante el embarazo fueron superiores, éste resalta la remisión clínica durante al menos 3 meses (ideal 6) antes de una concepción planificada, y el uso del tratamiento inmunosupresor no teratogénico de mantenimiento durante la concepción y el embarazo, como causas de un menor riesgo de recaídas, y por tanto, de conseguir un embarazo a término exitoso. Aún así, se debe seguir un control multidisciplinario para detectar datos sugerentes de recaída o complicaciones de la gestación, y el tratamiento de la recaída puede ser un éxito.

### Comentarios

Este artículo nos ha parecido muy interesante por lo positivo de sus resultados. Sin embargo, el manejo de estas pacientes continúa siendo complejo y quedan muchas preguntas difíciles de responder, dado lo excepcional de la condición, como la mejor manera de predecir actividad, el papel de los ANCA o el tratamiento a seguir en las recaídas. Por tanto, consideramos, fundamental una evaluación clínica experta e individualizada, apoyada en las pruebas complementarias apropiadas, según la afectación de órganos, la gravedad de la enfermedad y la etapa del embarazo.

## ÍNDICE DE CHARLSON COMO PREDICTOR DE AFECTACIÓN RENAL Y MORTALIDAD EN VASCULITIS ASOCIADA A ANCA

Ofer-Shiber S, Molad Y. *Medicine* (Baltimore). 2014 Nov;93(25):e152.

Existe una incidencia mayor de comorbilidad entre los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas, debido al propio proceso inflamatorio y a los efectos secundarios del tratamiento. Estudio observacional longitudinal de 30 pacientes judíos diagnosticados de vasculitis asociada a ANCA (VAA) entre 1996-2011, que evalúa la comorbilidad mediante el índice de Charlson (ICh) en el momento del diagnóstico y en la última visita (se utilizó un ICh modificado con exclusión de enfermedad del tejido conectivo y fallo renal, por ser parámetros asociados a VAA, y ajustado a la edad). Durante este periodo se realizó un análisis post hoc del incremento del ICh y su valor predictivo para la supervivencia renal y del paciente. La edad media al diagnóstico fue de  $53,2 \pm 15,6$  años (18-76), un 76,7 % eran mujeres y el periodo de seguimiento medio fue de  $9 \pm 6,3$  años (1-20). Dieciséis pacientes estaban diagnosticados de granulomatosis con poliangiítis, 7 de granulomatosis eosinofílica con poliangiítis, 4 de poliangiítis microscópica y 3 de vasculitis limitada a un solo órgano. La creatinina sérica media fue  $1,9 \pm 2,45$  mg/dl (0,6-13,2) y el filtrado glomerular  $95,9 \pm 9,3$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Al diagnóstico, el 60 % de los pacientes presentaron anticuerpos anti-MPO (valor medio de  $55,6 \pm 85,6$ ) y el 40 % anticuerpos anti-PR3 (valor medio de  $20,9 \pm 30,1$ ). La comorbilidad registrada fue: 40 % HTA, 23,3 % diabetes mellitus, 6,7 % accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio, 3,3 % enfermedad coronaria, 16,7 % neoplasia (13,3 % sólida y 3,3 % hematológica). Durante el seguimiento fallecieron 5 pacientes (1 por neoplasia y 4 por infección). La puntuación media de BVAS y FFS (Five Factor Score) fue  $19,73 \pm 6,36$  (9-32) y  $1,13 \pm 0,973$ , respectivamente. Todos los pacientes se trataron con dosis ele-

vadas de prednisona oral y ciclofosfamida, con o sin mantenimiento con azatioprina o metotrexato.

El ICh en el momento del diagnóstico y en la última visita fue de  $4,9 \pm 2,49$  (1-12) y de  $5,33 \pm 2,85$  (1-14), respectivamente. Existió correlación entre un mayor ICh y actividad de la enfermedad al diagnóstico y en la última visita ( $p = 0,021$  y  $p = 0,001$ , respectivamente). Un mayor ICh se asoció con la actividad de la enfermedad medida por BVAS al diagnóstico ( $p = 0,02$ ), pero no con FFS; y un ICh  $\geq 5$  al diagnóstico se asoció con un mayor riesgo de muerte (OR 12; IC 1,8-79,68,  $p = 0,014$ ). La diferencia del ICh entre la última y la primera visita ( $\Delta$ ICh) fue de  $1,26 \pm 2,03$  (6-5). Se encontró una correlación inversa entre  $\Delta$ ICh y enfermedad renal crónica ( $p = 0,036$ ) y mortalidad ( $p = 0,002$ ). Una  $\Delta$ ICh  $>1$  se asoció con una supervivencia menor de los pacientes (6,9; IC 1,0063-47,4839,  $p = 0,02$ ). Los autores concluyen que la comorbilidad en el momento del diagnóstico se asocia con una reducción de la supervivencia renal y de los pacientes, y sugieren incluir el ICh en la evaluación al diagnóstico y en las recaídas de estos pacientes.

### Comentarios

Este artículo pone de manifiesto la importancia de una puntuación elevada en ICh al diagnóstico en pacientes con VAA, algo que no se había estudiado antes. Existen factores ya conocidos que influyen en la recaída, afectación renal y supervivencia del paciente, como la edad avanzada, el órgano afectado, la presencia de ANCA o la toxicidad del tratamiento inmunosupresor. De igual modo, es conocido que la edad y la función renal inicial son factores independientes de mortalidad por cualquier causa, y que en pacientes diagnosticados de VAA en edad avanzada, sería esperable patología cardiovascular asociada. Por tanto, consideramos el ICh una herramienta accesible y fácil de manejar en la práctica diaria, que se puede incluir en la valoración inicial y en las recaídas en estos pacientes.

## RITUXIMAB: EFICAZ TAMBIÉN EN EL MANTENIMIENTO

Guillevin L, Pagnoux C, Karras A et al. *N Engl J Med* 2014 ;371:1771-80.

El objetivo principal del estudio es comparar la eficacia de rituximab (RTX) frente a azatioprina (AZA) para el mantenimiento de la remisión de la actividad en pacientes con vasculitis asociadas a ANCA que entran en remisión después del tratamiento de inducción con ciclofosfamida i.v. (CYC) y corticoides (estudio MAINRISTAN). La pauta de inducción usada es de 0,6 g/m<sup>2</sup> de CYC i.v. los días 0, 14 y 28, y después 0,7 g/m<sup>2</sup> cada 3 semanas durante 3-6 pulsos más, junto a corticoides orales a dosis de 1 mg/kg/día con descenso gradual, que podían ir precedidos o no de 1-3 pulsos de 500-1.000 mg de metilprednisolona en días consecutivos. Se define remisión como un BVAS de 0, recidiva mayor (RM) la reaparición o empeoramiento de la enfermedad con BVAS  $>0$  y afectación de al menos 1 órgano, una manifestación vital o ambas, y recidiva menor (rm) como la reaparición o empeoramiento de la enfermedad con un BVAS  $>0$ , sin criterios de RM pero que requieren intensificación del tratamiento.

Se incluyen un total de 155 pacientes (87 granulomatosis con poliangiítis, 23 poliangiítis microscópica y 5 vasculitis renal asociada a ANCA) que se aleatorizan a recibir AZA (58 pacientes) a una dosis de 2 mg/kg/día los primeros 12 meses, 1,5 mg/kg/día los siguientes 6 meses y 1 mg/kg/día 4 meses más; versus RTX (57 pacientes) a una dosis fija de 500 mg los días 0 y 14, y posteriormente a los 6, 12 y 18 meses de la primera infusión. A las 28 semanas de seguimiento, las RM fueron significativamente menores en el grupo del RTX que con AZA (5 % vs 29 %). De las 17 RM en el grupo de AZA, 8 aparecieron en los primeros 12 meses, cuando aún los pacientes estaban con dosis de 2 mg/kg/día; del resto, 2 fueron entre los meses 12 y 22; y el resto (7), una vez suspendida la AZA. De las 3 RM en el grupo tratado con RTX, 1 tuvo la RM en el mes 8 y los otros 2 después de la última infusión, uno en el mes 22

y otro en el 24. No hubo diferencias significativas en las rm entre ambos grupos (16 % en AZA vs 11 % en RTX). Respecto a los efectos adversos se describe un 14 % de infecciones graves en los tratados con AZA y 19 % de los tratados con RTX, presentando todos ellos niveles normales de inmunoglobulinas. Las RM de los pacientes tratados con RTX se produjeron cuando aun no se había producido la reconstitución de los CD19+.

Los autores concluyen que RTX es superior a AZA para mantener la remisión de las vasculitis asociadas a ANCA, y que el tratamiento con 500 mg fijos de RTX cada 6 meses durante 18 meses después de conseguir la remisión no se asocia con más efectos adversos que la AZA. Las limitaciones del estudio son que no es ciego y que hay menos pacientes con vasculitis p-ANCA que C-ANCA, lo que podría determinar que los resultados no fuesen extrapolables a todas las vasculitis ANCA positivas.

### Comentarios

El trabajo nos parece muy interesante porque plasma la realidad diaria de los pacientes una vez que entran en remisión con la pauta que habitualmente utilizamos de CYC i.v. y corticoides. ¿Qué fármaco utilizamos para mantener la remisión? Con los resultados tan favorables de ese estudio en la disminución de RM, RTX debería plantearse probablemente como tratamiento de elección.

mumab (ADA) en 35,6 % respectivamente, tocilizumab (TCZ) en 20 % y etanercept (ETN) en el 8,4 %. La mayoría de los pacientes con AT se trataron con IFX (76,5 %) seguidos por TCZ (11,2 %), ETN (5,1 %), rituximab (RTX)(5,1 %) y finalmente ADA. En la mayoría de los estudios el biológico se empleó en caso de fracaso a otros tratamientos, siendo el metotrexate (MTX) el más comúnmente utilizado.

Los resultados de los ensayos clínicos muestran que los anti anti-TNF $\alpha$  no son eficaces en la inducción de la remisión o en la reducción de la dosis de corticoides en pacientes con ACG. Por otro lado, los resultados de series de casos de pacientes con ACG y AT sugieren que TCZ puede tener beneficio para mantener la remisión y para la reducción de la dosis de corticoides. Sin embargo, de los resultados de series de casos de pacientes con AT se deduce que IFX puede ser beneficioso en el mantenimiento de la remisión y posiblemente en reducir la dosis de corticoides. La revisión sugiere también que TCZ puede ser una alternativa para pacientes con ACG y AT, aunque el seguimiento en la mayoría es muy corto. Ni ADA, RTX ni ETN son efectivos para inducir la remisión y/o mantener la remisión definida tanto por parámetros clínicos, bioquímicos o radiológicos, ni para reducir corticoides a menos de 10 mg/d. No hay estudios de abatacept ni de ustekinumab ni en ACG ni en AT.

Respecto a los efectos adversos, el 26,3 % de los pacientes tratados con TCZ presentaron una elevación transitoria y autolimitada de las transaminasas; algunos pacientes desarrollaron leucopenia, pero sin acompañarse de un aumento en el número de infecciones. IFX se asoció con más efectos adversos, especialmente infecciones y reacciones derivadas de la infusión, que motivaron la suspensión del tratamiento en alguno de los casos. En el ensayo clínico con ADA en pacientes con ACG no hubo un aumento en efectos adversos respecto a placebo.

Los autores justifican la diferencia en los resultados obtenidos en los ensayos clínicos en las propias características del tipo de estudio, diferencias en las poblaciones incluidas y protocolos de tratamiento, diferentes criterios para definir remisión parcial o completa e incluso en la diferente patogenia que existe entre las diferentes vasculitis de grandes vasos (ACG y la AT).

### Comentarios

Una vez más se demuestra discrepancia entre los resultados de los ensayos clínicos y de las series de casos publicados en pacientes con enfermedades autoinmunes. Seguimos pensando que en casos refractarios a tratamiento convencional y ante la ausencia de "plan B" los biológicos son una alternativa terapéutica.

## METAANÁLISIS Y REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL PAPEL DE LOS BIOLÓGICOS EN LAS VASCULITIS DE GRANDES VASOS: "NO ES ORO TODO LO QUE RELUCE, AUNQUE EL ORO RELUCE LO SUYO"

Osman M, Pagnoux C, Dryden DM, Storie D, Yacyszyn E. PLoS One. 2014 Dec 17;9(12):1-18

Se incluyen un total de 25 estudios con 193 pacientes tratados con biológicos, 95 con arteritis de células gigantes (ACG) y 98 con arteritis de Takayasu (AT). En los pacientes con ACG se indicó infliximab (IFX) y adali-

# GENÉTICA



Javier Martín Ibáñez

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

## MAPEO FINO GENÉTICO Y EPIGENÉTICO EN EL ESTUDIO CAUSAL DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Farh KK, Marson A, Zhu J, Kleinewietfeld M, et al. Nature. 2014 Oct 29. doi: 10.1038/nature13835. [Epub ahead of print]

Los estudios de asociación del genoma completo han resultado un herramienta muy poderosa para la identificación de los genes implicados en el riesgo de padecer un buen número de enfermedades humanas, sin embargo el papel causal directo de estas variaciones genéticas,

principalmente cambios de un solo nucleótido o SNPs, no está muy conocido. En este trabajo se desarrolla un algoritmo que permite, a partir de datos del estudio del genoma completo (GWAS) de 21 enfermedades autoinmunes, conocer en detalle cuales de los SNPs asociados a estas enfermedades autoinmunes tiene una relevancia funcional, y por tanto es el directo responsable del riesgo a estas patologías. Para realizar estas predicciones se integraron datos de transcripción genómica y de elementos reguladores de la expresión génica derivados del mapeo

de RAN y de cromatina de células inmunológicas primarias, incluyendo células T CD4+, CD8+, células T reguladoras, células B y monocitos. Resulto que el 90 % de las variantes causales estaban localizadas en zonas no codificantes, es decir que no daban lugar a la formación de un proteína, que el 60 % estaban situados en elementos inductores o potenciadores de la expresión génica en células inmunes, y que solo un 20 % estaban localizados en elementos de transcripción conocidos. Las variantes causales tendían a estar situadas cerca de sitios de unión

de elementos reguladores clave de la expresión de genes. La comprensión estos mecanismos reguladores podría tener amplias implicaciones para la biología de las enfermedad autoinmunes y para el desarrollo de nuevos tratamientos, vistos los vínculos genéticos de los reguladores inmunes, tales como NF-kB, IL2RA y IKZF3 (también conocidos como AIOLOS), con las alteraciones epigenética y en la transcripción que ocurren en las enfermedades autoinmunes y por lo tanto son potenciales candidatos para una intervención terapéutica.

# OFTALMOLOGÍA



Encarnación Jiménez Rodríguez <sup>1</sup>  
Paloma Rivera de Zea <sup>1</sup>  
Miguel Cordero Coma <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga.

<sup>2</sup> Hospital Universitario de León.

## **1 RESULTADOS TRAS UN AÑO DE SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO CON TOCILIZUMAB PARA EL EDEMA MACULAR UVEÍTICO REFRACTARIO**

Mesquida M, Molins B, Llorenç V, et al. *Ophthalmology* 2014; 121:2380-2386.

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo, que recoge los resultados del tratamiento con Tocilizumab en 11 ojos de 7 mujeres con edema macular uveítico (EMU), refractario a tratamiento con terapia inmunosupresora o fármacos biológicos. El seguimiento medio fue de 15,2 meses (rango 12-18 meses). Entre los pacientes, se encontraban tres casos de coriorretinopatía de Birdshot, tres casos de uveítis asociada a artritis idiopática juvenil (AIJ) y un caso de panuveítis idiopática. El grosor foveal central se midió mediante tomografía óptica de coherencia (OCT). Los autores también recogieron el grado de infla-

mación ocular en cámara anterior y posterior (según criterios de "Uveitis Nomenclature Working Group") y la agudeza visual (logMAR). Entre los resultados obtenidos, cabe destacar que el grosor foveal medio fue disminuyendo a lo largo del seguimiento, desde  $550 \pm 226$  micras al inicio, hasta  $274 \pm 56$  micras a los doce meses; la mejor AV corregida mejoró desde  $0,67 \pm 0,53$  a  $0,4 \pm 0,56$  a los doce meses. En dos pacientes, el tratamiento fue suspendido al año de seguimiento, por remisión mantenida de la enfermedad, y en ambos reapareció el EMU tres meses después, aunque volvió a controlarse tras reiniciar terapia con tocilizumab. Según los autores, el fármaco fue bastante bien tolerado en general y no se describieron efectos adversos importantes.

El trabajo recoge la experiencia de autores españoles en el tratamiento con tocilizumab del EMU refractario a tratamiento con corticoesteroides locales o sistémicos, fármacos

inmunosupresores (ciclosporina A, metotrexato, micofenolato de mofetilo) y agentes biológicos (adalimumab, infliximab, rituximab, abatacept). La IL-6 es una citoquina importante en la respuesta inmune humana; en los tejidos inflamados, produce un exceso de factor de crecimiento endotelial vascular (el cual produce un aumento de la angiogénesis y de la permeabilidad vascular), y también tiene efecto en la proliferación celular y en la producción por parte del hígado de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva; además, la IL-6 está en relación con la homeostasis del sistema inmune, y puede permanecer elevada, incluso en el período de remisión. El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que bloquea la respuesta mediada por la IL-6, uniéndose tanto a los receptores solubles como transmembrana de dicha IL. Tanto en este trabajo, como en otras publicaciones recientes, tocilizumab está demostrando ser

efectivo en el tratamiento del EMU refractario a otros tratamientos y parece tener efecto en el mantenimiento de la inactividad de la enfermedad. Además, los autores destacan que el efecto de las infusiones del fármaco es muy rápido, observándose una reducción del grosor foveal medio desde el primer mes, que continúa mejorando a lo largo del seguimiento. Sin embargo, la traducción de esta reducción del grosor foveal en una mejoría de la AV es algo más lenta, y esto podría ser debido al largo tiempo de evolución del EMU en estos pacientes (más de un año). Los autores sugieren, que quizás, si se instaurara el tratamiento con tocilizumab de forma más precoz en casos seleccionados, se podrían alcanzar mejores resultados funcionales. En general, el trabajo nos parece interesante, por aportar nuevas alternativas al tratamiento del EMU, aunque sería necesario realizar trabajos prospectivos, aleatorizados y con mayor número de pacientes, para poder obtener resultados más concluyentes.

## **2 VALOR DE LA B2-MICROGLOBULIN URINARIA Y LA CREATININA SÉRICA EN LA DETECCIÓN DEL SÍNDROME TINU EN PACIENTES JÓVENES CON UVEÍTIS**

Hettinga YM, Scheerlinck LM, Lilién MR, et. Al. JAMA Ophthalmol. 2014 Oct 30. [Epub ahead of print]

Estudio clínico prospectivo de cohortes realizado por el grupo de la prestigiosa Dra. Rothova, ahora afincada en Rotterdam. En dicho trabajo se incluyen 45 pacientes con uveítis de nueva aparición con edades iguales o inferiores a los 22 años. El objetivo primordial es evaluar la posible correlación entre diversas determinaciones analíticas ( $\beta$ 2-microglobulina urinaria, proteinuria, creatinina sérica, tasa estimada de filtración glomerular y piuria) con la existencia de un posible síndrome de nefritis túbulo-intersticial y uveítis (TINU)

confirmado. Para los diagnósticos de TINU se emplean los criterios de Mandeville que diferencian entre TINU definitivo (con biopsia renal confirmatoria) y TINU probable (sin biopsia pero con función renal anormal + análisis urinario alterado + signos de afectación sistémica). De los 45 pacientes, 2 cumplieron criterios de TINU definitivo y 6 de TINU probable. La combinación de  $\beta$ 2-microglobulina urinaria y creatinina sérica elevadas se asoció con un valor predictivo positivo de tener un TINU del 100 %. Los 8 pacientes con TINU tenían uveítis intermedias.

### **Comentarios**

Son ya muchos los artículos que destacan que el TINU es un cuadro infradiagnosticado y que debemos tenerlo en cuenta en nuestra batería de diagnósticos diferenciales de uveítis de nueva aparición, especialmente en pacientes jóvenes. Este estudio, reafirma esa importancia (más de un 17 % de las uveítis de pacientes jóvenes evaluadas prospectivamente se asociaban a un TINU), y además destaca las pruebas que debemos solicitar en el cribado de aquellos pacientes en los que sospechemos esta patología:  $\beta$ 2-microglobulina urinaria y creatinina sérica. Estos resultados contrastan con el 2 % de prevalencia de uveítis infantil asociada a TINU descrita por Rosenbaum, y enfatizan la importancia de tener el TINU en cuenta, especialmente en uveítis bilaterales que afecten a gente joven.

## **2 LOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA HORMONA LIBERADORA DE HORMONA DEL CRECIMIENTO MEJORA LA INFLAMACIÓN OCULAR EXPERIMENTAL**

Qin YJ, Chan SO, Chong KK, et. al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Dec 23;111(51):18303-8.

Estudio experimental sobre el modelo clásico de uveítis inducida por endotoxina (EIU) utilizando lipopolisacárido bacteriano (LPS) en ratas

Sprague-Dawley adultas. Los investigadores remarcan que la dosis óptima de LPS a inyectar era de 0,1 ml en dilución 1 mg/Kg. Varios son los hallazgos de este excelente y novedoso trabajo: 1) En el interior del ojo (y especialmente en el iris, cuerpo ciliar y retina) se expresan moléculas reguladoras de la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH); 2) Los genes que codifican dichas moléculas reguladoras se sobre-expresan tras la inyección de LPS; 3) Las proteínas GHRH se expresan en el epitelio ciliar de tejidos normales, y sus niveles se elevan tras la inyección de LPS; 4) Estas proteínas también se encuentran en los leucocitos y macrófagos que invaden el humor acuoso cuando se produce una uveítis, y dichas células producen hormona de crecimiento (GH) y factor de crecimiento tipo insulínico-1 (IGF1); 5) Los antagonistas del receptor GHRH (y no los agonistas) reducen la infiltración de células inflamatorias en el ojo, la exudación proteica, y la secreción de factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), interleuquina-1 $\beta$  y otras citoquinas y quimioquinas pro-inflamatorias en el humor acuoso; 6) Estos efectos antiinflamatorios se asocian con una producción reducida de GH e IGF1 que resulta de bloquear el receptor de GHRH, sugiriendo una función novedosa del eje GHRH-GH-IGF1 en las EIUs.

### **Comentarios**

Trabajo absolutamente novedoso y tremendamente interesante sobre el potencial papel del eje hipotálamo-hipofisario, a través de la hormona del crecimiento, en la etiopatogenia de las uveítis. Tiene 2 grandes y evidentes limitaciones: 1) Es un trabajo en modelo animal; 2) Escoge el modelo de EIU y no el de uveítis autoinmune experimental (EAU), con lo que las conclusiones distan aún más de poder aplicarse a la uveítis en humanos. En todo caso, parece evidente que hay que investigar en profundidad ese potencial papel de GH en la etiopatogenia de las uveítis. Todo un nuevo reto en el mundo de las uveítis.

# SÍNDROME DE SJÖGREN



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

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

## ACTIVIDAD SISTÉMICA Y MORTALIDAD EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Brito-Zerón P, Kostov B, Solans R et al. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014.  
Doi:10.1136/annrheumdis-2014-206418.

Se trata de un estudio llevado a cabo por el Grupo Español de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas en el que se reclutaron (retrospectivamente, desde Enero de 2005 a Enero de 2014), 1045 pacientes con el diagnóstico de síndrome de Sjögren (SS) primario (94 % mujeres; edad media de 54 años). Como objetivo, se pretendía investigar una posible correlación entre actividad del SS al diagnóstico, valorada mediante el ESSDAI, y supervivencia.

Tras un seguimiento medio de 117 meses, 115 pacientes (11 %) fallecieron con una edad media de 76,4 años, siendo la razón ajustada de mortalidad estandarizada de 4,66 y las tasas de supervivencia a los 5, 10, 20 y 30 años del 96 %, 90 %, 81 % y 60 %, respectivamente. Las tres principales causas de muerte fueron la enfermedad cardiovascular (35 pacientes), las infecciones (21) y el propio SS (18). Los factores basales al diagnóstico que se relacionaron de forma independiente con la mortalidad global en el análisis multivariante fueron el ser varón, la presencia de crioglobulinas y niveles bajos de C4. En cuanto al ESSDAI, aunque los valores medios más altos de toda la cohorte se registraron en los individuos que fallecieron por infecciones (14,90) o por el propio SS (13,33), no se encontraron diferencias significativas en los valores medios de ESSDAI de los pacientes que

fallecieron (7,80) con respecto a los que presentaron los pacientes que sobrevivieron (5,65). Por otra parte, la existencia de datos de actividad en los apartados del ESSDAI "constitucional", "pulmonar" y "biológico", se asociaron con un mayor riesgo de muerte por cualquier causa. Igualmente, la existencia de alta actividad en al menos uno de los apartados del ESSDAI, un ESSDAI basal superior o igual a 14 o la presencia de más de un marcador inmunológico (linfopenia, anti-La, gammapatía monoclonal, C3 o C4 disminuidos y/o crioglobulinas) se asociaron con la mortalidad global. Los autores por tanto concluyen enfatizando la utilidad de valorar la actividad sistémica del SS, ya que cuando ésta sea elevada (ESSDAI > 14) y/o el paciente presente determinados marcadores inmunológicos (sobre todo si son más de uno), el riesgo de muerte estará incrementado.

### Comentarios

La mortalidad en el SS primario es atribuida principalmente al desarrollo de linfomas, enfermedades cardiovasculares y la actividad sistémica de la propia enfermedad. Dichas manifestaciones sistémicas pueden representar el debut de la enfermedad y están presentes hasta en el 80 % de los pacientes, condicionando claramente su pronóstico. Desde el año 2002, diversos estudios prospectivos han descrito diversos factores que, identificados al diagnóstico, confieren un mal pronóstico al paciente con SS, entre los que destacan la presencia de afectación grave de parótidas, vasculitis, hipocomplementemia y crioglobulinemia (estos dos últimos, también descritos en el

presente estudio). La importancia de este estudio reside en que es el primero que valora la relación entre actividad del SS y mortalidad, llegando a describir a un grupo de pacientes con unas determinadas características clínicas y/o inmunológicas en los que estará indicado un seguimiento más estrecho así como una actitud terapéutica más intensiva.

## ¿ES EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO UNA ENFERMEDAD RARA? EVALUACIÓN CRÍTICA DE LOS ESTUDIOS DE PREVALENCIA EN EUROPA

Cornel D, Chiche L. *Ann Rheum Dis* 2014. Nov 7. pii: annrheumdis-2014-206860. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206860.

Estos autores hacen una reflexión de un metaanálisis de estudios epidemiológicos sobre Síndrome de Sjögren primario (SSp) que ha sido publicado recientemente en *Annals of the Rheumatic Diseases* por Quin y cols. Según dicho estudio, la prevalencia estimada de SSp mundial es de 60,82 por 100 000 habitantes, o de 1 persona en 1644. De ser así, el SSp no encajaría en la definición de enfermedades raras. Sin embargo, hay que tener en cuenta la gran heterogenicidad de los resultados entre los diferentes estudios incluidos: la prevalencia varía de 11,34 a 3790,09 por 100 000 personas. En Europa, una enfermedad se considera rara cuando afecta a menos de 1 persona de 2000: esta es la definición de enfermedad huérfana. Hasta ahora, se han reconocido unas 6000 a 7000 enfermedades

raras, aunque esta figura está constantemente envuelta en desacuerdos científicos. Muchas son enfermedades genéticas, algunas son infecciosas y otras autoinmunes. El reconocimiento de una enfermedad como rara tiene importantes implicaciones, sobre todo en el desarrollo de nuevos tratamientos.

Se han propuesto multitud de criterios de clasificación para el SSp, siendo los más aceptados los propuestos por el Grupo de Estudio Americano-Europeo (AEGC) en 2002. Los diferentes criterios que existen no son equivalentes y pueden afectar seriamente a los resultados de los estudios epidemiológicos, así como el método por el cual se seleccionan a los pacientes, la metodología empleada para la

obtención de resultados y el tamaño de la población de estudio.

Para la estimación precisa de la prevalencia del SSp en Europa, estos autores se centraron en estudios que usaron una determinada metodología (estudios de base poblacional, el método efectivo de detección de casos, utilización de los criterios de la AEGC, tamaño de la población de estudio adecuada) y que se realizaron exclusivamente en los países europeos. Solo 13 estudios respondían a estos criterios. Al combinar los resultados, estimaron una prevalencia de SSp en Europa de 38,95/100 000 o de 1 persona por 2567. Para concluir, la prevalencia estimada en Europa es muy inferior a la mayoría de encuestas por muestreo y está probablemente por

debajo del umbral 1/2000 que define una enfermedad rara.

### Comentarios

Como exponen los autores de este trabajo, son varios los factores que influyen en la calidad de un estudio de prevalencia y en la precisión de los resultados: el método elegido para detectar los casos, la metodología usada y la definición y el tamaño de la población de estudio, pues de estos factores depende una sobreestimación o infraestimación de la prevalencia de una enfermedad, en este caso del SSp, lo cual tiene importantes implicaciones, sobre todo en el campo de la industria farmacéutica. Se necesitan mejores estudios para garantizar la confirmación definitiva de estos resultados preliminares.

# MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



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

Medicina Interna. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

## METAANÁLISIS ACERCA DE FACTORES PREDICTIVOS DE DESARROLLO DE NEOPLASIAS EN DERMATOMIOSITIS Y POLIMIOSITIS (¿ALGO NUEVO?)

J. Wang J, Guo G, Chen G, et al. British Journal of Dermatology 2013; 169:838-47

Las miopatías inflamatorias primarias dermatomiositis (DM) y polimiositis (PM), sobre todo la primera, conllevan un importante riesgo del desarrollo de neoplasias. La frecuencia estimada es muy variable de unos a otros autores (en nuestra experiencia, es de alrededor del 10 %). Se ha puesto de manifiesto la existencia de antígenos compartidos por células tumorales y miocitos, lo que puede estar en el origen de la

MII en estos casos aunque también la estimulación por mediadores inflamatorios o el efecto de los citostáticos pueden jugar un papel. El tipo de cáncer asociado se corresponde con los más frecuentes para el sexo (ovario y mama en mujer y pulmón en hombres) y el grupo de edad. Se recomienda realizar un cribado inicial, tras establecerse el diagnóstico de DM/PM, que incluya analítica general, marcadores tumorales, TAC tóraco-abdominal, sangre oculta en heces, mamografía y exploración ginecológica. Aun así, no es infrecuente que el seguimiento clínico nos sorprenda con la aparición de una neoplasia no esperada. Es muy importante investigar la existencia de factores de riesgo que nos pongan sobreaviso. Se sabe que este

riesgo es mayor para los pacientes con DM, con edad avanzada o resistentes al tratamiento. Se ha intentado identificar circunstancias clínicas que se relacionen específicamente con la existencia de una neoplasia subyacente. Entre ellas se han considerado la disfagia, las úlceras o la necrosis cutánea, el prurito, la vasculitis leucocitoclástica, la eritrodermia, el eritema periungueal, la ictiosis adquirida, la velocidad de sedimentación elevada y niveles poco elevados CK. Determinados anticuerpos (anti-p155/140 NXP-2) parecen tener también un elevado poder de predicción.

El amplio metaanálisis comentado ha reevaluado la utilidad de estos y otros factores predictivos a partir de 20 publicaciones,

europeas, norteamericanas y asiáticas que incluyeron 380 pacientes y 1575 controles. Los factores que incrementaron significativamente el riesgo de cáncer fueron una edad avanzada, sexo masculino, necrosis cutánea y disfagia. Por el contrario, actuaron como factores protectores la presencia de artritis y de enfermedad pulmonar intersticial.

### Comentarios

¿Algo de esto es nuevo? Realmente no. Todos ellos eran factores de riesgo conocidos, pero la impor-

tancia de este trabajo es que consolida afirmaciones establecidas previamente pero que se basaban en series muy cortas de pacientes. Por otra parte, este metaanálisis no considera posibles factores analíticos: velocidad de sedimentación, niveles de CK o presencia de los anticuerpos presuntamente asociados a neoplasia. Lo justifican por la escasa homogeneidad de estos datos en los trabajos analizados.

La validez de estos factores (sobre todo su ausencia) debe ser considerada con cautela. No por ser

joven o ser mujer hay que olvidar el riesgo de cáncer; no por ser mujer y joven está ausente el riesgo de un cáncer de pulmón. Una de nuestras pacientes con dermatomiositis de reciente diagnóstico y de menos de 40 años, sin necrosis cutánea, falleció de un adenocarcinoma pulmonar muy agresivo y con metástasis diseminadas.

Ante la posibilidad de desarrollo de cáncer, en DM/MM nunca bajar la guardia y mantener una actitud expectante, incluso en ausencia de factores predictivos.

# DERMATOLOGÍA



Ricardo Ruiz Villaverde <sup>1</sup> <sup>1</sup> FEA Dermatología. Hospital Universitario Virgen de Las Nieves. Granada.  
Daniel Sánchez Cano <sup>2</sup> <sup>2</sup> FEA Medicina Interna. Hospital Santa Ana. Motril.

## LA DETERMINACIÓN DE LOS IGRAs EN EL PACIENTE CANDIDATO A TERAPIA BIOLÓGICA

Gisoni P, Cazzaniga S, Chimenti S, et al. The Psocare Study Group. Br J Dermatol. 2014 Nov 17. doi: 10.1111/bjd.13539

El despistaje de infección tuberculosa latente (ILT) es obligatorio en aquellos pacientes candidatos a terapia sistémica inmunosupresora y/o biológica. Los autores presentan un estudio de despistaje de ILT mediante IGRAs en pacientes con artritis reumatoide (AR), enfermedad de Crohn (EC) y psoriasis moderado-grave, dejando como controles trabajadores sanitarios sanos. De las tres enfermedades, la tasa de mayor ILT correspondió a AR (9 %) y un 8,2 % a pacientes psoriásicos. Estas tasas son concordantes a los controles sanitarios usados (8,8 %). En los casos positivos mediante determinación de IGRAs se realizó una profilaxis con isoniacida 5 mg/kg/día durante 9 meses. No se desarrolló tuberculosis activa en ningún caso y todos los pacientes fueron, en un periodo variable sometidos

a un nuevo IGRA con bajos niveles de conversión (0,8 %) y 25 % de reversiones. Estos datos son compatibles con la mayoría de los estudios presentados hasta el momento.

### Comentarios

La prueba de la tuberculina (PT) se ha utilizado durante los últimos 100 años como herramienta para el diagnóstico de la infección tuberculosa. El principal inconveniente de la PT radica en que la mayoría de proteínas presentes en el PPD no son específicas de *M. tuberculosis*, sino que las comparte con otras especies de micobacterias. Esto provoca una disminución en la especificidad de la prueba, ya que individuos sensibilizados por exposición previa a micobacterias no tuberculosas (MNT) o que han recibido la vacuna antituberculosa (*Mycobacterium bovis* [M. bovis] bacilo Calmette-Guérin [BCG]) también responden inmunológicamente al PPD. La técnica QFN-G-IT estimula los linfocitos presentes en muestras de sangre total y determina la producción de IFN- $\gamma$  mediante técnica de ELISA. A pesar de los dis-

cordancia de los resultados en la PT y los IGRAs (esto parece deberse a que se estimula en puntos diferentes al sistema inmunológico), en un momento donde ya no se está distribuyendo el PPD, la sensibilidad y especificidad de estos últimos nos hablan ya de una prueba consolidada en el despistaje de ILT en pacientes candidatos a terapia biológica.

## REACCIONES PARADÓJICAS PSORIASIFORMES EN PACIENTES BAJO TERAPIA ANTI-TNF

Navarro R, Daudén E. Actas Dermosifiliogr. 2014;105:752-61

El uso de la terapia biológica está aumentando en el tratamiento no solo de la psoriasis, sino de otras enfermedades inflamatorias crónicas inmunomediadas como la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante o la enfermedad inflamatoria intestinal. Los efectos secundarios cutáneos derivados del uso de terapia anti-TNF $\alpha$  son más prevalentes

de lo estimado. Aunque resulte paradójico, se han publicado casos individuales y series de pacientes que desarrollan un empeoramiento de la psoriasis o, incluso, la aparición de novo de distintos subtipos de psoriasis durante el uso de la terapia anti-TNF $\alpha$ . Existen diferentes hipótesis para explicar la aparición de este tipo de reacciones entre las que destacamos la alteración del equilibrio entre el TNF $\alpha$  y el IFN $\alpha$ , la activación de los linfocitos T autorreactivos, el diagnóstico erróneo, el curso natural de la enfermedad primaria o infecciones que desencadenarían dichas reacciones. En la actualidad se presume de ser un efecto de clase.

### Comentarios

El manejo de las reacciones psoriasiformes paradójicas en estos pacientes no ha sido bien establecido. Aparte de una correcta historia clínica, es conveniente realizar una biopsia cutánea ya que no todas las reacciones calificadas como psoriasiformes son verdaderas psoriasis. Los autores proponen un sencillo algoritmo de seguimiento y abordaje en estas situaciones. Siempre que sea posible se intentará añadir tratamiento tópico (corticoides de alta potencia, análogos de la vitamina D o combinaciones de ambos). Si no se puede controlar la aparición de este nuevo brote de psoriasis y el fármaco no es imprescindible, se sustituirá el fármaco implicado por otro con un mecanismo de acción diferente preferiblemente o si no es sustituible se realizará tratamiento combinado con otros sistémico, en casos leves-moderados: fototerapia o acitretina y en casos graves ciclosporina o metotrexato.

### HIDROSADENITIS SUPURATIVA, LA NUEVA ENFERMEDAD INFLAMATORIA SISTÉMICA QUE DEBEMOS CONOCER

Kromann CB, Deckers IE, Esmann S, et al. Br J Dermatol. 2014;171:819-24

La hidrosadenitis (HS) es una enfermedad de las glándulas apocrinas y folículo piloso, que afecta entre 1-4

% de la población. Es más frecuente en mujeres jóvenes (inicio tras la pubertad) y se caracteriza clínicamente por la aparición de nódulos inflamatorios, fístulas, abscesos, cicatrices... Recientemente se han establecido tres patrones: Axilar-Mamario: predominan las lesiones en estas localizaciones y cicatrices hipertróficas (forma típica); Folicular: afectación generalizada pero predominan los quistes epidérmicos, los sinus pilonidales y comedones; y Glúteo: Predominan lesiones de foliculitis en los glúteos. Los autores presentan una serie de 212 pacientes con un periodo de seguimiento de 20 años y establecen los principales criterios de respuesta y factores pronóstico, sobre los que deberemos incidir para un correcto manejo de la misma. El 40 % de los pacientes presentados respondían a tratamiento y el 31,5 % experimentaron algún tipo de mejoría.

El 93 % de los pacientes eran fumadores y las tasas de respuesta eran mayores en pacientes no fumadores y no obesos.

### Comentarios

El manejo terapéutico de la HS está claro que debe ser adecuado para la gravedad y distribución de la enfermedad. Una de las premisas fundamentales es la mejora de la calidad de vida del paciente. En los casos de enfermedad grave la resolución completa del cuadro resulta imposible y la resolución espontánea es rara. Aunque el estudio presentado por los autores no deja de avalar una creencia fuertemente arraigada en la comunidad dermatológica, el control y manejo de los factores de riesgo modificables como la obesidad y el tabaquismo pueden contribuir a un abordaje terapéutico menos agresivo en estos pacientes.

## DIGESTIVO



María del Pilar Martínez Tirado

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

### ¿ES EFECTIVO EL RETRATAMIENTO CON INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN PREVIAMENTE TRATADOS CON INFLIXIMAB Y ADALIMUMAB?

Brandse JF, Peters CP, Gecse KB, et al. Inflamm Bowel Dis. 2014 Feb; 20 (2): 251-8

Los anti-TNF son muy eficaces en el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC), especialmente en algunas circunstancias que antes eran muy difíciles de manejar. Sin embargo, hay un alto porcentaje de fallo primario, reacciones de hipersensibilidad y pérdida de respuesta, que

condicionan su eficacia a largo plazo. En estos escenarios, el cambio de anti-TNF es una estrategia por la que se opta en la práctica clínica diaria.

Los autores de este artículo, se plantean si sería efectivo el re-tratamiento con infliximab (IFX) en pacientes con EC, que previamente han sido tratados de forma secuencial con IFX y adalimumab (ADA). Para ello realizan un estudio observacional, multicéntrico y retrospectivo.

De una cohorte de 438 pacientes, que habían sido tratados con ADA un mínimo de tres meses, seleccionaron a 29 de ellos que previamente habían recibido IFX durante un periodo mínimo tres meses y, que tras

suspender ADA, fueron tratados nuevamente con IFX. El tiempo de seguimiento fue de 18 meses.

Se consideró “beneficio clínico” si el paciente, al final del estudio, no había precisado cirugía y había alcanzado respuesta clínica, o remisión clínica, independientemente de las dosis de IFX que hubiera requerido.

Al final del seguimiento el 62 % de la muestra obtuvo beneficio clínico. Se detectaron tres reacciones de hipersensibilidad: 2 reacciones agudas a la infusión y otra retardada. La tasa de intensificación de la dosis fue del 38 %. Estos resultados coincidían con los registrados en el primer tratamiento con IFX.

El patrón no estenosante-no fistulizante se asoció, significativamente, con una mayor tasa de remisión clínica (67 % vs. 15 %;  $p = 0,01$ ).

Aunque no hubo significación estadística, la probabilidad de alcanzar respuesta clínica fue mayor en los pacientes con fallo primario a ADA (86 % vs. 55 %) y en aquellos en los que el intervalo entre el ADA y el segundo tratamiento con IFX fue  $\leq 1$ mes (42 % vs. 10 %).

Sorprendentemente, el porcentaje de pacientes que alcanzó la remisión clínica fue igual, tanto en el grupo que consiguió remisión clínica en el primer tratamiento con infliximab, como en el grupo que no la obtuvo (29 % vs. 29 %).

### Comentarios

En Europa, el IFX y ADA, son los anti-TNF aceptados para el tratamiento de la EC. La intensificación de la dosis y el cambio de anti-TNF, el denominado switch, son las dos estra-

tegias utilizadas cuando se produce el fallo terapéutico. Se sabe que el switch se asocia con una reducción de respuesta en comparación con los pacientes naïve. Si las estrategias anteriores fallan tendríamos que recurrir a la utilización de otros fármacos por uso compasivo.

Este estudio es interesante porque evalúa una opción de tratamiento poco utilizada, el retratamiento con IFX, en pacientes que anteriormente habían sido tratados con IFX y ADA. Los buenos resultados obtenidos, y que la respuesta al primer tratamiento con IFX no condicionara la eficacia del retratamiento, hace que pueda considerarse una estrategia puente eficaz hasta que aparezcan nuevas terapias con dianas diferentes, o hasta que se pueda realizar un tratamiento quirúrgico electivo.

# SARCOIDOSIS



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

Medicina Interna. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

## LA COMBINACION DE ULTRASONOGRAFIA MEJORA EL RENDIMIENTO Y REDUCE LOS RIESGOS DE LA PUNCIÓN-ASPIRADO TRANSBRONQUIAL EN SARCOIDOSIS PULMONAR

Zhang H, Wang G, Zhang W, et al. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2014;37:774-7

Raddaoui E, Alhamad EH, Zaidi SN, et al. Cytojournal. 2014;11:31

Para el diagnóstico definitivo de sarcoidosis es necesario contar con una confirmación anatomopatológica. Cuando se cuenta con lesiones de fácil acceso, como las cutáneas y adenopáticas, la práctica de la biopsia es segura para el paciente, mínimamente invasiva y con un rendimiento muy elevado.

Una situación diferente es cuando las lesiones son estrictamente intratorácicas y, muy especialmente, cuando se trata de infiltrados difusos. En estos casos, la biopsia convencional mediante punción transbronquial, tiene un rendimiento diagnóstico sensiblemente inferior, que oscila entre el 40 % y el 97 %, según distintas series, dependiendo del número de biopsias realizadas en cada sesión y el estado radiológico de la enfermedad. Lynch comunicó un rendimiento del 85 % pero para ello es necesario realizar de 4 a 6 biopsias en el lóbulo superior e igual número en el inferior, con pinzas de cocodrilo y tomando una buena cantidad de muestra. Aunque con baja frecuencia, esta técnica no está exenta de complicaciones, como el

sangrado (1-4 %) y el neumotórax (1-6 %); se ha informado muerte en el 0,03 %. Además, en casos con resultados negativos, es necesario ir a la biopsia pulmonar a cielo abierto o mediante videotoroscopia.

La aplicación de nuevas técnicas, como la aspiración transbronquial con aguja fina mediante endoscopia endobronquial guiada por ultrasonidos (EBUS-TFNA) es un procedimiento que, a la vez que incrementa el rendimiento, minimiza los riesgos. Se han publicado recientemente dos trabajos sobre esta técnica que son los que comentamos.

El primero, de la Universidad de Pekín (Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2014; 37:774-7) del que lógicamente solo podemos valorar el “abstract” (a no ser que sean ustedes expertos

en chino). Mientras que el rendimiento del procedimiento estándar era, en su experiencia, del 53 %, mediante EBUS-TFNA ascendió a 82 %. La sensibilidad aumentó considerablemente cuando los nódulos biopsiados fueron  $\geq 2$  cm de diámetro. Cuatro punciones sobre un solo nódulo arrojaron una concordancia del 100 % con respecto al resultado final.

El segundo es un trabajo saudí (Cytojournal. 2014; 11:31), que afortunadamente no está en árabe. Estos autores obtienen con dicho método una sensibilidad diagnóstica del 84,2 %, con especificidad y valor predictivo positivo, ambos del 100 %. Insisten, además, en la minimización de efectos adversos.

Recomendamos la lectura atenta de este último trabajo (de libre acceso en <http://www.cytojournal.com/text.asp?2014/11/1/31/146118>) ya que describe minuciosamente la técnica, además de que recoge bibliografía sobre la utilización de este procedimiento en diferentes procesos intersticiales pulmonares, además de sarcoidosis.

# EMBARAZO EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Ma Ángeles Aguirre Zamorano

Servicio de Reumatología. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

## EL PAPEL DEL DOPPLER UTERINO EN LOS EMBARAZOS DE PACIENTES CON LES

Pagani G, Reggia R, Andreoli L et al. PrenatDiagn. 2014 Oct 24. doi: 10.1002/pd.4517. [Epubahead of print]

El objetivo de este estudio fue evaluar el valor predictivo de complicaciones gestacionales del índice de pulsabilidad de arterias uterinas (IPAU) en el 2º trimestre de gestación en mujeres con lupus eritematoso sistémico (LES).

El diseño fue un estudio de cohorte de embarazos consecutivos en pacientes con LES. Se realizó el doppler de arterias uterinas entre las semanas 23 a 27. Pequeño para la edad gestacional (PEG), se definió como el peso al nacer <percentil 10. Resultados adversos del embarazo (RAE), se definió como uno de los siguientes: preeclampsia, PEG, desprendimiento de placenta, muerte fetal o muerte neonatal.

Se siguieron 70 embarazos en 64 mujeres con LES. Se administraron a las pacientes aspirina (100 mg/día) sistemáticamente para la prevención de preeclampsia. Se añadió enoxaparina a dosis profilácticas (4000 UI /día) en 15 embarazos (21 %) por SAF o anticuerpos antifosfolípido (aPL) positivos. El doppler se evaluó en una mediana de 24 + 2 semanas de gestación. Catorce mujeres (20 %) tenían antecedentes de afectación renal. Veintinueve mujeres (41 %) presentaban anticuerpos antifosfolípidos positivos (aPL). En este grupo, siete (10 % de la cohorte total) cumplían criterios de síndrome antifosfolípido (SAF). En el 97 % de los embarazos la mujer estaba en remisión clínica en la concepción, mientras que dos (3 %) presentaron un índice SLEDAI >6.

Se produjo preeclampsia en 4 casos (6 %), PEG en 5 (7 %) y RAE en 7 (10 %). El doppler mostró una sensibilidad y una especificidad de

1,0 (95 % IC 0,5-1,0) y 1,0 (IC 95 % 0,95 a 1,0) para la preeclampsia, (IC del 95 %: 0,12 a 0,77) 0,40 y 0,97 (IC del 95 %: 0,89- 0,99) para PEG, 0,57 (IC del 95 % 0,25-0,84) y 1,0 (95 % CI 0,94 a 1,0) para RAE, respectivamente.

Los autores concluyen que los resultados sugieren que el Doppler de las arterias uterinas tiene una alta sensibilidad y especificidad para predecir la preeclampsia en pacientes con LES.

## Comentarios

Aunque la causa de la preeclampsia sigue siendo desconocida, parece que el punto clave sería una defectuosa invasión trofoblástica durante la gestación. El doppler de las arterias uterinas refleja directamente la participación de la invasión trofoblástica y es una herramienta de detección en las mujeres con un embarazo de alto riesgo como método de predicción de la evolución del embarazo.

En este estudio se demuestra que el IPAU es un predictor sensible y específico de preeclampsia y de evolución adversa del embarazo en pacientes con LES. Es el primer estudio en pacientes con LES. Estudios previos habían investigado el papel de otros parámetros, ahora menos utilizados en Obstetricia como el notching o el índice de resistencia.

En conclusión, el doppler de arterias uterinas es un test con una alta sensibilidad y especificidad para predecir preeclampsia en mujeres con LES.

### REGISTRO EUROPEO DE SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO OBSTÉTRICO (EUROAPS): ESTUDIO DE 247 CASOS CONSECUTIVOS

Jaume Alijotas-Reiga, b, Raquel Ferrer-Oliveras, Amelia Ruffatti, et. al.  
Autoimmun Rev. 2014 Dec 31. pii: S1568-9972(14)00310-3. doi: 10.1016/j.autrev.2014.12.010. [Epubahead of print]

El objetivo es analizar las características clínicas, de laboratorio, la evolución materno-fetal en una cohorte de mujeres con síndrome antifosfolípido obstétrico (OAPS) que forman parte de un proyecto del Forum europeo sobre anticuerpos antifosfolípido. Participaron 10 centros de 5 países europeos.

Se estudiaron 247 embarazos de forma prospectiva en mujeres con OAPS que cumplían los criterios de Sidney. De acuerdo a las categorías de laboratorio, 84/247 estaban en la categoría I, más de un anticuerpo antifosfolípido positivo, (aPL +), 42 en IIa, anticoagulante lúpico + (AL+), 66 en IIb (aCLlgG/IgM +) y 55 en el grupo IIc (anti B2 GPI IgG/IgM +).

Los abortos recurrentes fueron las complicaciones más prevalentes (53,8 %), seguidas por pérdidas fetales (31,2 %). Hubo complicaciones obstétricas diferentes de pérdidas fetales en 129 casos (52,2 %). Ciento noventa y dos (77,7 %) tuvieron un nacido vivo y 55 (22,3 %) no. Este último grupo, de solo 38

casos (69 %) recibieron tratamiento adecuado y 17 (31 %) no. Ciento setenta y siete de doscientas cuarenta y siete (72 %) de las mujeres recibieron heparina más AAS.

Se produjeron 2 trombosis durante el embarazo y 14 durante el puerperio. Siete mujeres (3%) evolucionaron a un lupus.

Con respecto a las categorías de laboratorio, la mayoría de las complicaciones obstétricas se dieron en las mujeres en el grupo I y IIa, sin embargo todas las categorías estaban presentes.

Los niveles de complemento fueron analizados en 201/247 (81,37 %) de las mujeres, de las cuales 58/201 (29 %) tenían bajos niveles de C4 y 22/201 (10,94 %) bajos niveles de C3 18/201 (8,95 %) de las mujeres tenían bajos niveles en ambos.

#### Comentarios

El OAPS parece ser un subtipo específico dentro del SAF con características y mecanismos patogénicos diferentes al SAF clásico, siendo las complicaciones trombóticas y la

progresión a LES escasa, a diferencia del SAF clásico. Últimamente, se han publicado varios estudios que propugnaban la desestimación de varios aPL para el estudio de OPAS. En esta cohorte, aunque la presencia de AL y la triple positividad de anticuerpos son los más predictivos de complicaciones obstétricas, todos los aPL se han asociado a complicaciones y por lo tanto deben ser estudiados.

El registro muestra una buena evolución materno-fetal cuando se administra el tratamiento con AAS+HBPM, sin embargo, casi el 20 % de las mujeres en el registro no fueron tratadas adecuadamente. El tratamiento con AAS debe administrarse lo más precozmente posible, preferiblemente antes de la concepción y por lo tanto se debe mejorar el régimen terapéutico.

Este es uno de los estudios más amplios en el campo de la OAPS. La inclusión de casos de varios centros permitirá un conocimiento más amplio sobre este subtipo de SAF así como el régimen terapéutico más acertado para estas pacientes.

# INMUNOLOGÍA



Francisco Javier Muñoz Vico

Servicio de Inmunología. Hospital Torrecárdenas. Almería

### UN BIOMARCADOR INMUNOLÓGICO QUE PREDICE LA RESPUESTA A METOTREXATO EN ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA

Ponchel F, Göeb V, Parmar R et al. Ann Rheum Dis 2014, 73:2047

Es crítico en la artritis reumatoide (AR) un diagnóstico y tratamiento tempranos para evitar incapacidades futuras. El tratamiento actual

consiste en una combinación de un DMARD (disease-modifying antirheumatic drugs, como el metotrexato-MTX), y un antiTNF.

Se ha observado en la AR una reducción de células T reguladoras CD25+ (Treg) y T-CD4+ naïve (TN), y un incremento en la diferenciación de éstas a células relacionadas con la inflamación (IRC).

Los autores se han planteado examinar la relación entre dicha disregulación inmune y la capacidad de

los pacientes de lograr remisión en AR temprano de nuevo diagnóstico tratados con DMARD con o sin anti-TNF, bajo la hipótesis de que el grado de desajuste en las subpoblaciones TN puede predecir remisión. En una primera etapa han realizado un estudio piloto con muestras de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) congeladas; como éstas presentan una menor viabilidad, se decidió confirmar los resultados en un estudio de validación con muestras de sangre fresca.

Se ha incluido 108 pacientes con AR temprana que cumplen criterios de ACR, sin tratamiento previo, y 105 controles sanos (CS), que se reparten entre el estudio piloto (38 pacientes, con <24 meses con síntomas, y 35 CS; punto final a los 12 meses) y el estudio de validación (70 pacientes con <12 meses de síntomas, y 70 CS; punto final a los 6 meses; de éstos, 50 recibieron MTX y 20 MTX + antiTNF).

Como medida de remisión clínica se utilizó DAS28-PCR (<2.6), y se determinaron los anticuerpos anti-proteínas citrulinadas. Se midió el porcentaje de células TN (CD4+,

CD62L+), IRC (CD4+, CD62L-), y Treg (CD25high, CD127low y FoxP3+), sobre el total de células T CD4+.

Tanto en la cohorte piloto como en la de validación se observan en los pacientes, respecto a los CS, menor porcentaje de TN y Treg, y mayor frecuencia de IRC. Alcanzar la remisión a los 12 meses (piloto) o 6 meses (validación) se asocia a un mayor porcentaje de TN y menor de IRC, pero a ningún parámetro clínico. Observaron también una reducción en el número de TN con la edad en los CS, pero no en los pacientes.

Para desarrollar un biomarcador predictivo de respuesta a tratamiento, se elaboró una curva ROC con AUC de 0.68, calculando la diferencia entre valores observados de TN en cada uno de los enfermos, y los esperados (en un CS de la misma edad). Usando un punto de corte cercano al 0 (frecuencia de TN idéntica en paciente y control), que maximiza sensibilidad y especificidad, se logró la remisión en el 66% de los pacientes que tenían una cifra elevada de TN frente al 24% con reducción en la población TN; el 72% de pacientes fue correctamente

clasificado (Sens.: 79%; Espec.: 62%, VPP: 66%, VPN: 76%). Se observa una clara asociación entre tener más TN y lograr la remisión (OR ≈ 6).

### Comentarios

La medida de la frecuencia de las TN en el momento del diagnóstico de AR puede ayudar a predecir respuesta (o falta de ella) a MTX, por lo que el estudio de las subpoblaciones T podría incluirse en la valoración de estos pacientes. La identificación de pacientes en los que el MTX es eficaz permitiría evitar la administración en primera instancia de tratamientos más costosos, mientras que la predicción de falta de respuesta ahorraría a los pacientes un período de inflamación al poder seleccionar otras alternativas en etapas tempranas de la enfermedad.

Es previsible (y deseable) que estudios como éste, en el que se busca identificar biomarcadores de respuesta a tratamiento se generalicen, lo que permitirá personalizar los abordajes ajustando correctamente el tratamiento desde el principio, evitando demoras y efectos adversos.

# PEDIATRÍA



Marisol Camacho Lovillo  
María José Lirola Cruz

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

## TRATAMIENTO CON ANTI IL-1 EN LA FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR Y AMILOIDOSIS RELACIONADA

Özçakar ZB, ÖzdelS, IYilmaz S, et al. ClinRheumatol. 2014 Sep 13

La fiebre mediterránea familiar (FMF) es una enfermedad autoinflamatoria autosómica recesiva que se caracteriza por ataques recurrentes autolimitados de fiebre y serositis. Desde 1950 se conoce su relación con el desarrollo de amiloidosis AA. La colchicina es el trata-

miento estándar, alcanzando la mayoría de los pacientes una remisión completa o parcial de las crisis y por tanto evitando la aparición de amiloidosis. Se necesitan nuevas estrategias de tratamiento para aquellos casos en los que no existe respuesta a colchicina o han desarrollado ya amiloidosis. En este grupo de pacientes durante los últimos años se han utilizados fármacos biológicos (anti TNF-α e inhibidores de la IL-1). El objeto de este estudio fue el presentar los datos clínicos y de laboratorio y de respuesta al tratamiento de dos grupos de pacientes

pediátricos con FMF que fueron tratados con anti-IL-1: pacientes con FMF resistentes a la colchicina y pacientes con FMF y amiloidosis. El centro de los autores es centro de referencia para niños con FMF en Turquía y presentan una de las series más largas publicadas referidas a un solo centro.

Evalúan de forma retrospectiva a 330 pacientes con FMF atendidos en su unidad. Incluyen en el estudio a 13 que han sido tratados con anti-IL-1 (anakinra y canakinumab): 7 por resistencia a la colchicina y 6 por FMF asociada a amiloidosis.

Grupo de pacientes resistentes a colchicina: Rango de edad de inicio de la enfermedad 1 mes-6 años, 5 menores de 2 años. La mutación M694V en homocigosis se encontró en 5 pacientes (asociada a fenotipo más severo de la enfermedad). La edad de inicio del tratamiento con colchicina osciló entre 6 meses y 9 años y a todos los pacientes se les hizo un seguimiento de entre 2 y 16 años. La media de ataques antes y después de la terapia con anti-IL-1 fue de 36 (12-168) y 3 (0-4)/año respectivamente. Los valores medios de VSG pre y post-tratamiento fueron de 69 (53-82) y 23 (15-40) mm/h y los de la proteína C reactiva de 90 (11-120) y 2.7 (0.4-8) mg/L, esta diferencia en los reactantes de fase aguda fue estadísticamente significativa. Los pacientes en tratamiento con anti-IL-1 fueron seguidos durante 9-23 meses.

De los pacientes con amiloidosis 1 presentaba un síndrome nefrótico (SN), 2 enfermedad renal crónica (ERC) y 3 fueron trasplantados. La mutación M694V se encontró en 4 pacientes. El paciente con SN no presentó nuevos ataques y se mantuvo en remisión parcial de su SN tras un año con anakinra. Los pacientes con ERC tras el tratamiento con anakinra no tuvieron nuevos ataques de FMF ni síntomas de amiloidosis relacionados con el sistema gastrointestinal.

Todos los pacientes trasplantados recibieron previamente al mismo tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  con adecuada respuesta. En dos se suspendió el anti-TNF- $\alpha$  antes del trasplante. Después del éxito del trasplante reaparecieron los ataques que no se controlaron con colchicina, por lo que se inició tratamiento con anakinra con adecuado control de la enfermedad. En el tercer caso anakinra se

inició 6 meses antes del trasplante y no se suspendió durante el periodo peri y postoperatorio.

En ninguno de los pacientes de los 2 grupos hubo sucesos adversos y/o efectos secundarios relacionados con el fármaco.

### Comentarios

La terapia con anti-IL-1 parece ser útil en aquellos pacientes que no responden a la colchicina y en aquellos que ya han desarrollado amiloidosis. Si bien, no son muchos pacientes los no respondedores, representan un problema importante. En los últimos años existen numerosas publicaciones de grupos de pacientes con resultados similares a los del presente estudio. Preguntas tales como cuando iniciar y por cuánto tiempo mantener el tratamiento tendrán que irse respondiendo en ensayos clínicos controlados multicéntricos.

# HIPERTENSIÓN PULMONAR



Julio Sánchez Román  
María Jesús Castillo Palma  
Rocío González León  
Francisco J. García Hernández

Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## DIFERENCIAS GEOGRÁFICAS EN LA FRECUENCIA RELATIVA DE LAS DISTINTAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS ASOCIADAS A HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR.

Hao Y-J, Jiang X, Zhou W, et al. Eur Respir J 2014; 44: 963-72

En el conjunto de los pacientes afectados de hipertensión arterial pulmonar (HAP), las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) representan un porcentaje muy considerable. En el estudio francés, este porcentaje alcanzó

el 15,3 %, el 16 % en el registro español (REHAP) y el 25 % en el registro estadounidense (REVEAL). En nuestra propia experiencia en un corte realizado en 2012 sobre 110 pacientes con HAP comprobada mediante cateterismo cardíaco derecho [CCD] esta frecuencia asciende a un 43 %.

Dentro de este grupo, en los países europeos, es la esclerodermia (ES) la enfermedad sistémica más frecuentemente asociada a HAP. Por ejemplo, en el estudio TRAX, la ES representó el 75 %, seguida por un 7 % para lupus eritematoso (LES); 9 % para con enfermedad

mixta del tejido conectivo (EMTC); y 12 % restante para otras EAS. En nuestra serie, estos porcentajes son un poco diferentes; 58 % de los casos de EAS-HAP eran pacientes con ES; 28 % con LES; 6 % con dermatopolimiositis (DM/PM); 4 % con síndrome de Sjögren (SS), 2 % con EMTC y 2 % con artritis reumatoide (AR).

En Asia, más concretamente en población china Hao et al., valoran la frecuencia relativa de diferentes entidades en una serie de 129 pacientes con EAS e HAP confirmada mediante CCD y obtienen unos resultados absolutamente diferentes.

En contraste con lo observado en occidentales, la mayoría correspondió a pacientes con LES (49 %) mientras que la ES se comprobó sólo en un 6 %, superada también en frecuencia por SS (16 %), arteritis de Takayasu (AT; 12%), entidad cuya asociación con HAP es prácticamente desconocida en Europa, y EMTC (9 %).

La supervivencia observada por estos autores fue llamativamente muy buena: 92 % y 80 % al primero y tercer años respectivamente para el conjunto de pacientes (91

% y 88 % para LES; 100 % y 86 % para SS; 84 % y 72 % para AT; 82 % y 64 % para EMTC, y 100 % y 60 % para ES, respectivamente para los mismos periodos evolutivos de uno y tres años). No se observaron diferencias significativas entre el grupo con LES y el resto. Con respecto a los pacientes con ES se observó una tendencia a mejor supervivencia en los pacientes con LES, pero las diferencias no fueron significativas.

### Comentarios

No está claro si estas diferencias

corresponden a diferencias genéticas, diferencias en la frecuencia de distintas EAS (el LES es mucho más frecuente y la ES lo es menos en poblaciones asiáticas que en caucásicos) o están condicionadas por factores ambientales pero lo cierto es que las indicaciones para rastreo de HAP establecidas claramente en Europa para pacientes con ES y menos claras para pacientes con LES, quizás deban invertirse en poblaciones asiáticas a la vista de los resultados del trabajo que comentamos.

# NEFROLOGÍA



Ana Ávila Bernabeu

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

## ECULIZUMAB EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDICO CATASTRÓFICO

Strakhan M et al. Case RepHematol. 2014. Oct 15. Published online

El síndrome antifosfolípido catastrófico (CAPS) es una condición rara pero potencialmente letal, caracterizada por trombosis vascular difusa por microangiopatía trombótica que lleva a fallo de múltiples órganos en un corto periodo de tiempo, en presencia de Ac antifosfolípidicos positivos. Se observa en 1% de los casos de síndrome antifosfolípido. Los anticuerpos relacionados más frecuentemente con CAPS son anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina.

En este artículo se describe un caso clínico de una paciente con CAPS, manifestado por alteraciones neurológicas (cefalea, visión borrosa y en último lugar deterioro del nivel de conciencia), con presencia de hipodensidades múltiples en sustancia blanca subcortical de lóbulos frontal y temporales en TC craneal, HTA, insuficiencia renal aguda, in-

farto agudo de miocardio sin elevación de ST, trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática. El anticoagulante lúpico fue positivo. Se realizó una biopsia renal que mostró microangiopatía trombótica aguda y crónica. Requirió inicio de hemodiálisis por fallo renal persistente. Se inició también tratamiento con recambio plasmático, sin respuesta. El tratamiento anticoagulante hubo de demorarse por conversión hemorrágica de los infartos isquémicos. Se inició tratamiento con esteroides a dosis altas. Pese a ello no se observó mejoría. En este escenario se decidió inicio de tratamiento con eculizumab, no pudiendo introducir anticoagulación hasta varios meses más tarde por diversos motivos. A los 5 meses de iniciado el tratamiento se realizó una RM cerebral que no mostró nuevas lesiones. La paciente mejoró progresivamente durante el tratamiento a todos los niveles, recuperando visión, la capacidad de deambular, desaparición de los signos de microangiopatía trombótica y mejoría de Cr hasta 1,6 mg/dl, pudiendo retirar la diálisis. Estos

cambios se observaron antes de iniciar la anticoagulación.

En el artículo se comentan las características del CAPS (epidemiología, clínica, hallazgos de laboratorio, criterios diagnósticos... Se revisan también los tratamientos habituales para el mismo: anticoagulación, plasmaféresis, inmunosupresión (miconofenolato, ciclofosfamida, rituximab). Por último se justifica la utilización de eculizumab desde el punto de vista patogénico en el CAPS. Eculizumab es un Ac monoclonal dirigido frente a C5. Se sospecha que una activación incontrolada del complemento es un factor fundamental para que los Ac aPL induzcan daño tisular. Se muestra el efecto del bloqueo terminal del complemento (C3, C5) en modelos de ratón con CAPS (previniendo pérdidas fetales, daño tisular y los efectos deletéreos de Ac aPL). Se revisan también los pocos casos descritos en la literatura de CAPS tratados con eculizumab.

### Comentarios

Aunque no es habitual comentar en los cuadernos casos clínicos, el inte-

rés de éste radica en la utilización de epara el tratamiento de CAPS. En un número previo de cuadernos se hace referencia al mismo. Eculizumab es un anticuerpo monoclonal que evita la escisión de C5, evitando así el daño tisular mediado por C. Está autorizado para tratamiento de hemoglobinuria paroxística nocturna y síndrome hemolítico urémico atípico.

Pero dada la implicación de la vía del complemento en múltiples patologías, este tratamiento probablemente tenga un papel beneficioso en enfermedades autoinmunes refractarias a otros tratamientos. Es probable que sus indicaciones vayan aumentando con el tiempo, por lo que es fundamental estar familiarizado con su mecanismo de

acción y los riesgos de su utilización. No obstante hemos de ser cautos, ya que el altísimo coste del tratamiento hace que no sea fácil extender su uso por el momento, además de no existir estudios comparativos con otros tratamientos ya establecidos y, en caso de utilizarse no está clara la duración del tratamiento a seguir.

# ENFERMEDAD DE BEHÇET



Ana Celia Barnosi Marín

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Torrecárdenas. Almería.

## DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE NEURO-BEHÇET: RECOMENDACIONES INTERNACIONALES DE CONSENSO

Seema Kalra • Alan Silman • Gulsen Akman-Demir. J Neurol (2014) 261:1662–1676

Estas son unas recomendaciones consensuadas por expertos internacionales siguiendo la metodología Delphi, para el diagnóstico y tratamiento del neuro-Behçet (NB), difíciles de resumir en pocas líneas, por lo que invito a la lectura del artículo completo a aquellos interesados.

En primer lugar escogen como denominación el término “enfermedad de neuro-Behçet” (ENB)

Para hacer un diagnóstico **definitivo-ENB** el paciente debe:

- 1) Cumplir los Criterios del Grupo de Estudio Internacional (ISG) de 1990 o cualquier otro criterio actualmente aceptado.
- 2) Tener un síndrome neurológico reconocido de ENB, apoyado por técnicas de imagen, como la RMN cerebral, y alteraciones en el LCR.
- 3) Haber excluido cualquier otra posibilidad diagnóstica.

Para el diagnóstico de un **probable-ENB** el paciente debe tener:

- Un síndrome neurológico definido de NB sin cumplir los criterios clasificatorios del ISG.
- Un síndrome neurológico no característico de ENB, en el contexto clínico de criterios clasificatorios de Behçet según el ISG.

La clasificación consensuada de ENB comprende la afección del SNC dividida en:

- Forma parenquimatosa, que según su localización puede ser multifocal o difusa, en el tallo cerebral, medula espinal, cerebral, asintomática, neuropatía óptica.
- Forma no parenquimatosa: trombosis cerebral, aneurismas intracraneales, aneurismas/disección extracraneal, y síndrome meníngeo agudo.
- La tercera forma, más rara, es la que afecta al nervio periférico y al músculo.
- La cuarta forma son las mixtas (parenquimatosas y no parenquimatosas).

Las características claves de la forma parenquimatosa son el comienzo agudo o subagudo de un síndrome de tronco cerebral con o sin otras carac-

terísticas: cerebrales, hemisféricas, medulares, piramidalismo, cambios en el comportamiento, cefalea, oftalmoplegia y alteraciones esfinterianas.

Los expertos recomiendan que la ENB forme parte del diagnóstico diferencial de la esclerosis múltiple, ACV que afecten a pacientes jóvenes, hipertensión intracraneana, meningoencefalitis y mielitis.

En el proceso diagnóstico la prueba oro es la RMN cerebral. Además, se aconseja analizar el LCR, caracterizado por la pleocitosis y/o aumento leve de proteínas, y elevación de IL6. La elevación de estos tres componentes en el LCR se ha asociado con actividad de la enfermedad, aunque la normalidad en el LCR no excluye la enfermedad. Los parámetros inflamatorios agudos sistémicos no son marcadores específicos de inflamación en la ENB. Como siempre, el test de patergia y el HLA B51, ayudan en el proceso diagnóstico y la biopsia cerebral no se recomienda como parte obligada del proceso diagnóstico. La realización de pruebas neurofisiológicas solo se recomiendan en caso de afección de nervio periférico y del nervio óptico.

En cuanto a las recomendaciones del tratamiento, no existe evidencia de nivel I y las realizan en función de datos observacionales. Para la forma parenquimatosa aguda/subaguda, corticoides intravenosos durante 3-10 días (no lo especifican claramente) seguido de corticoides orales más de 6 meses. Los tratamientos modificadores de enfermedad (TME) en caso de recaída y en función de varias circunstancias. La azatioprina es el recomendado en primera línea, también se incluyen micofenolato, metotrexate, y ciclofosfamida. Los fármacos biológicos, anti-TNF, o interferón- $\alpha$  recomiendan utilizarlos en caso de fracaso o intolerancia del tratamiento de primera línea o cuando la enfermedad muestra un curso recurrente o muy agresivo. Se recomienda mucho cuidado con la ciclosporina por su potencial asociación con el NB. Para la trombosis venosa central (TVC) no hay un consenso mayoritario en la utilización o no de tratamiento anticoagulante, en el caso que se indique recomiendan primero excluir la existencia de un aneurisma en otra localización. Apoyan la utilización de corticoides por un periodo de tiempo limitado en las formas agudas/subagudas. Los TME solo en los supuestos de episodios anteriores de TVC, enfermedad sistémica activa o coexistencia con enfermedad parenquimatosa.

Las características definidas de mal pronóstico son: la afección que incluye el tallo cerebral, la mielopatía, recaídas frecuentes, progresión precoz de la enfermedad, y la presencia de pleocitosis en el LCR. Recomiendan TME cuando existe uno o más factores de mal pronóstico.

Otras recomendaciones: Las cefaleas son frecuentes en los pacientes con EB y solo debe ser causa de un estudio especial cuando haya cambios en el patrón habitual, sean progresivas, refractarias o persistentes o vayan asociadas a focalidad neurológica. En los pacientes con ENB asintomática, detectada por pruebas neurológicas, no se recomienda tratamiento. Para medir la discapacidad en la ENB la escala recomendada es la de Rankin hasta que se validen escalas específicas de ENB.

## BIOLÓGICOS, COLCHICINA, CORTICOIDES, INMUNOSUPRESORES E INTERFERÓN-ALFA EN EL NEURO-BEHÇET

Francesca Nava, Francesca Ghilotti, Lorenzo Maggi, et. al. The Cochrane Library 2014, Issue 12

Basándose en que el neuro-Behçet (NB) es una enfermedad complicada, que puede llegar a ser grave y causar una gran discapacidad, estos autores realizan una revisión sobre su tratamiento con el objetivo de valorar beneficios y perjuicios de los tratamientos disponibles, incluyendo biológicos, colchicina, corticoides, inmunosupresores e interferón alfa.

Para ello, realizan una amplísima búsqueda en bases de datos hasta el 30 de septiembre de 2014 y seleccionan ensayos clínicos controlados aleatorizados, ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes prospectivas y retrospectivas para la valoración de tratamientos efectivos, y para la valoración de daños causados por estos tratamientos recogen datos de los estudios de extensión, estudios caso control, registros, series de casos y artículos de caso clínico. La metodología de la revisión la hacen según el procedimiento estándar por la Cochrane Collaboration, intentando realizar un metaanálisis y presentando los principales resultados de la revisión en una tabla de resumen de resultados utilizando el sistema GRADE de clasificación de evidencia.

Los resultados que obtienen de la selección inicial de 7270 referencias, evaluadas en texto completo 745 y 11 artículos completos escogidos para valorar la elegibilidad, es que no encuentran ningún ensayo clínico aleatorizado, ni controlado, ni tampoco estudios de cohortes controlados sobre el beneficio de un tratamiento para el neuro-Behçet que cumplieran los criterios de inclusión de los revisores. Sólo encontraron un estudio de cohorte potencialmente elegible pero con información incompleta sobre las características de los pacientes. Por lo que ningún estudio fue

incluido en la presente revisión. Concluyendo que no existe evidencia que apoye ni refute el beneficio de los tratamientos, antes indicados, utilizados en el NB.

### Comentarios

Una vez más se manifiesta la falta de evidencia de calidad en los artículos publicados sobre tratamiento en la enfermedad de Behçet (EB). Esta vez los dos artículos revisados expresan la falta de información basada en la evidencia a través de ensayos clínicos para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad neuro-Behçet (ENB), recurriendo al desarrollo de recomendaciones consensuadas por expertos en la ENB, apoyadas por series de casos e informes de casos clínicos y cohortes retrospectivas para intentar conseguir mejorar la calidad de la atención.

La búsqueda y lectura de estos artículos ha sido el intento de encontrar respuestas para mis pacientes con ENB. Al final de la lectura de los dos artículos he conseguido tener la misma incertidumbre que antes sobre el tratamiento del neuro-Behçet pero eso sí, más consciente de la falta de información válida y fiable para poder tratar con tranquilidad a mis pacientes con neuro-Behçet parenquimatosa y vascular.

## MICROBIOMA Y SÍNDROME DE BEHÇETS

Clarissa Consolandi, Silvia Turrone, Giacomo Emmi. *AutoimmunRev* (2014), [http:// dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.11.009](http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.11.009)

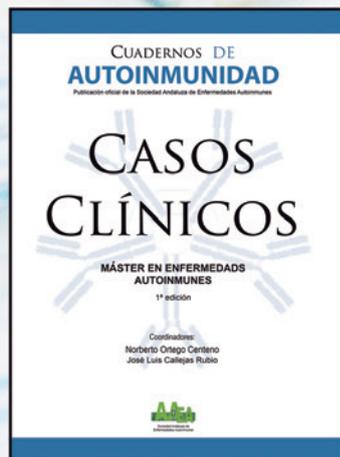
Este es un artículo en el que los autores nos ilustran con su trabajo, de cómo los pacientes con enfermedad de Behçet tienen una alteración del ecosistema microbótico intestinal, caracterizado por una baja biodiversidad, con menor cantidad de flora microbótica del género *roseburia* y subdo-ligranulum y una disminución en la producción de butirato, lo que conlleva a una reducida respuesta de las células T reguladoras y a una patológica activación de la respuesta inmune T efectora.

Próximos eventos:



Curso de residentes. Málaga, noviembre de 2015.

VIII Congreso de la AADEA. Sevilla, febrero de 2016.



“CASOS CLÍNICOS”: el libro de la 1ª edición del Máster en Enfermedades Autoinmunes, editado por la AADEA.

Norberto Ortega Centeno  
José Luis Callejas Rubio

Precio: 26€ (IVA incluido)  
Contacto en: [congresos@gestiondeviajes.com](mailto:congresos@gestiondeviajes.com)

Con la colaboración de:



abbvie

AMGEN



Asociación Andaluza de  
Enfermedades Autoinmunes