

# CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Autoinmunes



## REVISIONES

**Dieta y Autoinmunidad.**

**Diagnóstico y tratamiento de la Vasculitis asociadas a ANCA.**

## Presentación

Vigesicuartonúmero de la revista "Cuadernos de Autoinmunidad".

## Literatura Comentada

Lupus Eritematoso Sistémico. Artritis Reumatoide. Esclerodermia. Síndrome Antifosfolípido. Vasculitis. Oftalmología. Síndrome de Sjögren. Miopatías Inflamatorias. Inmunología. Hipertensión pulmonar. Nefrología. Dermatología. Enfermedad de Behçet. Sarcoidosis. Genética. Pediatría.

**3 Presentación**  
Norberto Ortego Centeno

**REVISIÓN:**

**4 Dieta y Autoinmunidad**  
Gabriela Pocovi Gerardino  
Blanca Rueda Medina

**12 Diagnóstico y tratamiento de la Vasculitis asociada a ANCA**  
Carlos Romero Gómez  
Josefa Aguilar García  
Rafael Cotos Canca

**LITERATURA COMENTADA:**

**19 Artritis Reumatoide**  
Manuel Tenorio Martín

**21 Lupus Eritematoso Sistémico**  
María del Mar Ayala Gutiérrez  
Enrique de Ramón Garrido  
Adoración Martín Gómez

**24 Esclerodermia**  
Norberto Ortego Centeno  
Raquel Ríos Fernández

**26 Síndrome Antifosfolipídico**  
José Luis Rodríguez García

**29 Vasculitis**  
José Luis Callejas Rubio  
Manuela Moreno Higuera

**32 Síndrome de Sjögren**  
José Antonio Vargas Hitos  
Mónica Zamora Pasadas  
Nuria Navarrete Navarrete  
José Mario Sabio Sánchez

**34 Sarcoidosis**  
María Jesús Castillo Palma  
Francisco Javier García Hernández  
Rocío González León  
Julio Sánchez Román

**36 Miopatías Inflammatorias**  
María Jesús Castillo Palma  
Francisco Javier García Hernández  
Rocío González León  
Julio Sánchez Román

**39 Oftalmología**  
Encarnación Jiménez Rodríguez  
Paloma Rivera de Zea

**40 Pediatría**  
Marisol Camacho Lovillo  
María José Lirola Cruz

**42 Hipertensión Pulmonar**  
María Jesús Castillo Palma  
Francisco Javier García Hernández  
Rocío González León  
Julio Sánchez Román

**44 Inmunología**  
Francisco Javier Muñoz Vico

**46 Dermatología**  
Ricardo Ruiz Villaverde  
Daniel Sánchez Cano

**47 Nefrología**  
Ana Ávila Bernabeu

**47 Enfermedad de Behçet**  
Ana Celia Barnosi Marín

**47 Genética**  
Javier Martín Ibañez  
Ana María Márquez Ortiz

**Cuadernos de Autoinmunidad**

Año 10, Volumen 3  
Diciembre de 2017

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



Diseño de portada y maquetación:  
Miguel Ángel Molina  
Tlf: +44 7522134539  
Email: 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

Coordinador: Norberto Ortego Centeno

Colaboradores: Josefa Aguilar García, Ana Ávila Bernabeu, María del Mar Ayala Gutiérrez, Ana Celia Barnosi Marín, José Luis Callejas Rubio, Marisol Camacho Lovillo, María Jesús Castillo Palma, Rafael Cotos Canca, Enrique de Ramón Garrido, Francisco Javier García Hernández, Rocío González León, Encarnación Jiménez Rodríguez, María José Lirola Cruz, Javier Martín Ibañez, Manuela Moreno Higuera, Francisco Javier Muñoz Vico, Nuria Navarrete Navarrete, Norberto Ortego Centeno, Gabriela Pocovi Gerardino, Raquel Ríos Fernández, Paloma Rivera de Zea, José Luis Rodríguez García, Carlos Romero Gómez, Blanca Rueda Medina, Ricardo Ruiz Villaverde, José Mario Sabio Sánchez, Daniel Sánchez Cano, Julio Sánchez Román, José Antonio Vargas Hitos y Mónica Zamora Pasadas.

# CUADERNOS DE **AUTOINMUNIDAD**

## VIGESIMOCUARTO NÚMERO

Queridos amigos,,

Terminamos un año más con un nuevo número de Cuadernos. Los artículos de fondo incluidos son de una gran calidad: el primero dedicado a actualizar las vasculitis asociadas a ANCA, por parte del grupo del Hospital Costa del Sol (Carlos Romero Gómez, Josefa Aguilar García y Rafael Cotos Canca) y el segundo a un tema novedoso como es la participación de la dieta mediterránea en la patología autoinmune, escrito por Blanca Rueda Medina, del Departamento de Enfermería, de la Facultad de Ciencias de la Salud de Granada y Gabriela Pocovi Gerardino, del Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada. Contamos, además, con los comentarios habituales de la bibliografía reciente, a la que se incorpora Adoración Martín Gómez. Esperamos que el contenido sea de vuestro agrado.

Por otra parte nos gustaría llamar la atención sobre y nuestra presencia en las redes sociales (Facebook y Twiter), a las que podéis acceder desde nuestra nueva página web (AADEA.es).

Esperemos que el año que comienza sea fructífero para nuestra Asociación.

Un fuerte abrazo



Norberto Ortego Centeno  
Coordinador de "Cuadernos de Autoinmunidad"



Gabrela Pocovi Gerardino<sup>1</sup>

Blanca Rueda Medina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Biosanitario, Granada.

<sup>2</sup>Departamento de Enfermería, facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada.

## DIETA Y AUTOINMUNIDAD

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes se caracterizan por tener una etiología compleja, siendo necesaria la interacción entre determinados factores genéticos, hormonales y ambientales para que se desencadenen los mecanismos patogénicos que conducen a la enfermedad. Estudios de concordancia y agregación en familias han demostrado que los factores genéticos juegan un papel fundamental en el desarrollo de autoinmunidad<sup>1</sup>. En las últimas décadas se ha producido un gran avance en la caracterización de los factores genéticos implicados en la susceptibilidad a diferentes enfermedades autoinmunes<sup>2</sup>.

En relación a los factores ambientales, tradicionalmente se han relacionado con autoinmunidad infecciones virales, exposición a metales pesados y hábitos tóxicos como el tabaco entre otros. Recientemente, el análisis de la incidencia/prevalencia de las enfermedades autoinmunes está revelando datos que sugiere que los hábitos dietéticos podrían estar influyendo de forma considerable en el desarrollo de estas patologías<sup>3</sup>. En primer lugar, la incidencia de enfermedades autoinmunes está aumentando de forma significativa en los últimos años a medida que los hábitos dietéticos tradicionales se han ido cambiando por patrones más industrializados<sup>4</sup>. Además, muchas enfermedades autoinmunes presentan una prevalencia mayor en países alejados del Ecuador con mayores ingresos económicos y con un estilo de vida sedentario caracterizado por la ingesta de dietas elevadas en calorías y ácidos grasos saturados, junto con una baja exposición a la luz solar<sup>3, 5</sup>. Por otra parte, está ampliamente demostrado que la alimentación influye de forma significativa en el riesgo de desarrollar otras enfermedades crónicas como el cáncer, la enfermedad cardiovascular o la hipertensión<sup>6, 9</sup>. Así, la hipótesis de que los hábitos alimentarios podrían condicionar el desarrollo y evolución de enfermedades autoinmunes cobra cada vez más importancia. En esta revisión se analizará la capacidad de ciertos alimentos y nutrientes para modular la respuesta inflamatoria y su influencia en el desarrollo de enfermedades autoinmunes (Figura 1).

### INFLUENCIA DE LA DIETA EN LA FLORA INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON AUTOINMUNIDAD

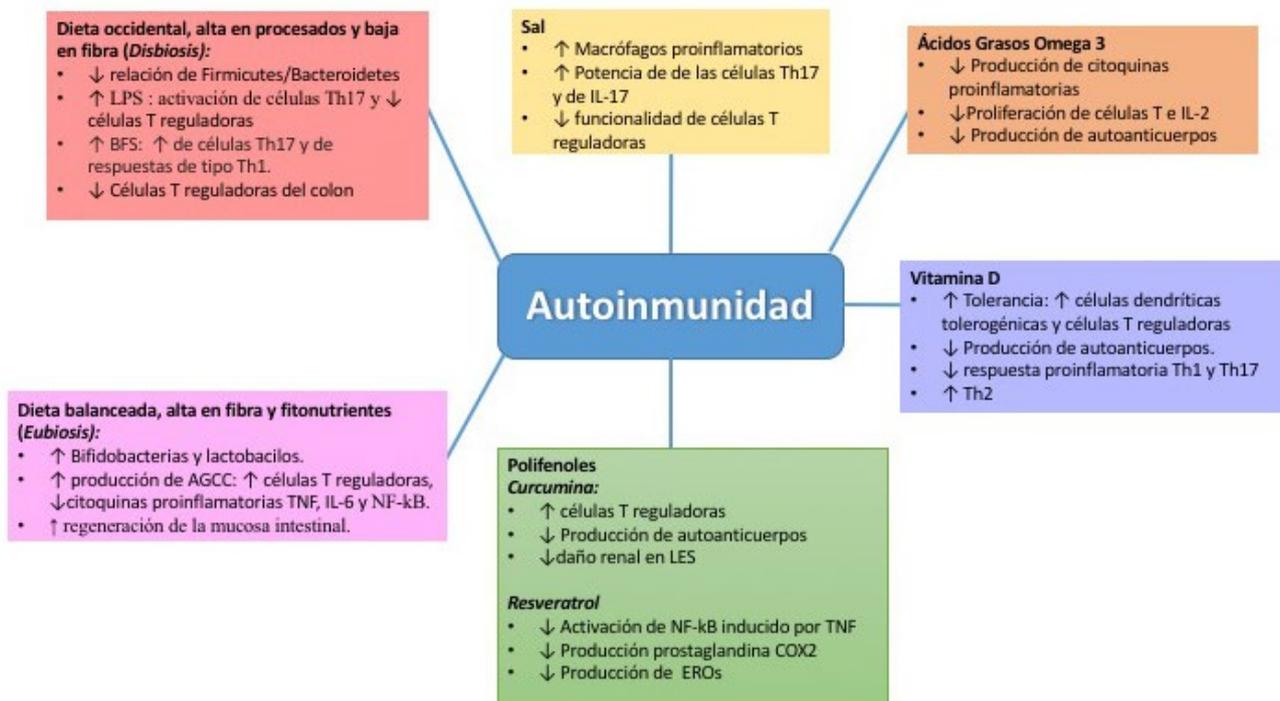
#### Disbiosis y Eubiosis

El organismo humano alberga en su interior una comunidad compleja de microorganismos, principalmente en el tracto gastrointestinal donde pueden existir hasta 10<sup>12</sup> células por gramo de tejido<sup>10</sup> formando la microbiota intestinal. Tanto la carga genética como los hábitos dietéticos y otros factores ambientales son capaces de afectar la composición y la funcionalidad de la microbiota y a su vez ésta tiene un impacto directo a nivel periférico siendo capaz de modular tanto el sistema inmunológico (innato y adaptativo) como las respuestas metabólicas e inflamatorias del organismo<sup>11</sup>.

En un individuo sano, existe una relación de mutualismo y simbiosis entre los microorganismos que forman parte de la microbiota intestinal y el resto que podríamos denominar “eubiosis”. En este contexto, la microbiota apoya el correcto funcionamiento de las funciones metabólicas e inmunológicas, permite la absorción y síntesis de vitaminas y protege contra la entrada y crecimiento de enteropatógenos<sup>12</sup>. Cuando este equilibrio se ve afectado, disminuyendo la biodiversidad de microorganismos y aumentando el crecimiento anormal de bacterias patógenas hablamos de “disbiosis”. La diversidad de la microbiota intestinal es transferida en gran parte por la madre durante la gestación y el parto, y se ve modificada negativa o positivamente a lo largo de la vida por factores como la alimentación, el uso de antibióticos, el estrés y otros factores ambientales<sup>11</sup>. La disbiosis no sólo genera alteraciones del sistema inmunológico ligado a las mucosas sino también a nivel sistémico, aumentando el riesgo de enfermedades inflamatorias, autoinmunes, metabólicas y degenerativas (Figura 2)<sup>13</sup>.

El microbioma está implicado en una gran variedad de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES),

**Figura 1. Factores dietéticos y su relación con la autoinmunidad.** La ingesta de polifenoles, ácidos grasos omega 3 y niveles adecuados de vitamina D reducen la actividad linfocítica, la producción de autoanticuerpos y la producción de citoquinas, inhibiendo los procesos autoinmunes. El consumo de sal se asocia a un aumento del riesgo de autoinmunidad e inflamación. La flora intestinal puede aumentar o disminuir el riesgo de autoinmunidad en estados de disbiosis (desequilibrio) o eubiosis (equilibrio) respectivamente. La disbiosis surge producto de una dieta ultraprocesada, tipo occidental, rica en productos animales y baja en fibra mientras que el consumo de dietas ricas en fibras vegetales, prebióticos y fitonutrientes favorecen la eubiosis.



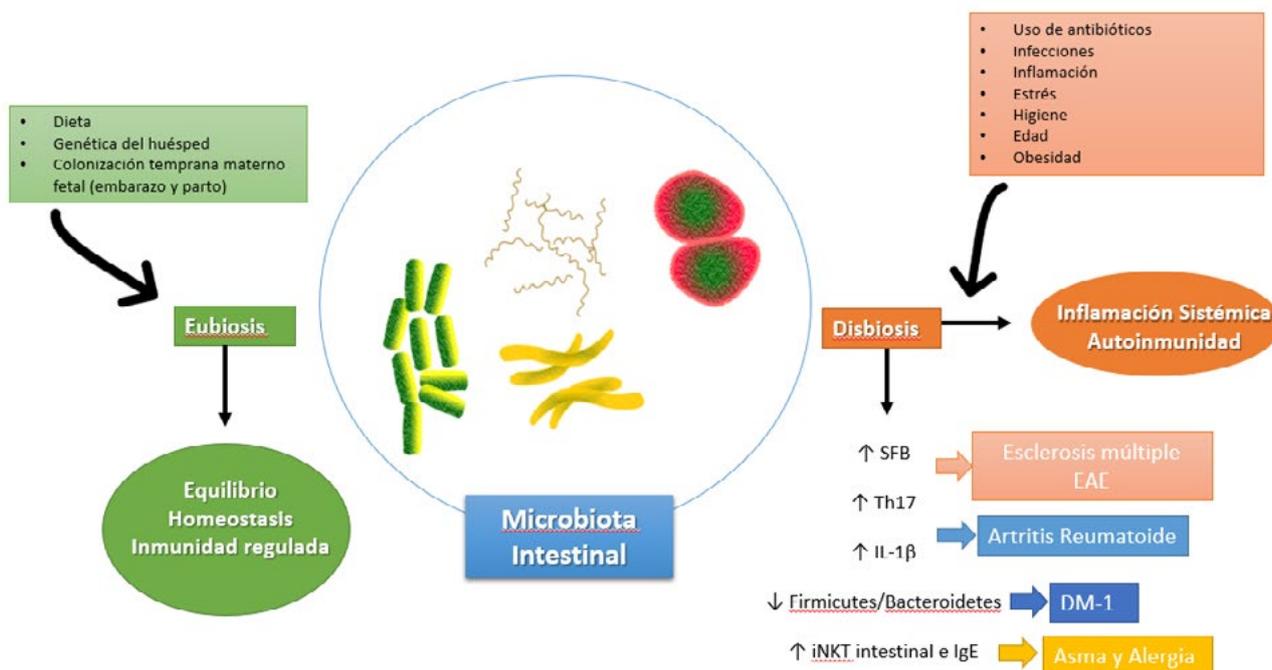
NF-κB, factor nuclear kappa B; TNF, factor de necrosis tumoral; EROs, especies reactivas de oxígeno; COX2, ciclooxigenasa 2; AGCC, ácidos grasos de cadena corta; LPS, lipopolisacárido bacteriano; BFS, bacterias filamentosas segmentadas.

la esclerosis múltiple (EM), la diabetes tipo 1 (DT1) o la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) relacionándose ciertos tipos de bacterias y comunidades de microbios con cada patología en concreto<sup>12, 14-17</sup>. Por ejemplo, en la EM y la encefalitis autoinmune, la colonización intestinal de bacterias filamentosas segmentadas (SFB) activa las células Th17 que pueden migrar a la periferia, generando alteraciones a nivel sistémico y en el SNC y producir autoantígenos específicos<sup>18</sup>. Sin embargo, en un estado de eubiosis, las bacterias comensales beneficiosas atenuarían este estado proinflamatorio activando las células T reguladoras (Treg)<sup>19</sup>. De forma parecida, en la AR, la disbiosis genera la activación de la interleukina1β (IL-1β) y la inducción de células Th17<sup>20</sup>. En el caso de la DT1, una relación Firmicutes/Bacteroidetes disminuida se encuentra asociada a un riesgo aumentado de diabetes tipo 1<sup>16</sup>, (Figura 2).

## Dieta y alteración de la flora intestinal

Experimentos con ratones de distintas especies y carga genética revelan que una dieta alta en grasa y azúcares, alternada con una dieta baja en grasa y alta en fibra, causa alteraciones reproducibles en la microbiota intestinal independientemente de sus diferencias genotípicas<sup>21</sup>. Esto muestra el gran impacto de la dieta sobre la microbiota, que trasciende más allá de la predisposición y susceptibilidad genética de una especie, tanto que se postula que las alteraciones en la microbiota podrían representar el mecanismo común subyacente en los procesos autoinmunes<sup>11, 12, 22</sup>. De hecho el efecto inmunomodulador de algunos componentes dietéticos como los ácidos grasos omega 3, la cúrcuma, la capsaicina y el resveratrol sobre las enfermedades autoinmunes, podría ser explicado en gran parte por sus efectos a nivel de la microbiota intestinal<sup>22</sup>.

**Figura 2. Composición de la microbiota y su relación con las enfermedades autoinmunes sistémica.** La dieta y otros factores ambientales modulan la composición de la microbiota intestinal positiva (eubiosis) o negativamente (disbiosis). En este último existe un aumento de la inflamación y del riesgo de autoinmunidad sistémica.



BFS, bacterias filamentosas segmentadas; Th17, linfocitos Th 17; IL-1 $\beta$ , interleuquina 1 beta; iNKT, células asesinas naturales invariantes; IgE, inmunoglobulina E; EAE, encefalitis autoinmune; DT1, diabetes mellitus tipo 1.

El modelo de dieta occidental, caracterizado por una elevada ingesta de alimentos procesados, grasa saturada y productos animales al mismo tiempo que baja en fibra, se ha asociado con efectos negativos en la salud intestinal<sup>12, 23-25</sup>. Este efecto se relaciona con una disminución en la producción de metabolitos resultantes de la fermentación microbiana, particularmente de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) debido al bajo contenido de fibra prebiótica en la dieta que daría lugar a una mala funcionalidad de la barrera mucosa y un desarrollo inadecuado de las células T reguladoras del colon, favoreciendo un estado proinflamatorio<sup>23, 24</sup>. El efecto beneficioso de los AGCC podría estar mediado por varias vías<sup>23</sup>. Además de actuar por exclusión competitiva limitando el acceso de bacterias patógenas al epitelio intestinal, promueven la secreción de moco a nivel intestinal. Adicionalmente, activan la secreción de inmunoglobulina A por las células B, la cual ejerce una acción antiinflamatoria local. Los AGCC promueven también la reparación tisular, de vital importancia considerando que el tracto gastrointestinal es vulnerable a la formación de úlceras, lesiones y al daño inducido por parásitos. Otro de los efectos de los AGCC, particularmente del butirato, es que influye directa y positivamente en el número y funcionalidad de células T reguladoras. La integridad

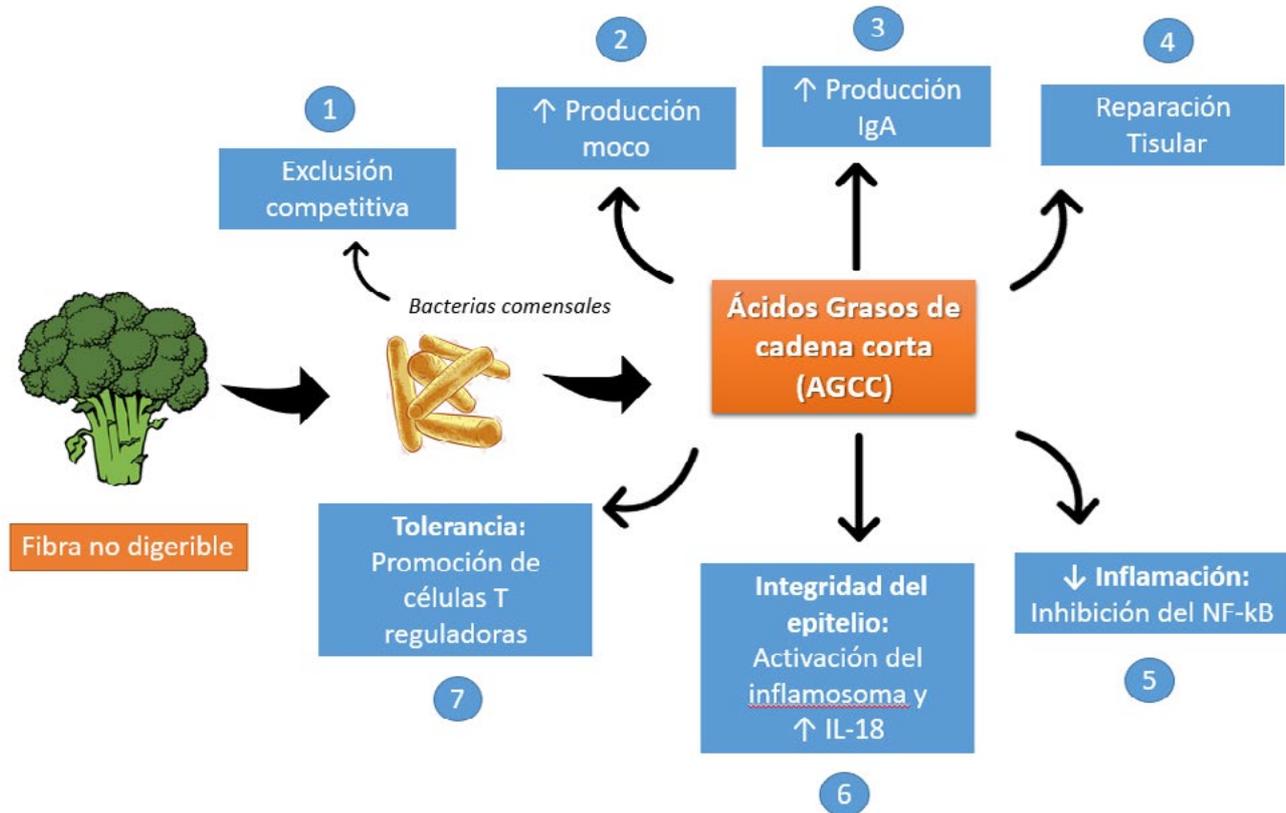
del epitelio también se ve influenciada por los AGCC a través de mecanismos que involucran al inflamósoma y a la producción de interleuquina-18. Por último, los AGCC poseen también la capacidad de inhibir NF- $\kappa$ B, reduciendo la expresión de proteínas de adhesión celular y de moléculas de adhesión intracelular, así como la producción de quimiocinas y citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF), la IL-6 y el interferón- $\gamma$ <sup>23</sup> (Figura 3).

Otro de los factores dietéticos estudiado por sus amplios beneficios a desde el punto de vista inmunológico es la restricción calórica, que se asocia con cambios a nivel del epitelio y de la composición de la microbiota intestinal<sup>26</sup>.

## VITAMINA D

La vitamina D o colecalciferol es una prohormona liposoluble que puede obtenerse en la dieta a partir de alimentos de origen animal (pescados, lácteos enteros y huevos) pero cuyo aporte principal procede de la síntesis endógena en la piel. A partir del 7-dehidrocolesterol y en respuesta a la radiación ultravioleta de la luz solar se

**Figura 3. Fibra dietética, AGCC y homeostasis intestinal.** Las principales acciones de los AGCC sobre la microbiota intestinal pueden resumirse en: 1) “Exclusión competitiva”. 2) Aumento de producción de moco por parte de las células epiteliales intestinales. 3) Secreción de IgA por parte de las células B. 4) Reparación del tejido y de la mucosa intestinal. 5) Inducción de células T reguladoras. 6) Protección de la integridad del epitelio a través de la activación del inflamosoma y la producción de IL-18. 7) Efecto antiinflamatorio: inhibición del NF-κB. Imagen adaptada de Thorburn AN, Macia L, Mackay CR. Diet, metabolites, and western-lifestyle inflammatory diseases.



IL-18, interleuquina 18; NF-κB, factor nuclear kappa B; IgA, inmunoglobulina A.

sintetiza también el colecalfierol. Mediante la acción de enzimas hidrolasas la vitamina D es transformada primero en 25(OH)D o calciferol y luego en 1,25(OH)D o calcitriol, considerado el metabolito biológicamente activo de esta vitamina. El calcitriol se une al receptor de la vitamina D (VDR) presente en el núcleo de una gran diversidad de tipos celulares regulando la transcripción de genes implicados en el metabolismo del calcio, crecimiento celular, proliferación o apoptosis<sup>27, 28</sup>.

Entre las células que expresan receptores VDR se encuentran las del sistema inmunitario, por lo tanto, entre las muchas funciones que regula la vitamina D está la activación o inhibición de la respuesta inmune innata y adaptativa. En consecuencia, son numerosos los estudios centrados en investigar la influencia de la vitamina D en la incidencia y gravedad de enfermedades autoinmunes.

En estudios epidemiológicos se ha demostrado que en varias enfermedades autoinmunes sistémicas y órgano específicas los pacientes tienen niveles más

bajos de calciferol que individuos sanos. Incluso existe evidencia de que los niveles bajos de vitamina D se asocian con manifestaciones clínicas específicas o con la actividad de la enfermedad (Tabla 1)<sup>29</sup>. Otra línea de evidencia apunta hacia la influencia de la baja exposición solar, que daría lugar a una menor síntesis de vitamina D en la piel, en el aumento de la incidencia de autoinmunidad en las últimas décadas. Ciertas enfermedades autoinmunes como AR, EM, DT1, EII o LES, son más prevalentes en latitudes donde la exposición solar es menor<sup>3, 30</sup>.

Más allá de los estudios epidemiológicos, se ha demostrado que la vitamina D es capaz de influir directamente en diferentes tipos celulares implicados en la regulación de la respuesta inmune. Es capaz de inducir tolerancia mediante la promoción de células dendríticas tolerogénicas o disminuir la proliferación y producción de anticuerpos por parte de las células B. Además, se ha observado que en linfocitos T es capaz de favorecer el cambio de un perfil de citoquinas Th1

**Tabla 1. Niveles de vitamina D en enfermedades autoinmunes sistémicas y órgano específicas.**

Enfermedad autoinmune	Bajos niveles de vitamina D vs. sujetos sanos	Correlación con manifestaciones clínicas o actividad
Lupus eritematoso sistémico	+	+
Síndrome antifosfolípido	+	+
Artritis reumatoide	+	+
Esclerosis sistémica	+	+
Síndrome de Sjögren	Niveles normales	+
Enfermedad del tejido conectivo no diferenciada	+	+/-
Enfermedad mixta del tejido conectivo	+	NR
Miopatía inflamatoria	Niveles normales	-
Esclerosis múltiple	+	+
Tiroiditis autoinmune	+	+
Enfermedad celiaca	Niveles normales	-
Diabetes mellitus	+	+
Enfermedad de Crohn	+	+
Cirrosis biliar primaria	+	+
Enfermedades autoinmunes de la piel	+	NR

NR: no reportado.

Adaptado de: Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45(2):256–66 (12)

(disminuye secreción de IL-12, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-17) a Th2 (favorece secreción de IL-4, IL-10 y TGF- $\beta$ ) mediante la inhibición de la vía Th17 y la activación de las células Treg, lo cual favorece la tolerancia<sup>31</sup>.

En base a estas evidencias, se ha planteado el uso terapéutico de vitamina D en pacientes con enfermedades autoinmunes. A pesar de que en modelos animales la suplementación con vitamina D tiene efectos beneficiosos, los ensayos clínicos controlados con pacientes no han ofrecido aún resultados concluyentes. En el caso de la EM o la AR la suplementación con vitamina D parece tener un efecto positivo, pero el bajo número de pacientes incluidos en los estudios llevados a cabo hasta el momento hace necesario confirmar estos hallazgos en grupos de pacientes más amplios. Los resultados de diversos ensayos clínicos en pacientes con LES y enfermedad de Crohn son más consistentes y muestran como la suplementación con vitamina D da lugar a una disminución de la actividad de la enfermedad y de los niveles de marcadores proinflamatorios<sup>31</sup>. Así, la suplementación con vitamina D podría ser una buena herramienta terapéutica en pacientes con enfermedades autoinmunes considerando su bajo coste y carencia de efectos secundarios importantes. Sin embargo, aún se necesitan ensayos clínicos aleatorizados potentes para establecer con claridad cuestiones como la dosis requerida, el umbral de vitamina D sérica que da lugar a la disminución de respuesta autoinmune o el protocolo de suplementación más adecuado.

## ÁCIDOS GRASOS

La influencia de los ácidos grasos en el sistema inmune es compleja. Dependiendo de su naturaleza pueden ejercer una función pro-inflamatoria o inmunomoduladora. Los ácidos grasos saturados y trans presentes en alimentos de origen animal y/o alimentos procesados se han relacionado con un aumento en los niveles de marcadores proinflamatorios y del riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes como AR o EEI. Por el contrario, los ácidos grasos insaturados parecen tener propiedades antiinflamatorias y se han relacionado con una disminución en el riesgo y gravedad de diversas enfermedades autoinmunes<sup>32</sup>.

Son de especial relevancia los hallazgos sobre los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (n-3). Estos ácidos grasos son esenciales y deben aportarse con la dieta encontrándose principalmente en fuentes de origen animal como los pescados grasos y algunos alimentos de origen vegetal (nueces, soja, avena). Experimentos in vitro han demostrado que los ácidos grasos omega 3 de origen animal son capaces de modular la respuesta inmune inhibiendo la secreción de citoquinas proinflamatorias, disminuyendo la secreción de especies reactivas de oxígeno (ROS), inhibiendo la proliferación de células T y la secreción de IL-12, así como disminuyendo la expresión de moléculas MHC de clase II y la presentación antigénica.

Por otra parte, estudios en modelos animales y ensayos clínicos de suplementación de ácidos grasos n-3 han mostrado sus efectos beneficiosos en varias enfermedades autoinmunes. En el caso de la AR, la mayoría de ensayos clínicos han evidenciado la capacidad anti-inflamatoria de la suplementación con n-3 con efectos como reducción del número de articulaciones inflamadas y del dolor articular o disminución en la ingesta de fármacos anti-inflamatorios<sup>33</sup>. Por otra parte, se ha demostrado que los ácidos grasos omega 3 previenen el desarrollo del LES y mejoran la supervivencia en modelos murinos mediante la reducción de citoquinas proinflamatorias. En cuanto a los ensayos clínicos, aún existen resultados contradictorios sobre el efecto de los n-3 en pacientes con LES, probablemente debido a la variabilidad en el tamaño poblacional y protocolos usados, pero es importante destacar que en algunos estudios se han observado efectos beneficiosos o una mejora en la actividad de la enfermedad<sup>34</sup>.

Recientemente también se ha demostrado que los ácidos grasos contenidos en el aceite de oliva virgen extra (AOVE), principalmente el ácido oleico, pueden modular la respuesta inmune. En ensayos clínicos en voluntarios sanos que han seguido un patrón de "Dieta Mediterránea" rica en AOVE se ha demostrado cómo se produce una disminución en los niveles séricos de citoquinas proinflamatorias (IL-18, IL-17 o IL-6 entre otras) y en la expresión de genes de moléculas proinflamatorias como la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). En base a estas evidencias, se ha hipotetizado que el AOVE y/o sus compuestos bioactivos podrían tener un efecto beneficioso en enfermedades autoinmunes. En esta línea, estudios recientes con dietas enriquecidas en AOVE en modelos animales de AR, EII o LES han demostrado efectos beneficiosos como la reducción en el perfil de citoquinas proinflamatorias y mejora en la progresión/gravedad de estas patologías<sup>35</sup>. A la espera de confirmar estos efectos en ensayos clínicos en pacientes, los posibles efectos terapéuticos de la suplementación con AOVE en autoinmunidad son esperanzadores.

## SAL

En los últimos años se ha comenzado a evidenciar cómo la sal, uno de los elementos más comunes en la dieta, es capaz de influir en la regulación del sistema inmune. En el año 2013 dos grupos de investigación diferentes demostraron cómo el exceso de sal induce la diferenciación de células T CD4+ a Th17 aumentando la expresión de genes como IL17, IL13R o CCL20. Además, demostraron en modelos animales de esclerosis múltiple y encefalitis autoinmune experimental que una ingesta elevada de sal agravaba la enfermedad<sup>36, 37</sup>.

El efecto de la sal en el sistema inmune no sólo se debe a su capacidad de inducir la diferenciación a Th17. Otros estudios muy recientes han demostrado cómo en presencia de concentraciones elevadas de sal se incrementa la producción de IFN- $\gamma$  por células Treg o se aumenta la producción de marcadores proinflamatorios asociados a macrófagos<sup>38, 39</sup>.

La relación entre la sal y las enfermedades autoinmunes sólo se ha podido comprobar en pacientes en dos estudios retrospectivos observacionales, en los que se ha establecido una correlación significativa entre ingesta elevada de sal y a incidencia de RA<sup>40, 41</sup>. Sin duda estos trabajos abren un área muy interesante de investigación en el futuro en la que se deberá comprobar mediante ensayos clínicos y estudios observacionales los efectos de la limitación de la ingesta de sal en pacientes con enfermedades autoinmunes

## POLIFENOLES

Presentes en alimentos de origen vegetal como legumbres, cereales, especias, frutas, cacao, vino o café, los polifenoles son compuestos con capacidad antiinflamatoria e inmunomoduladora. En los últimos años se ha comenzado a explorar el efecto de diferentes moléculas polifenólicas en enfermedades autoinmunes, principalmente la AR, el LES o la EEI.

Es el caso de la curcumina, compuesto bioactivo de la cúrcuma, que ha sido utilizada tradicionalmente como condimento en la cocina y a la que se le han atribuido desde tiempos ancestrales propiedades terapéuticas en la artritis, fiebre, trauma o psoriasis<sup>42</sup>. Sus efectos en autoinmunidad se han estudiado en modelos animales de nefritis lúpica, observándose que en los ratones alimentados con una dieta con curcumina se reducía sustancialmente la proteinuria, el daño glomerular y los niveles de anticuerpos anti-dsADN con respecto a los ratones que siguieron una dieta normal<sup>43</sup>. Así mismo, en modelos animales de EM y de miastenia gravis se han observado efectos beneficiosos tras la administración de cúrcuma<sup>44, 45</sup>. Estos efectos parecen estar relacionados con la actividad de las células Treg. Sólo existen dos ensayos clínicos que han evaluado la eficacia y seguridad de la curcumina en pacientes. En uno de ellos se evaluó su efecto en pacientes con AR observándose que en aquellos tratados únicamente con curcumina disminuyó la actividad de la enfermedad<sup>46</sup>. En otro se evaluó el efecto de la suplementación con cúrcuma en pacientes con nefritis lúpica. Después de tres meses, aquellos que recibieron cúrcuma presentaron un descenso en la proteinuria, presión arterial sistólica y la hematuria<sup>47</sup>.

Otro de los polifenoles más estudiados es el resveratrol, presente de forma natural en grandes cantidades en las uvas, el cacao y el chocolate amargo, el vino tinto y algunos frutos como las moras. Los meca-

nismos mediante los cuales el resveratrol influye en el sistema inmune son complejos. Entre sus efectos se ha observado el bloqueo de la activación de NF- $\kappa$ B inducida por TNF o la inhibición de síntesis de prostaglandinas y de especies reactivas de oxígeno en macrófagos<sup>48</sup>. Sus efectos beneficiosos en autoinmunidad se ha comprobado en DT1 y modelos animales de RA<sup>49, 50</sup>. Por otra parte, también se ha comprobado su capacidad para regular la flora intestinal y por lo tanto de influir en la regulación del sistema inmunitario.

## CONCLUSIÓN

Como acabamos de describir, se está avanzando en el conocimiento de los factores dietéticos que influyen per se o mediante la regulación de la flora intestinal en las enfermedades autoinmunes. Se abre así un nuevo escenario en el tratamiento y abordaje terapéutico de estas patologías en el que la modificación de hábitos alimentarios, la incorporación de nutrientes específicos, el uso de pre y probióticos, o la manipulación directa de la microbiota a través de trasplantes fecales podrían plantearse como nuevas estrategias terapéuticas en el manejo de pacientes con enfermedades autoinmunes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Generali E, Ceribelli A, Stazi MA, Selmi C. Lessons learned from twins in autoimmune and chronic inflammatory diseases. *J Autoimmun* [Internet]. 2017;83:51–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2017.04.005>
2. Marson A, Housley WJ, Hafler DA. Genetic basis of autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015;125(6):2234–41.
3. Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Defining and analyzing geoepidemiology and human autoimmunity. *J Autoimmun*. 2010;34(3).
4. Lerner A, Matthias T. Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease. Vol. 14, *Autoimmunity Reviews*. 2015. p. 479–89.
5. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Kostov B, Sisó-Almirall A, Bosch X, Buss D, et al. Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: Analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases. Vol. 14, *Autoimmunity Reviews*. 2015. p. 670–9.
6. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. Vol. 128, *American Journal of Medicine*. 2015. p. 229–38.
7. Jayalath VH, De Souza RJ, Ha V, Mirrahi A, Blanco-Mejia S, Di Buono M, et al. Sugar-sweetened beverage consumption and incident hypertension: A systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(4):914–21.
8. L.C. DG, M.C. F, R. F, K. L, D. M. Effects of tree nuts on blood lipids, lipoproteins, and blood pressure: Meta-analysis and dose-response of 61 trials. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2015;102:1347–56. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71819608>
9. Abnet CC, Corley DA, Freedman ND, Kamangar F. Diet and upper gastrointestinal malignancies. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1234–43.
10. Bäckhed F, Ley RER, Sonnenburg JJJ, Peterson DA, Gordon JJJ, Ley RER, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307(5717):1915–20.
11. Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol*. 2011;12(1):5–9.
12. Riccio P, Rossano R. Nutrition facts in multiple sclerosis. *ASN Neuro*. 2015;7(1):1–20.
13. Chassaing B, Gewirtz AT. Gut Microbiota, Low-grade Inflammation, and Metabolic Syndrome. *Toxicol Pathol*. 2014;42(1):49–53.
14. Scher JU, Abramson SB. The microbiome and rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;
15. Hevia A, Milani C, López P, Cuervo A, Arbolea S, Duranti S, et al. Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus. *MBio*. 2014;5(5).
16. Alkanani AK, Hara N, Gottlieb PA, Ir D, Robertson CE, Wagner BD, et al. Alterations in intestinal microbiota correlate with susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetes*. 2015;64(10):3510–20.
17. Larmonier CB, Shehab KW, Ghishan FK, Kiela PR. T Lymphocyte Dynamics in Inflammatory Bowel Diseases: Role of the Microbiome. *Biomed Res Int*. 2015;2015.
18. Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, L'cuyer E, Mulder I, Lan A, Bridonneau C, et al. The Key Role of Segmented Filamentous Bacteria in the Coordinated Maturation of Gut Helper T Cell Responses. *Immunity*. 2009;31(4):677–89.
19. Kamada N, Seo S-U, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(5):321–35.
20. Wu HJ, Ivanov II, Darce J, Hattori K, Shima T, Umesaki Y, et al. Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity*. 2010;32(6):815–27.
21. Carmody RN, Gerber GK, Luevano JM, Gatti DM, Somes L, Svenson KL, et al. Diet dominates host genotype in shaping the murine gut microbiota. *Cell Host Microbe*. 2015;17(1):72–84.
22. Dahan S, Segal Y, Shoenfeld Y. Dietary factors in rheumatic autoimmune diseases: a recipe for therapy? *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2017;13(6):348–58. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrrheum.2017.42>
23. Thorburn AN, Macia L, Mackay CR. Diet, metabolites, and “western-lifestyle” inflammatory diseases. *Immunity*. 2014 Jun;40(6):833–42.
24. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters

- the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559–63.
25. Devkota S, Wang Y, Musch MW, Leone V, Fehlner-Peach H, Nadimpalli A, et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in IL10<sup>-/-</sup> mice. *Nature*. 2012;
  26. Vieira SM, Pagovich OE, Kriegel MA. Diet, microbiota and autoimmune diseases. *Lupus*. 2014 May;23(6):518–26.
  27. Christakos S, Ajibade D, Dhawan P, Fechner A, Mady L. Vitamin D: Metabolism. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(1):1–11.
  28. Carmeliet G, Dermauw V, Bouillon R. Vitamin D signaling in calcium and bone homeostasis: A delicate balance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(4):621–31.
  29. Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(2):256–66.
  30. Shoenfeld N, Amital H, Shoenfeld Y. The effect of melatonin and vitamin D synthesis on the incidence of autoimmune disease. *Nat Clin Pract Rheumatol* [Internet]. 2009;5(2):99–105. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ncprheum0989>
  31. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol*. 2017;7(JAN).
  32. Fritsche K. Fatty Acids as Modulators of the Immune Response. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 2006 Aug;26(1):45–73. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.nutr.25.050304.092610>
  33. Tedeschi SK, Costenbader KH. Is There a Role for Diet in the Therapy of Rheumatoid Arthritis? Vol. 18, *Current Rheumatology Reports*. 2016.
  34. Mu Q, Zhang H, Luo XM. SLE: Another autoimmune disorder influenced by microbes and diet? *Front Immunol*. 2015;6(NOV):1–10.
  35. Aparicio-Soto M, Sánchez-Hidalgo M, Rosillo MÁ, Castejón ML, Alarcón-de-la-Lastra C. Extra virgin olive oil: a key functional food for prevention of immune-inflammatory diseases. *Food Funct* [Internet]. 2016;7(11):4492–505. Available from: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C6FO01094F>
  36. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, Kvakana H, Yosef N, Linker RA, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature* [Internet]. 2013;496(7446):518–22. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature11868>
  37. O'Shea JJ, Jones RG. Autoimmunity: Rubbing salt in the wound. *Nature* [Internet]. 2013;496(7446):437–9. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature11959>
  38. Hernandez AL, Kitz A, Wu C, Lowther DE, Rodriguez DM, Vudattu N, et al. Sodium chloride inhibits the suppressive function of FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells. *J Clin Invest*. 2015;125(11):4212–22.
  39. Hücke S, Eschborn M, Liebmann M, Herold M, Freise N, Engbers A, et al. Sodium chloride promotes pro-inflammatory macrophage polarization thereby aggravating CNS autoimmunity. *J Autoimmun*. 2016;67:90–101.
  40. Sundstrom B, Johansson I, Rantapaa-Dahlqvist S. Interaction between dietary sodium and smoking increases the risk for rheumatoid arthritis: results from a nested case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(3):487–93.
  41. Salgado E, Bes-Rastrollo M, de Irala J, Carmona L, Gómez-Reino JJ. High Sodium Intake Is Associated With Self-Reported Rheumatoid Arthritis: A Cross Sectional and Case Control Analysis Within the SUN Cohort. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015;94(37):e924. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4635786&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  42. Prasad S, Aggarwal BB. Turmeric, the Golden Spice: From Traditional Medicine to Modern Medicine [Internet]. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2011. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22593922>
  43. Lee H, Kim H, Lee G, Chung H-S, Bae H. Curcumin attenuates lupus nephritis upon interaction with regulatory T cells in New Zealand Black/White mice. *Br J Nutr* [Internet]. 2013;110(1):69–76. Available from: [http://journals.cambridge.org/article\\_S0007114512004734%5Cnhttp://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=8933969&fileId=S0007114512004734%5Cnhttp://journals.cambridge.org/action/displayFulltext?type=1&fid=8933971&jid=BJN&volumel](http://journals.cambridge.org/article_S0007114512004734%5Cnhttp://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=8933969&fileId=S0007114512004734%5Cnhttp://journals.cambridge.org/action/displayFulltext?type=1&fid=8933971&jid=BJN&volumel)
  44. Wang S, Li H, Zhang M, Yue L-T, Wang C-C, Zhang P, et al. Curcumin ameliorates experimental autoimmune myasthenia gravis by diverse immune cells. *Neurosci Lett* [Internet]. 2016;626:25–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2016.05.020>
  45. Mohajeri M, Sadeghizadeh M, Najafi F, Javan M. Polymerized nano-curcumin attenuates neurological symptoms in EAE model of multiple sclerosis through down regulation of inflammatory and oxidative processes and enhancing neuroprotection and myelin repair. *Neuropharmacology*. 2015;99:156–67.
  46. Wu C, Yosef N, Thalhamer T, Zhu C, Xiao S, Kishi Y, et al. Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature* [Internet]. 2013;496(7446):513–7. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature11984>
  47. Khajehdehi P, Zanjaninejad B, Aflaki E, Nazarinia M, Azad F, Malekmakan L, et al. Oral Supplementation of Turmeric Decreases Proteinuria, Hematuria, and Systolic Blood Pressure in Patients Suffering From Relapsing or Refractory Lupus Nephritis: A Randomized and Placebo-controlled Study. *J Ren Nutr*. 2012;22(1):50–7.
  48. Gostner J, Ciardi C, Becker K, Fuchs D, Sucher R. Immunoregulatory impact of food antioxidants. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2014;20(6):840–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23701561>
  49. Szkudelski T, Szkudelska K. Resveratrol and diabetes: From animal to human studies. Vol. 1852, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. 2015.
  50. Riveiro-Naveira RR, Valcarcel-Ares MN, Almonte-Becerril M, Vaamonde-Garcia C, Loureiro J, Hermida-Carballo L, et al. Resveratrol lowers synovial hyperplasia, inflammatory markers and oxidative damage in an acute antigen-induced arthritis model. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2016;55(10):1889–900. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=prem&NEWS=N&AN=27354682>



Carlos Romero Gómez  
Josefa Aguilar García  
Rafael Cotos Canca

Medicina Interna.  
Hospital Costa del Sol, Marbella.

# DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA VASCULITIS ASOCIADA A ANCA

## INTRODUCCIÓN

Las vasculitis asociadas a ANCA (VAA), constituye un grupo de enfermedades autoinmunitarias caracterizado por la inflamación necrotizante de la pared vascular afectando predominante a vasos de pequeño tamaño y su asociación con ANCA (autoanticuerpos dirigidos contra antígenos del citoplasma de los neutrófilos). Incluye tres entidades: granulomatosis con poliangiítis (GPA), anteriormente conocida como granulomatosis de Wegener; poliangiítis microscópica (PAM) y granulomatosis con poliangiítis eosinofílica (GPAE), también conocido como síndrome de Churg-Strauss.<sup>1</sup> Las VAA son enfermedades graves, potencialmente fatales y con complicaciones asociadas tanto por la propia enfermedad como por su tratamiento<sup>23</sup>. Un diagnóstico rápido y la instauración de un tratamiento inmunosupresor apropiado es esencial para mejorar la supervivencia y limitar el daño orgánico<sup>4</sup>.

## CLASIFICACIÓN

La Conferencia de Consenso de Chapel Hill para la nomenclatura de las vasculitis de 2012 (CHCC 2012) define la VAA como vasculitis necrotizante con pocos o ningún depósito inmunológico, afectando predominantemente a los vasos pequeños (capilares, vénulas, arteriolas y pequeñas arterias)<sup>1</sup>.

Según las características clínicas y patológicas, la VAA se subdivide en PAM, GPA y GPAE (Tabla 1). En todas las formas es común la vasculitis necrotizante. En la GPA y GPAE encontramos inflamación granulomatosa extravascular, con frecuencia en el tracto respiratorio. En la GPAE la infiltración granulomatosa presenta abundante infiltración eosinofílica y se asocia a pólipos nasales, asma y eosinofilia. Se ha considerado la vasculitis

renal limitada (VRL) como cuarta entidad de la VAA, si bien puede corresponder a una forma limitada de PAM o GPA<sup>5</sup>. Pueden aparecer otras formas limitadas de VAA como la afectación circunscrita de la vía aérea superior o inferior en la GPA y GPAE en ausencia de otras manifestaciones sistémicas de vasculitis<sup>1</sup>. Los ANCA pueden diferenciarse según su especificidad para mieloperoxidasa (MPO-ANCA) o proteinasa 3 (PR3-ANCA). Menos del 10% de los pacientes con características clínicas y patológicas de PAM, GPA, VRL, y GPAE con glomerulonefritis necrotizante (GN) son ANCA negativos.

En la práctica clínica el diagnóstico de un paciente debe incluir el serotipo (especificidad ANCA) y el fenotipo clínico-patológico. Por ejemplo, en un paciente con VAA tipo GPA con PR3-ANCA, sería PR3-ANCA GPA, otros ejemplos sería MPO-ANCA VLR o ANCA negativo PAM<sup>14</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual varía en Europa para PAM, GPA y GPAE entre 3-11,6; 2,1-12 y 0,6-3,1 casos por millón de habitante y año. La prevalencia estimada varía entre 46-257 casos por millón habitantes<sup>5</sup>. Hay diferencias raciales y geográficas en la incidencia de las diferentes VAA. En el norte de Europa es más frecuente la GPA que las PAM, mientras que en el área mediterránea es más frecuente la PAM, al igual que ocurre en los países asiáticos. En los EEUU ocurre también una similar tendencia de la GPA en el norte y PAM en los estados del sur<sup>4,6</sup>. Aunque pueden aparecer a cualquier edad, es más común por encima de los 60 años, con una tendencia a ser más mayores los paciente con PAM que en la GPA. Tiene un ligero predominio en los varones. Las VAA no son enfermedades hereditarias, pero hay casos de afectación familiar<sup>5</sup>.

Tabla 1. Definición de categorías de vasculitis asociada ANCA CHCC 2012<sup>1</sup>

Denominación CHCC 2012	Definición CHCC 2012
Vasculitis asociada a ANCA	Vasculitis necrotizante, con pocos o ningún depósito inmune, que afecta predominantemente a pequeños vasos*, asociado con MPO-ANCA o PR3-ANCA. No todos los pacientes tienen ANCA. Añadir un prefijo que indique reactividad ANCA, por ejemplo, MPO-ANCA, PR3-ANCA, ANCA negativo
Poliangeítis microscópica (PAM)	Vasculitis necrotizante, con pocos o ningunos depósitos inmunes, que afecta predominantemente a los vasos pequeños*. Puede haber arteritis necrotizante que involucre arterias pequeñas y medianas. La GN es muy común. La capilaritis pulmonar es frecuente. Ausencia de inflamación granulomatosa.
Granulomatosis con poliangeítis (GPA) (enfermedad de Wegener)	Inflamación granulomatosa necrotizante que suele afectar al tracto respiratorio superior e inferior y vasculitis necrotizante que afecta predominantemente a vasos pequeños a medianos. La GN es común.
Granulomatosis con poliangeítis y eosinofilia (enfermedad de Churg-Strauss)	Inflamación granulomatosa rica en eosinófilos y necrotizante que suele afectar al tracto respiratorio y vasculitis necrotizante que afecta predominantemente a los vasos pequeños* y medianos, asociada con asma y eosinofilia. ANCA es más frecuente cuando hay GN.

<sup>1</sup>CHCC Conferencia de Consenso Internacional para la Nomenclatura de Vasculitis de Chapel Hill

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; MPO: mieloperoxidasa; PR3: proteinasa 3; GN: glomerulonefritis necrotizante

\*Pequeños vasos engloba a capilares, vénulas, arteriolas y pequeñas arterias)

## CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

La Tabla 2 muestra las manifestaciones principales de las diferentes VAA. En la GPA y GPAE es común la afectación de la vía aérea superior. En ambas pueden aparecer nódulos pulmonares. Una de las manifestaciones más características de la PAM y GPA es la hemorragia alveolar por capilaritis pero cada vez se describe más fibrosis pulmonar, posiblemente relacionada patogénicamente con los ANCA-MPO<sup>7,8,9</sup>. La afectación renal puede variar desde proteinuria y alteración del sedimento urinario sin afectación de la función renal hasta una glomerulonefritis fulminante. Son también características comunes la púrpura palpable y la mononeuritis múltiple. En la GPAE, rinitis alérgica, pólipos nasales y asma puede preceder en años a la aparición de vasculitis sistémicas. El asma puede ser rebelde y paradójicamente mejora cuando aparecen síntomas de vasculitis<sup>10</sup>.

El diagnóstico de VAA, sospechado con los hallazgos clínicos, radiología y pruebas básicas de laboratorio, se basa en la presencia de ANCA y, cuando sea posible, biopsia de los órganos afectados<sup>5</sup>. La tabla 3 recoge las situaciones clínicas en la que está indicado solicitar los ANCA.

Los ANCA pueden detectarse por medio de inmunofluorescencia indirecta (IF) o por ELISA. Los dos patrones principales de IF observados son citoplas-

mático (c-ANCA) y perinuclear (p-ANCA). La técnica de ELISA permite detectar los antígenos responsables de esos patrones: la proteinasa 3 (PR3) para los c-ANCA, y la mieloperoxidasa (MPO) para los p-ANCA. En el caso de c-ANCA por IF, la PR3 es responsable de más del 90% de los resultados positivos. El patrón perinuclear p-ANCA tiene una relación menos fuerte con la MPO. Para el diagnóstico de las vasculitis se precisa realizar las dos pruebas. La técnica de IFI es más sensible y la ELISA es más específica. En la práctica habitual, se realiza un cribado inicial con IF y si es positivo, se confirma con ELISA frente a PR3 y MPO<sup>11</sup>.

Algunos fármacos, como el propiltiouracilo, y el consumo de cocaína adulterada con levamisol pueden inducir ANCA y mimetizar una VAA. Pueden dar un resultado falso positivo la infección por virus C, VIH o la endocarditis, sin vasculitis asociada<sup>5</sup>.

Clasificar a los pacientes según el patrón de ELISA (PR3-ANCA y MPO-ANCA) se correlaciona con la clínica. La vasculitis PR3-ANCA, generalmente con fenotipo de GPA, tiene más afectación de las vías respiratorias superiores, lesiones granulomatosas, y presenta más necrosis en la afectación renal. En presencia de MPO-ANCA, más asociado a fenotipo de PAM, es más frecuente la fibrosis pulmonar, la afectación renal y la lesiones de esclerosis en la biopsia renal. Los títulos de ANCA son más predictivos de la actividad de la enfermedad renal que la actividad de la enfermedad no

**Tabla 2. Características clínicas de las diferentes formas de vasculitis asociada a ANCA (modificado referencia<sup>5</sup>)**

	<b>Poliangeítis microscópica</b>	<b>Granulomatosis con poliangeítis</b>	<b>Granulomatosis con poliangeítis y eosinofilia</b>
<b>Manifestaciones clínicas</b>			
Síntomas constitucionales*	55-80	70-100	30-50
ORL	Poco frecuente, inespecífico (no destructiva)	20-80% Rinitis alérgica Pólipos nasales (no destructiva)	50-90% Otitis media, rinitis costrosa, lesión destructiva, nariz en silla de montar, perforación septal. Estenosis subglótica
Pulmonares	60-80% Hemorragia alveolar Fibrosis pulmonar	60-80% Nódulos e infiltrados pulmonares, hemorragia alveolar Derrame pleural	100% Asma Infiltrados parcheados y transitorios Nódulos (poco frecuente)
Renales	80% GN necrotizante extracapilar	60-80% GN necrotizante extracapilar	20% GN necrotizante extracapilar
Piel	Púrpura 35-60%	Púrpura 10-50%	Púrpura, urticaria 20-70%
SNP (mononeuritis múltiple)	35%	25%	65-75%
Otras manifestaciones	Trombosis venosa 7-8%	Ocular (escleritis, pseudotumor orbitario) Paquimeningitis Pericarditis, valvulopatías, bloqueo cardiaco, arritmias Trombosis venosa	Cardiomiopatía 10-50% Trombosis venosa
<b>Laboratorio</b>			
Rutinario	Síndrome inflamatorio inespecífico# Alteración sedimento, cilindros hemáticos, proteinuria	Síndrome inflamatorio inespecífico# Alteración sedimento, cilindros hemáticos, proteinuria	Eosinofilia, a menudo >3,000/mm <sup>3</sup>
ANCA	80% Principalmente MPO, patrón IFI perinuclear	90% Principalmente PR3, patrón IFI citoplasmático	30-40% Principalmente MPO, patrón IFI perinuclear
Histología	Vasculitis necrotizante de pequeños vasos, sin granulomas	Granulomas frecuentes (no siempre) Vasculitis necrotizante de pequeños vasos	Granulomas ricos en eosinófilos Vasculitis necrotizante de pequeños vasos

\*Síntomas constitucionales: fiebre, pérdida de peso, artralgias.

#Síndrome inflamatorio inespecífico: anemia normocítica, leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva. ORL: otorrinolaringología; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; MPO: mieloperoxidasa; PR3: proteinasa 3; IFI: inmunofluorescencia indirecta; SNP: sistema nervioso periférico.

**Tabla 3. Indicaciones para solicitar ANCA<sup>11</sup>**

Glomerulonefritis, especialmente en formas rápidamente progresiva
Hemorragia pulmonar o síndrome pulmonar-renal
Vasculitis cutánea asociada a fiebre, pérdida de peso, mialgias, artralgias o artritis
Nódulos pulmonares múltiples
Fibrosis pulmonar, especialmente si asociada a síndrome constitucional o fiebre
Epistaxis con mucosa nasal erosiva
Sinusitis o otitis de larga duración
Estenosis subglótica traqueal
Mononeuritis múltiple
Masa retroorbitaria
Epiescleritis, uveítis, y vasculitis retiniana asociada a síntomas sistémicos

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

renal. Los pacientes con GN que se hacen ANCA negativos durante el seguimiento tienen bajo riesgo de recaída, y un aumento en el título de ANCA lo aumenta<sup>4</sup>. Los pacientes con GPA ANCA-negativo suelen tener una enfermedad limitada, aunque pueden progresar más adelante a una forma más grave y difusa, positivizando posteriormente los ANCA. En los pacientes GPAE y ANCA negativo presentan con más frecuencia afectación cardíaca y hay menos afectación renal o del sistema nervioso periférico<sup>5</sup>.

Aproximadamente el 5% de los pacientes con VAA también tienen anticuerpos anti membrana basal glomerular (anti MB), y aproximadamente el 35% de los pacientes con enfermedad anti-MB tienen ANCA (generalmente MPO-ANCA). Estos pacientes tienen una enfermedad renal que se asemeja más a la enfermedad anti-MB, con mayor riesgo de progresión a enfermedad renal terminal<sup>4</sup>.

En cada paciente hay que decidir dónde realizar la biopsia. En caso de púrpura palpable, la biopsia es sencilla y suele revelar vasculitis, pero no diferencia si es una vasculitis limitada a la piel. Las biopsias nasales o sinusales tienen baja sensibilidad (<40%). La biopsia pulmonar abierta y la biopsia renal tienen una alta sensibilidad, la biopsia pulmonar es más invasiva. La biopsia renal es el proceso de elección en caso de afectación renal. Muestra una GN con formación de semilunas paucimune (sin depósitos inmunológicos por IF). El patrón histológico también puede ayudar a determinar el pronóstico renal, la presencia de esclerosis en el momento del diagnóstico ya refleja un daño intenso que puede no ser reversible. Las lesiones glomerulares focales (> 50% de los glomérulos normales) y semilunas (> 50% de los glomérulos) tienen me-

yor pronóstico que las categorías esclerótica (> 50% de glomérulos) o mixtas. La necesidad de una biopsia invasiva en un paciente con manifestaciones típicas de VAA y ANCA positivo en ausencia de signos que sugieran un diagnóstico alternativo es una decisión que debe individualizarse<sup>5</sup>.

## TRATAMIENTO

Se debe considerar a los pacientes con VAA portadores de una enfermedad grave, con riesgo de daño orgánico y potencialmente mortal. El tratamiento se divide en dos fases: fase inducción a remisión y tratamiento de mantenimiento. Se precisa además un seguimiento a largo plazo. En caso de recurrencia pueden requerir un curso adicional de tratamiento de inducción (secundario). Además de un rápido diagnóstico y tratamiento, es necesario la prevención y vigilancia de la toxicidad del tratamiento<sup>12</sup>.

El tratamiento de la enfermedad debe adecuarse a la extensión y gravedad de la enfermedad. El Grupo Europeo para el estudio de las Vasculitis (EUVAS) ha clasificado la extensión de la enfermedad en enfermedad localizada, enfermedad sistémica temprana, enfermedad generalizada, enfermedad grave y enfermedad refractaria<sup>13</sup> (Tabla 3). En las guías actuales se ha simplificado esta clasificación sobre la presencia o no de amenaza vital o fallo orgánico, y en este caso, si hay insuficiencia renal rápidamente progresiva o hemorragia pulmonar que pueda beneficiarse de plasmaféresis<sup>14</sup>.

El tratamiento de inducción se basa en la combinación de glucocorticoides (GC) con un inmunosupresor. Además de la ciclofosfamida (CYC), que ha sido el inmunosupresor de elección durante varias décadas, han aparecido nuevos fármacos igual de eficaces, como el rituximab, con menor toxicidad.

Los GC siguen siendo parte fundamental en el tratamiento de las VAA. La dosis inicial para los pacientes con enfermedad activa y grave es con prednisona a dosis altas (de 1 mg/kg/día hasta 60 mg o equivalente)<sup>14</sup>, precedido de 1 a 3 bolos de metilprednisolona (7,5 a 15 mg/kg /día). Después de las primeras 2-4 semanas de tratamiento, la dosis de GC se reduce un 10% cada 1 a 2 semanas hasta llegar a una dosis media (15 mg de prednisona) a las 12 semanas. El ritmo de reducción y la duración del tratamiento con GC es controvertido<sup>5</sup>.

Los GC pueden usarse solos como terapia de primera línea para inducir eficazmente la remisión en pacientes con PAM o GPAE no grave, sobre la base de pocos estudios de cohortes<sup>5</sup>. Sin embargo, más de la mitad de estos pacientes requieren la adición de otro inmunosupresor debido a enfermedad progresiva, refractaria o recidivante. En todos los pacientes GPA con

formas limitadas y graves y aquellos con PAM y GPAE con manifestaciones potencialmente mortales o compromiso de órganos vitales debe recibir una combinación de GC y otro inmunosupresor<sup>5</sup>.

El tratamiento con CYC puede hacerse por vía oral (dosis 2 mg/kg/día hasta una dosis máxima de 200 mg) o en forma de bolos intravenosos (bolos de 15 mg/kg, con un máximo de 1200, administrado cada 14 días hasta tres dosis, seguidos de bolos cada 3 semanas hasta conseguir la remisión, habitualmente entre 3 y 6 meses)<sup>15,12</sup>. Debe ajustarse la dosis a la edad y la función renal. Ambas vías son igualmente eficaces para lograr la remisión siendo la CYC intravenosa de elección por una menor toxicidad. La CYC oral se asocia a mayor dosis acumulada y mayor frecuencia de neutropenia e infecciones. Esta diferencia en la dosis acumulada también puede explicar por qué en un seguimiento más largo la vía oral demostró menor tasa de recaída (20% en lugar de 40%)<sup>5</sup>. Los pacientes tratados con CYC, en ausencia de contraindicación, deben recibir profilaxis frente *Pneumocystis jirovecii* con cotrimoxazol<sup>14</sup>.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico antiCD 20 (células B) que ha sido evaluado frente a CYC en dos ensayos clínicos, RAVE y RITUXVAS, demostrando no inferioridad para alcanzar la remisión a 6 meses en combinación con GC en formas graves de GPA y PAM. Además, se ha mostrado superior en las recaídas (RAVE)<sup>16, 17</sup>. Rituximab es el tratamiento de elección para preservar la fertilidad y en pacientes con una dosis acumulada de CYC superior a 20 gramos<sup>14</sup>. Rituximab se administra según la "pauta del linfoma" a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, en 4 dosis semanal pero también hay amplia experiencia en la "pauta de artritis reumatoide" de dosis fijas de 1000 mg en dos dosis separadas dos semanas entre sí<sup>3</sup>.

La plasmaféresis (7 sesiones cada 48 horas) es otra estrategia que permite extraer ANCA circulante. Se ha mostrado eficaz en VAA con afectación renal grave (creatinina sérica > 5.8 mg/dL o que precisa diálisis), hemorragia alveolar y en presencia de anticuerpos antimembrana basal. El estudio MEPEX ha demostrado en estos pacientes una mejoría en la tasa de recuperación renal<sup>18</sup>. El estudio PEXIVAS está evaluando en paciente con GPA y PAM con hemorragia pulmonar y enfermedad renal grave si la plasmaféresis asociado a dosis estándar o dosis bajas de GC es efectivo en reducir la mortalidad y enfermedad renal terminal<sup>19</sup>.

Algunos pacientes con VAA son refractarios al tratamiento de inducción siendo esto más frecuente en los pacientes con GPA. En estos casos se debe reevaluar el diagnóstico (especialmente infección o neoplasia), si el régimen de tratamiento ha sido correcto, y/o la falta de respuesta se debe más a daño que actividad inflamatoria. En los casos considerados pacientes que se usó CYC se aconseja cambiar a rituximab y viceversa<sup>14</sup>, uso de plasmaféresis si no se ha usado o la adicción de CYC y rituximab<sup>4</sup>.

El metotrexato (MTX) y micofenolato (MFM) pueden ser considerados en pacientes con afectación local o sistémica precoz. No debe usarse como tratamiento de inducción en caso de afectación orbitaria, meníngea, cardíaca, mesentérica o cualquier grado de hemorragia pulmonar. Hay más experiencia con MTX, pero en casos de afectación de la función renal (creatinina > 1,5 mg/dL), es preferible el uso de MFM<sup>14</sup>.

En el tratamiento de mantenimiento pueden realizarse con azatioprina (AZA), MTX, MFM y rituximab asociados a GC a dosis bajas. No está clara cuál es la duración de los GC durante la fase de mantenimiento y varía entre 6 y 24 meses<sup>20</sup>. Mayor duración se asocia a menor incidencia de recaídas pero mayor riesgo de infección o diabetes. El tratamiento con AZA (2 mg/kg/day) y MTX (0,3 mg/kg/semanal, oral o parenteral), son eficaces y seguros. MFM se asocia a una mayor tasa de recurrencias respecto a AZA (estudio IMPROVE con recurrencia del 55% vs. 38%) por lo que debe usarse en segunda línea<sup>14</sup>. El tratamiento de mantenimiento debe hacerse al menos durante 24 meses<sup>14</sup>. Prolongar el tratamiento con AZA asociado a dosis bajas de prednisona más allá de los 24 meses se asocia a menor riesgo de recurrencia (estudio REMAIN, con recurrencia del 62% frente a 22%), especialmente en el subgrupo con ANCA persistentemente positivo<sup>21</sup>.

Respecto al tratamiento de mantenimiento tras la inducción con rituximab no hay un claro consenso. Aunque se ha sugerido un seguimiento de los recuentos de los linfocitos CD19+ junto a los títulos de ANCA para recomendar nueva infusión de rituximab esto ha sido cuestionado en otros estudios<sup>5,22</sup>. El ensayo de MAINRITSA ha comparado rituximab (500 mg cada 6 meses) para el mantenimiento de remisión en PAM, GPA y VRL mostrando su superioridad frente a AZA<sup>23</sup>.

Para el tratamiento de la GPAE se usa los criterios de gravedad propuestos por el French Vasculitis Study Group, conocido como Five Factor Score, que incluye: a) presencia de insuficiencia renal (creatinina > 1,58 mg/dL); b) proteinuria >1g/día; c) afectación gastrointestinal (hemorragia, perforación o pancreatitis); d) afectación del sistema nervioso central, y e) miocardiopatía. Tiene valor pronóstico aumentando la mortalidad conforme aumenta el número de factores. La presencia de uno o más de estos factores permite considerarlo como de mal pronóstico<sup>24</sup>. En ausencia de cualquier factor pueden ser tratados solo con GC. Si precisa dosis > 7,5 mg de prednisona se puede añadir AZA o MTX como ahorrador de esteroides<sup>25</sup>. En caso de uno o más factores de gravedad debe usarse una combinación de GC y CYC. Hay menos experiencia con rituximab pero también es una opción, especialmente en forma refractarias o recurrentes<sup>3,25</sup>. Mepolizumab, un anticuerpo monoclonal frente a la interleukina 5, también ha demostrado una mejora en las tasas de remisión y recaída permitiendo reducir el uso de GC<sup>26</sup>.

## SEGUIMIENTO

En el seguimiento de la enfermedad, además de una detallada historia y exploración física, debe hacerse controles de hemograma, función renal, proteinuria y sedimento urinario, reactantes de fase aguda, glucosa y hemoglobina glicosilada (potencial diabetes esteroidea) y función hepática (especialmente en tratamiento con AZA y MTX)<sup>22</sup>. Constituye una herramienta útil la valoración de la actividad con el Birmingham Vasculitis Activity (BVAS) score (para un uso adecuado se puede acceder a la URL [www.bvasvdi.org](http://www.bvasvdi.org))<sup>27</sup>. La utilidad de los ANCA en el seguimiento sigue siendo un motivo de discusión aunque se acepta que la persistencia de títulos altos o una nueva elevación implica mayor riesgo de recaída que obliga a un seguimiento más estrecho, pero no es motivo para un cambio de tratamiento<sup>3,28</sup>. Se debe prevenir y vigilar la morbilidad asociada al tratamiento inmunosupresor, especialmente de infecciones y cáncer. Es recomendable realizar prevención de la osteoporosis, considerar inmunización (hepatitis B, neumococo y gripe), y control del riesgo cardiovascular<sup>3</sup>. Se debe realizar seguimiento de los niveles de inmunoglobulinas en los pacientes de tratamiento con rituximab<sup>14</sup>. La frecuencia de las consultas debe adaptarse a la gravedad de la enfermedad y la comorbilidad del paciente. En aquellos con afectación renal severa y hemorragia pulmonar pueden precisar visitas semanales, mensuales en aquellos pacientes en la fase de inducción, y cada tres meses tras estabilización<sup>22</sup>.

## CONCLUSIONES

En las VAA un rápido diagnóstico y tratamiento precoz son factores fundamentales para mejorar el pronóstico. Para el diagnóstico es muy importante la familiaridad de la amplia gama de signos y síntomas que pueden presentar. Para el tratamiento óptimo debe tenerse en cuenta el fenotipo, gravedad, signos de actividad y cronicidad. Los avances en el conocimiento de las VAA han permitido desarrollar estrategias terapéuticas más eficaces y menos tóxicas. Estos enfermos deben ser seguidos a largo plazo por riesgo de recurrencias y complicaciones tardías del tratamiento, debiendo ser considerado como enfermos crónicos. Las VAA son enfermedades complejas que se benefician de ser controlados en centros con experiencia y su inclusión en registros o ensayos clínicos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon P a, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11. doi:10.1002/art.37715.
2. Fauci AS, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine*

**Tabla 4. Categorías de vasculitis asociada a ANCA (EUVAS) (modificado de referencia <sup>29</sup>)**

Categoría	Definición	Síntomas constitucionales	ANCA	Riesgo de daño en órgano vital	Creatinina (md/dL)
Localizada	Síntomas restringidos a la vía respiratoria superior y/o inferior, sin otros síntomas de vasculitis	No	+/-	No	< 1.36
Sistémica precoz	Cualquier afectación, sin afectación orgánica grave ni amenaza vital	Si	+/-	No	< 1.36
Generalizada	Afectación renal grave, o amenaza de daño en otro órgano,	Si	+	Si	< 5.7
Grave	Insuficiencia renal grave o riesgo de daño orgánico vital (hemorragia pulmonar)	Si	+	Si	>5.7
Refractaria	Progresión de la enfermedad a pesar de GC y CYC	Si	+/-	Si	Cualquiera

EUVAS: grupo europeo para el estudio de las vasculitis; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; GC, glucocorticoides; CYC, ciclofosfamida

- ne (Baltimore). 1973;52(6):535-561. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4748591>.
3. Yates M, Watts R. ANCA-associated vasculitis. *Clin Med*. 2017;17(1):60-64. doi:10.7861/clinmedicine.17-1-60.
  4. Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;(Figure 1):CJN.02500317. doi:10.2215/CJN.02500317.
  5. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol*. 2016;3(3):122-133. doi:10.5152/eurjrheum.2015.0043.
  6. Romero-Gomez C, Aguilar-Garcia JA, Garcia-de-Lucas MD, et al. Epidemiological study of primary systemic vasculitides among adults in southern Spain and review of the main epidemiological studies. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(2 Suppl 89):S-11-8. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=m edl&AN=25437862>.
  7. Fernandez Casares M, Gonzalez A, Fielli M, Caputo F, Bottinelli Y, Zamboni M. Microscopic polyangiitis associated with pulmonary fibrosis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(7):1273-1277. doi:10.1007/s10067-014-2676-1.
  8. Comarmond C, Crestani B, Tazi A, et al. Pulmonary fibrosis in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: a series of 49 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(24):340-349. doi:10.1097/MD.0000000000000217.
  9. Alba MA, Flores-Suárez LF, Henderson AG, et al. Interstitial lung disease in ANCA vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2017;16(7):722-729. doi:10.1016/j.autrev.2017.05.008.
  10. Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet*. 2003;361(9357):587-594. doi:10.1016/S0140-6736(03)12518-4.
  11. Sinico RA, Radice A, Radice A, Sinico RA. Review Antineutrophil cytoplasmic antibodies ( ANCA ) testing : detection methods and clinical application. 2014.
  12. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al. BSR and BHRP guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;53(12):2306-2309. doi:10.1093/rheumatology/ket445.
  13. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):318-323. doi:10.1136/ard.2008.088351.
  14. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583-1594. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209133.
  15. De Groot K, Harper L, Jayne DRW, 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. doi:10.1007/s00393-009-0509-4.
  16. Geetha D, Specks U, Stone JH, et al. Rituximab Versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis with Renal Involvement. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(4):976-985. doi:10.1681/ASN.2014010046.
  17. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):211-220. doi:10.1056/NEJMoa0909169.
  18. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, 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. doi:10.1681/ASN.2007010090.
  19. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14(1):73. doi:10.1186/1745-6215-14-73.
  20. Keller SF, Miloslavsky EM. Corticosteroids in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(1):91-101, viii. doi:10.1016/j.rdc.2015.08.010.
  21. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):1662-1668. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211123.
  22. Chaigne B, Guillevin L. Vasculitis for the internist: focus on ANCA-associated vasculitis. *Intern Emerg Med*. 2017;12(5):577-585. doi:10.1007/s11739-017-1683-z.
  23. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1771-1780. doi:10.1056/NEJMoa1404231.
  24. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Med*. 1996;75(1):17-28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8569467%5Cnhttp://ovidsp.tx.ovid.com.proxy.library.uu.nl/sp-3.8.1a/ovidweb.cgi?WebLinkFrameset=1&S=ECHOFPLOHLDDPCLGNCOCKCDOBNLILAA00&ret urnUrl=ovidweb.cgi?Main+Search+Page=1&S=ECHOFPLOHLDDPCLGNCOCKCDOBNLILAA00&directlink=h>.
  25. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med*. 2015;26(7):545-553. doi:10.1016/j.ejim.2015.04.022.
  26. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1921-1932. doi:10.1056/NEJMoa1702079.
  27. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1827-1832. doi:10.1136/ard.2008.101279.
  28. Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet*. 2006;368(9533):404-418. doi:10.1016/S0140-6736(06)69114-9.
  29. Jayne D. Update on the European Vasculitis Study Group trials. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13(1):48-55. doi:10.1097/00002281-200101000-00008.

# ARTRITIS REUMATOIDE



Manuel Tenorio Martín

Servicio de Reumatología.  
Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.

## DEFINICIÓN EULAR DE ARTRALGIA SOSPECHOSA DE PROGRESIÓN A ARTRITIS REUMATOIDE

Van Steenberg HW; Aletaha D; Beaaart-van de Voorde LJ et al: Ann Rheum Dis. 2017; 76 (3): 491-496

### Antecedentes

Durante la transición a la artritis reumatoide (AR), muchos pacientes pasan por la presencia de síntomas sin sinovitis clínicamente aparente. Este grupo de trabajo tuvo como objetivo definir las características clínicas de los pacientes con artralgia que los expertos consideran en riesgo de desarrollar AR, según su experiencia clínica.

### Métodos

El grupo de trabajo consistió en 18 reumatólogos, 1 metodólogo, 2 pacientes, 3 profesionales de la salud y 1 investigador. El proceso tuvo tres fases. En la fase I, se obtuvo una lista de parámetros considerados característicos para la artralgia clínicamente sospechosa (CSA). En la fase II, los expertos evaluaron las historias de 50 pacientes, los clasificaron como CSA / no-CSA e indicaron su nivel de confianza. Esto fue estudiado para su validación en la fase III, cuando todos los reumatólogos recolectaron pacientes con y sin CSA de sus consultas.

### Resultados

La lista completa constaba de 55 parámetros, de los cuales 16 se consideraron más importantes. Un modelo multivariable identificó siete parámetros relevantes: 1) duración de los síntomas menos de un año, 2) síntomas en las articulaciones metacarpofalángicas (MCF), 3) duración de la rigidez matutina mayor 60 min, 4) síntomas más intensos a primera hora de la mañana, 5) pariente de primer grado con AR, 6) dificultad para hacer el puño y 7) prueba de compresión positiva de las articulaciones MCP.

### Conclusión

Se estableció un conjunto de características clínicas para los pacientes con artralgia que están en riesgo de progresión a AR.

## UTILIDAD DE LA DEFINICIÓN EULAR DE ARTRALGIA SOSPECHOSA DE PROGRESIÓN A ARTRITIS REUMATOIDE: UN ESTUDIO LONGITUDINAL.

LE Burgers, F Siljehult, RM Ten Brinck et al: Ann Rheum Dis 76: supp2. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.3109>

### Antecedentes

Recientemente, la EULAR ha defi-

nido las denominadas artralgias clínicamente sospechosas (CSA) para la progresión a AR. Esto se hizo porque actualmente se están desarrollando ensayos en fases muy tempranas de la enfermedad, ya que existe evidencia creciente de que el inicio del tratamiento muy temprano permite una mejor modificación de la enfermedad y el tratamiento de la artralgia incluso puede prevenir el desarrollo de AR. Está destinado al uso en pacientes con artralgia que los reumatólogos consideran en riesgo de progresión a AR.

### Objetivos

Evaluar longitudinalmente la definición EULAR de artralgia sospechosa de progresión a AR en: 1) pacientes en los que los reumatólogos consideraron que la AR inminente era más probable que otras artralgias (artralgia clínicamente sospechosa, CSA); y 2) en pacientes con artralgia remitidos a atención secundaria antes de la evaluación reumatológica.

### Métodos

La definición se evaluó en 241 pacientes con CSA holandeses y 113 pacientes remitidos al hospital universitario de Umeå con artralgia de inicio reciente en articulaciones pequeñas. La referencia externa fue el desarrollo de artritis en menos de 2 años de seguimiento.

## Resultados

Los pacientes con CSA con una definición positiva ( $\geq 3/7$  parámetros presentes) tenían un mayor riesgo de desarrollo de AR en comparación con los pacientes con definición negativa de CSA (HR 2.1, IC 95% 0.9-4.7). La sensibilidad de una definición positiva fue del 84% y el valor predictivo positivo (VPP) del 30%. En los pacientes con artralgia en los que se aplicó la definición antes de la evaluación reumatológica, una definición positiva no fue ni sensible (10%) ni predictiva (VPP 3%).

## Conclusión:

La definición EULAR de artralgia sospechosa de progresión a AR es sensible cuando se utiliza para respaldar la opinión del experto sobre la AR inminente.

## EL RIESGO DE AUTOANTICUERPOS INDIVIDUALES, COMBINACIONES DE AUTOANTICUERPOS Y NIVELES PARA EL DESARROLLO DE ARTRITIS EN ARTRALGIA CLÍNICAMENTE SOSPECHOSA (CSA).

Ten Brinck RM, van Steenberg HW, van Delft MAM et al: *Reumatología (Oxford)*. 2017 Sep 11. doi: 10.1093 / reumatología / kex340

## Objetivos

La prueba de autoanticuerpos es útil para predecir el riesgo de progresión a artritis clínica en sujetos en riesgo. Este estudio evaluó los riesgos para el desarrollo de artritis de los anticuerpos anti proteína citrulinada (ACPA), factor reumatoide (RF) y / o anticuerpos anti proteína carbamylada (anti-CarP) en pacientes con artralgia clínica-

mente sospechosa (CSA) considerados en riesgo de AR por reumatólogos.

## Métodos

Se determinó el estado basal de ACPA, RF y autoanticuerpos anti-CarP de 241 pacientes, incluidos consecutivamente en la cohorte CSA, para valorar el riesgo de desarrollar artritis clínica durante un seguimiento medio de 103 (intervalo intercuartílico: 81-114) semanas.

## Resultados

Se observaron asociaciones univariadas para el desarrollo de artritis para ACPA, RF y anticuerpos anti-CarP; los cocientes de riesgo (HR) (IC 95%) fueron 8,5 (4,7-15,5), 5,1 (2,8-9,3) y 3,9 (1,9-7,7), respectivamente. En el análisis multivariable, solo ACPA se asoció de forma independiente (HR = 5,1; 2,0-13,2). En relación con los pacientes CSA negativos a los autoanticuerpos, los pacientes con ACPA negativo/RF positivo tenían una HR de 2,6 (1,04-6,6), pacientes con ACPA positivo/RF negativo 8,0 (2,4-27,4) y pacientes con ACPA positivo/FR (+) 10,5 (5,4-20,6). Los valores predictivos positivos para el desarrollo de artritis clínica en 2 años fueron: 38% para los pacientes con ACPA negativo/RF positivo, 50% con ACPA positivo/FR negativo y 67% con ACPA positivo/RF positivo. Los niveles más altos de ACPA no se asociaron significativamente con una mayor progresión a la artritis clínica, en contraste con los niveles más altos de RF. Los niveles de autoanticuerpos fueron estables durante el seguimiento.

## Conclusión:

La presencia de ACPA confirió el mayor riesgo de desarrollo de artritis y tenía un valor aditivo para RF. Sin embargo, más del 30% de los pacientes con ACPA positivos/RF positivos no desarrollaron artritis durante el seguimiento de 2

años. Por lo tanto, CSA y la información sobre autoanticuerpos es insuficiente para identificar una evolución inminente a RA.

## ANOMALÍAS ECOGRÁFICAS PREDICEN EL DESARROLLO DE ARTRITIS EN PACIENTES CON ARTRALGIA POSITIVA EN PACIENTES CON ANTICUERPOS ANTIPÉPTIDO CITRULINADO Y/O FACTOR REUMATOIDE

Annelies Blanken, Marian van Beers-Tas, Marlies Meursing Reynders et al. *ACR ANNUAL MEETING. SAN DIEGO-NOV-2017.* ABSTRACT NUMBER: 239

## Introducción

Las personas que son positivas para los anticuerpos antipéptidos citrulinados (ACPA) y/o para el factor reumatoide (FR) corren mayor riesgo de desarrollar AR. En este estudio, se investigó si la ecografía puede predecir el desarrollo de artritis en pacientes con artralgia seropositiva.

## Métodos

Se incluyeron pacientes con ACPA y /o FR positivos con artralgia, pero sin artritis clínica. Se realizó ecografía al inicio del estudio en 12 articulaciones: MCF2-3 bilateral, MTF2-3, carpos y MTP5. La asociación de anomalías ecográficas con el desarrollo de artritis se analizó mediante la prueba exacta de Fisher, expresada como odds ratios (OR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

## Resultados

En total, 169 pacientes con artralgia seropositiva fueron examinados por ecografía. De estos

pacientes, 44 (22%) desarrollaron artritis durante un tiempo medio de seguimiento de 27 (SD 19) meses. Se observó una señal de sinovitis y Power Doppler (PD) en al menos una articulación en 14 (8%) y 7 (4%) pacientes, respectivamente. La presencia de sinovitis se asoció con el desarrollo de artritis (OR 8,9; IC 2,6-30,2;  $p < 0,01$ , Tabla 1), mientras que la presencia de la señal PD no se asoció (OR 1,1; IC 0,2-6,1;  $p = 1,0$ ). Los valores predictivos positivos correspondientes fueron 71% y 29%, respectivamente. Los pacientes con sinovitis o PD en al menos una articulación desarrollaron artritis antes que los pacientes sin anomalías ecográficas. (Sinovitis: tiempo medio de artritis 11 vs. 14 meses,  $p < 0,01$ ; PD: mediana de tiempo hasta artritis 5 versus 12 meses,  $p < 0,01$ ; 1) con HR correspondientes de 3,5 (IC 1,5-7,9;  $p$

$< 0,01$ ) y 6,9 (IC 1,5-32,2,  $p < 0,02$ ) respectivamente.

### Conclusión

La sinovitis ecográfica predijo el desarrollo de artritis en pacientes con artralgia seropositiva. Esta asociación no se encontró para la PD. Sin embargo, cuando se toma en cuenta el tiempo transcurrido hasta el desarrollo de la artritis, tanto la sinovitis como la PD se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar artritis.

### Comentarios (para los cuatro artículos reseñados)

Todos ellos hacen referencia al concepto proactivo y patocrónico de PREARTRITIS REUMATOIDE, que pretende el diagnóstico más precoz y con mayor certeza de di-

cho mal, cuando no ha aparecido aún la sinovitis clínica.

El artículo 1 señala los siete signos y síntomas clínicos más significativos del concepto Artralgia Clínicamente Sospechosa (CSA) de evolución inminente a AR, adoptado recientemente por la EULAR.

El artículo 2 insiste en el alto valor predictivo de la CSA positiva para derivar en AR, si se emplea esta herramienta semiológica adecuadamente por los facultativos.

El artículo 3 refuerza la evolución a AR de la CSA, con ayuda de la serología. Si la AR es seropositiva para ACPA, FR o Anticuerpos anti CarP, aumenta respectivamente la posibilidad de evolución inminente a AR.

Y el artículo 4 se refiere a la contribución de la ecografía a este pretendido diagnóstico precoz de la Artritis Reumatoide, para iniciar cuanto antes el plan de tratamiento.

# LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez<sup>1</sup>

Enrique de Ramón Garrido<sup>1</sup>

Adoración Martín Gómez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga.

<sup>2</sup>Servicio de Nefrología. Hospital de Poniente. El Ejido. Almería

## FRECUENCIA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN USA

Dall'Era M, Cisternas MG, Snipeset K, et al. Arthritis Rheum 2017;69:1996-2005.  
Izmirly PM, Wan I, Sahl S, et al. Arthritis Rheum 2017;69:2006-17..

Estos estudios se plantearon estimar la frecuencia, incidencia y prevalencia, del LES en la población de residentes en dos áreas geográficas de USA, el condado de San Francisco en California y el condado de New York en Man-

hattan. Ambos fueron de base poblacional, incluyendo los años 2007 a 2009, las tasas se estandarizaron por edad y se aplicó el método de captura-recaptura para estimar los casos no detectados. En el estudio de San Francisco,

las fuentes de localización de los casos incluyeron bases de datos de hospitales, reumatólogos, nefrólogos, laboratorios comerciales y registro de altas de un hospital estatal. La información se obtuvo de los informes médicos. Los casos cumplían  $\geq 4$  criterios ACR de clasificación de LES o habían sido diagnosticados de LES por su médico especialista. La tasa global de incidencia anual, estandarizada por edad, fue de 4,6/105 años-persona. La prevalencia media anual fue de 84,8/105 años-persona. La incidencia estandarizada por edad en mujeres y hombres fue de 8,6 y 0,7/105 años-persona, respectivamente. La tasa de incidencia fue superior en mujeres de raza negra (30,5), seguida de las mujeres hispanas (8,9), las mujeres asiáticas (7,2), y las mujeres blancas (5,3). La prevalencia estandarizada por edad en mujeres/105 personas fue de 458,1 en la raza negra, 177,9 en hispanas, 149,7 en asiáticas y 109,8 en blancas. El modelo de captura-recaptura estimó la existencia de 33 casos incidentes y 147 casos prevalentes adicionales. En el estudio de New York, los casos se obtuvieron de registros del hospital y de reumatólogos, así como bases de datos administrativas. Los casos se definieron de acuerdo a criterios de clasificación ACR, SLICC o el diagnóstico del reumatólogo a cargo del paciente. Utilizando la definición ACR, las tasas de prevalencia e incidencia, estandarizadas por edad, fueron 62,2 and 4,6/105 años-persona, respectivamente. Las tasas fueron 9 veces mayores en mujeres que en hombres, tanto en prevalencia (107,4 vs. 12,5) como en incidencia (7,9 vs. 1,0). Comparado con las mujeres blancas no-hispanas (64,3), la prevalencia fue mayor en mujeres negras no-hispanas (210,9), hispanas (138,3) y asiáticas no-hispanas (91,2). Las tasas de incidencia fueron mayores en mujeres negras no-hispanas (15,7) comparadas con asiáticas no-hispanas (6,6), hispanas (6,5) y mujeres blancas no-hispanas (6,5). El método de captura-recaptura

incrementó las tasas de prevalencia e incidencia (75,9 and 6,0, respectivamente). Las definiciones alternativas, sin ajustes de captura-recaptura, mostraron cifras de prevalencia e incidencia ajustadas por edad superiores (73,8 and 6,2, respectivamente, por SLICC y 72,6 y 5,0 por el criterio del reumatólogo) a las obtenidas mediante criterios ACR, con patrones similares por sexo y raza.

### Comentarios

En el año 2002, el CDC de USA publicó los datos de mortalidad en el LES entre 1979 y 1998, destacando un incremento del 70% en mujeres de raza negra entre los 45-64 años; además, de todas las muertes en el LES, el 36% se produjeron entre los 15 y 44 años de edad (MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51:371). Esto llevó al desarrollo de registros para evaluar la frecuencia del LES y caracterizar los pacientes detectados. Los dos estudios que comentamos, de amplio y variado ámbito poblacional y muy exhaustivos en sus fuentes, utilizando criterios ACR para el diagnóstico de LES y el criterio del médico experto, han estimado las cifras de incidencia y prevalencia de LES en dos áreas geográficas de USA y confirman que su frecuencia es alta, especialmente en mujeres de raza negra (lo que también sucede en otras regiones del mundo [Ann Rheum Dis 2017;56:1945]), seguidas de asiáticas o hispanas y menor, en mujeres de raza blanca; la frecuencia de LES en varones es unas nueve veces menor que en mujeres. Con anterioridad, la misma iniciativa del CDC de USA, llevada a cabo en otras áreas geoetnográficas, estimó una alta frecuencia de LES en población amerindia y de nativos de Alaska (Arthritis Rheum 2014;66:2494) y en mujeres de raza negra, especialmente entre los 30 y 59 años (Arthritis Rheum 2014;66:357), que además iniciaban su enfermedad a edad más temprana y tenían una peor evolución con afectación renal más frecuente y grave (Arthritis Rheum

2014;66:369). Además, las cifras de frecuencia no son iguales en los 5 estudios, lo que nos recuerda que existen diferencias geográficas y de criterios para clasificar a los pacientes como afectados de LES, pero parece claro que en USA la carga de esta enfermedad es importante.

### MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA (MBE) PARA LA TOMA DE DECISIONES INDIVIDUALIZADAS EN EL PACIENTE. EL CASO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

Wivel AE, Lapane K, Kleoudis C, et al. Am J Med 2017;130:1290-97.

Los autores describen un método para la creación de perfiles de historias, con relevancia clínica, utilizando los datos de los pacientes incluidos en dos ensayos clínicos, BLISS-52 y BLISS-76, que evaluaron pacientes con LES que presentaban actividad de su enfermedad y serología positiva. La variable resultado que se consideró fue la medida de respuesta, SRI (Systemic lupus erythematosus Responder Index), a las 52 semanas de tratamiento en ambos estudios. Se seleccionaron 1.175 pacientes que disponían de información suficiente y se elaboró un algoritmo, utilizando 11 variables, incluidas 4 biológicas (anti-dsDNA, C3, C4, PCR), 2 clínicas (SLEDAI y dosis de prednisona) y 5 socioconductuales (FACIT, EQ-5D, EAV, SF-36 físico y mental). La proporción de respondedores según el SRI que empeoraron o fueron no respondedores en cada una de estas variables osciló entre el 27,5 y el 42,3%. Los valores del estadístico kappa, como medida del acuerdo entre el SRI y las variables referidas, fueron bajas, indicando que cada una de estas variables biológicas o descritas por el pa-

cientemente proporcionan información diferente y complementaria a la que supone el SRI. Los autores concluyen que estos perfiles suponen una útil taxonomía para la amplia variedad de pacientes con LES, en este caso relacionado con su respuesta al tratamiento, y podrían ayudar matizando la toma de decisiones de los clínicos en su práctica habitual.

### Comentarios

En la actualidad, utilizamos la información sanitaria de mejor calidad, en el sentido de ajustarse más a la realidad, siguiendo la metodología de la MBE. En este sentido, los ensayos clínicos controlados aleatorizados y los metanálisis de otros estudios primarios que incluyen un amplio y relativamente heterogéneo número de pacientes, en oposición a los estudios observacionales y la experiencia personal del médico, se consideran de mayor jerarquía de evidencia y sirven de guía a la hora de tomar decisiones en los pacientes individuales. Uno de los apartados que plantea la MBE se refiere a una pregunta: ¿se beneficiaría mi paciente de esta intervención válida y de aceptables resultados?, es decir, ¿le vendrá bien el tratamiento al paciente que estoy viendo en la consulta? (JAMA 1994; 271:59). Pero, la aplicación de las evidencias generadas en la investigación es un proceso complejo, multidimensional, que incluye el seguimiento del curso clínico del paciente y que debe incorporar aspectos biológicos y psicosociales. Ahora, se pretende afinar algo más al definir el perfil de nuestros pacientes y compararlo con un grupo de pacientes parecidos, en los que conocemos su respuesta al tratamiento/no tratamiento por la publicación correspondiente. Además, este procedimiento puede irse modulando a lo largo su curso clínico en el proceso de toma de decisiones (Am J Med 2017;130:1246). Aunque la metodología es compleja, estos resultados pueden representar una

mejora en la atención de nuestros pacientes con LES, de forma que apoyen nuestras decisiones en la asistencia diaria.

## MARCADORES BIOLÓGICOS INDICATIVOS DE BROTE DE ACTIVIDAD EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES). REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Gensous N, Marti A, Barnetche T, et al. *Arthritis Res Ther* 2017;19:238.

Este estudio planteó identificar, mediante una revisión sistemática de la literatura, cuáles son los biomarcadores más exactos y fiables para predecir la aparición de un brote de actividad en pacientes con LES. Con la ayuda de un bibliotecario, se revisaron las bases de datos Medline y Embase, desde su inicio hasta abril de 2015, junto con los resúmenes de las comunicaciones presentadas en los congresos de ACR y EULAR de 2010 a 2014. Dos revisores independientes evaluaron los títulos y resúmenes de los artículos, en inglés o francés, para su selección y analizaron las publicaciones referidas a la relación entre uno o más marcadores biológicos y la presencia de una exacerbación de la enfermedad, utilizando un cuestionario específico. Seleccionaron 69 publicaciones (se incluyeron ensayos clínicos controlados y estudios observacionales, en pacientes adultos) y 7 tipos de biomarcadores que se utilizan de forma habitual en la práctica clínica, así como otros 9 biomarcadores más novedosos. Aunque los niveles séricos de anticuerpos anti-DNA, anti-C1q y BlyS, o los niveles urinarios de TWEAK, podían ser candidatos, los autores no pudieron establecer un biomarcador como la referencia con más potencial para predecir el desarrollo de un brote de activi-

dad. Además, los diseños (muchos retrospectivos, múltiples determinaciones, diferencias étnicas y características basales, definición de brote, medidas de actividad y respuesta, etc.), los biomarcadores utilizados (con claras diferencias en las características operativas de las diferentes pruebas) y los resultados de los estudios fueron muy heterogéneos, de forma que la falta de estandarización de los datos, impidió que se identificaran biomarcadores con suficiente potencia.

### Comentarios

La historia natural del LES, con brotes de actividad y daño acumulado por efecto de dicha actividad y del tratamiento que reciben los pacientes para controlar la enfermedad, supone un alto coste en morbilidad. Disponer de una herramienta que avise del inicio o mantenimiento de la actividad sería fundamental para el control de la enfermedad, pero hasta el momento no disponemos de ninguna que funcione como referencia ideal. El seguimiento en la consulta con ciertas pruebas diagnósticas, analíticas y de imagen, es la recomendación que mantienen los expertos (*Arthritis Rheum* 1999;42:1785; *Ann Rheum Dis* 2008;67:195; *Ann Rheum Dis* 2010;69:1269; *Ann Rheum Dis* 2014;73:958). En esta revisión sistemática se destacan las dificultades que existen para interpretar los cambios en los niveles de los marcadores biológicos, tanto clásicos (anticuerpos anti-DNA, niveles de complemento, anti-C1q [aceptable valor predictivo negativo en nefritis], anti-ENA, etc) como más novedosos, como predictores del desarrollo de un brote de actividad en el LES renal y extrarrenal. La conclusión es que, en una enfermedad tan compleja como el LES, se necesita estandarizar estas pruebas para conseguir la exactitud y fiabilidad que permita a los clínicos su utilización en la práctica asistencial. Las posibilidades de los modelos de múltiples

biomarcadores combinados está también por explorar (Arthritis Rheumatol 2016;68:1955). La futura medicina personalizada y los tratamientos dirigidos específicamente

hacia las dianas implicadas en la fisiopatología de la enfermedad, requerirán biomarcadores sensibles y específicos. Por el momento, como se ha indicado, el se-

guimiento clínico y los niveles séricos de anti-DNA y complemento, deben ser la guía para prever o controlar un brote de actividad en el LES.

# ESCLERODERMIA



Norberto Ortego Centeno

Raquel Ríos Fernández

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

## EVALUACIÓN PRETRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA. RECOMENDACIONES EUROPEAS

D. Fargue, Burt RK, Oliveira MC, et al. Bone Marrow Transplantation 2017; 1-9

Los pacientes con una forma difusa, rápidamente progresiva, de ES, tienen una elevada mortalidad esperada en los 5 años siguientes del inicio de la enfermedad. El tratamiento con ciclofosfamida tiene una limitada eficacia, si es que tiene alguna, por lo que hay que buscar alternativas para el tratamiento de estos enfermos. Desde hace muchos años el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TAMO) se está explorando como una posible alternativa con resultados prometedores en los ensayos ASSIST y ASTIS. Este procedimiento, no obstante, no está exento de eventos adversos, incluida la muerte. Con objeto de minimizar la mortalidad asociada al procedimiento se han desarrollado estas guías por parte de la

“European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)-Autoimmune Disease Working Party (ADWP), en las que se detalla la valoración cardiopulmonar que debe hacerse, previo al procedimiento.

Los autores hacen un breve resumen de la afectación cardiopulmonar en la ES y la forma de evidenciarla, en general, y los métodos a utilizar como una valoración pretransplante.

La ecocardiografía bidimensional y en modo-M aportan importante información sobre la situación del corazón. No obstante, los autores recomiendan la utilización del Doppler tisular del anillo tricuspídeo lateral y del anillo mitral lateral y anterior, por su valor para detectar disfunción del ventrículo derecho e izquierdo, respectivamente, y especulan sobre el posible valor que en el futuro pueda jugar la ecocardiografía “speckle-tracking”. En cuanto a la RMN la consideran la prueba oro para evaluar la posible afectación cardíaca, tanto desde el punto de vista funcional, como morfológico, tanto para la detección de posibles zonas de fibrosis, como para la de-

tección de defectos de la perfusión subendocárdica. Además, ante la menor duda, a los pacientes se les debe realizar un cateterismo cardíaco ya que la HAP es una contraindicación para el TAMO. Durante el cateterismo debe hacerse una sobrecarga de volumen. La valoración de una afectación intersticial, mediante TACAR y pruebas funcionales, es mandatorio, aunque es difícil diferenciar los pacientes de más riesgo de aquellos con un posible mayor beneficio del TAMO.

Recomiendan los autores que los pacientes a valorar tengan < 65 años, que la ES tenga <5 años, aunque pudiera considerarse un tiempo mayor de evolución, siendo los mejores candidatos los que tienen una evolución < 4 años. Como los tratamientos actuales requieren dosis elevadas de ciclofosfamida, debe descartarse una afectación cardíaca importante y la presencia de HAP

### Comentarios

El TAMO lleva practicándose muchos años, aunque con resultados cada vez más aceptables, sigue siendo una técnica que levanta tanto expectativas, como temores.

Realizarla en los pacientes adecuados se acompañará, indudablemente, de mejores resultados. Es poco probable que esta sea el tratamiento definitivo de esos pacientes que siguen un curso tan agresivo que se nos van de las manos, pero mientras llega ese tratamiento definitivo, no debemos dejar de considerarlo como una alternativa.

## ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A LA ESCLERODERMIA

Christopher J. Mullin, Stepehn C. Mathai.  
www.c-rheumatology.com 2017; 29, Number 6

Se trata de un artículo interesante para quien intenta mantenerse actualizado en el campo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) asociada a la esclerodermia (ES). En la introducción nos recuerdan la morbimortalidad asociada a la HAP en la ES, su prevalencia y la necesidad de hacer un diagnóstico precoz. Con este propósito nos plantean dos posibilidades: 1) mejorar los métodos de cribado para detectar la enfermedad lo antes posible una vez que ha aparecido, y 2) identificar la lesión de la vasculatura pulmonar antes de que aparezca una HAP en el reposo.

En cuanto al primer planteamiento, las guías actuales recomiendan hacer un cribado anual de todos los pacientes con ES. El algoritmo DETECT utiliza una combinación de datos clínicos, de laboratorio, de función pulmonar, ECG y ecocardiografía para decidir sobre la realización de un cateterismo cardiaco derecho y ha demostrado tener una elevada sensibilidad. Si bien, como algunos estudios demuestran que el mejor método de detección precoz sería aplicar algún método de seguimiento, porque muchos enfermos siguen "a su amor" y solo se valoran si aparece clínica.

En cuanto al segundo planteamiento, el diagnóstico precoz pasa por la realización de prueba de esfuerzo. Para que aparezca un ascenso de la PAPm se calcula que debe estar afectada el 50-70 % de la vasculatura. Un ascenso de la presión pulmonar con el ejercicio (Ej-HAP) se ha postulado que es el reflejo de una afectación pulmonar precoz y por eso este es un campo de investigación. Además, en la ES hay una alteración de la reserva contráctil funcional del VD y un deterioro del acoplamiento ventrículo-vasos pulmonares, que empeora con el ejercicio. En la definición antigua de HAP se incluía una PAPm > 30 mmHg con el esfuerzo. Pero en 2009 desapareció este concepto. No obstante recientemente se vuelve a considerar, sobre todo en pacientes con ES, además del criterio de PAPm habría que considerar un gradiente transpulmonar > 3 UW con el ejercicio. Los pacientes con Ej-HAP, en un estudio, tuvieron un pronóstico similar a los pacientes con HAP en reposo. Si los pacientes con Ej-HAP evolucionan más rápidamente a una HAP en reposo y si se benefician de tratamiento, es una incógnita que esperemos se resuelva próximamente.

En cuanto al tratamiento, desde hace tiempo se ha desechado la anticoagulación de estos pacientes al haberse apreciado que no solo no van mejor los pacientes anticoagulados, sino que van peor. Por otra parte, el ejercicio programado parece mejorar la calidad de vida y mayor tolerancia al ejercicio. En lo que respecta al tratamiento específico, el estudio AMBITION (ambrisentan + tadalafilo), seguido del estudio ATPAHSS, sugieren que en estos pacientes no tenemos que andarnos con tonterías y se debe hacer un tratamiento combinado desde el principio, incluso en pacientes con riesgo bajo o moderado.

En el momento actual hay varios ensayos clínicos (EC) en marcha, algunos de los cuales solo incluyen pacientes con ES. Hay un EC con RTX, otro con ifetroban (un an-

tagonista del receptor tromboxano A2/prostaglandina H2). Otro con bardoxolona (modulador antioxidante que restaura la producción de energía por las mitocondrias).

En cuanto al trasplante pulmonar cada vez es más evidente que la supervivencia es similar a la de los pacientes sin ES, siempre y cuando se seleccionen los pacientes.

### Comentarios

Es un artículo de los que gusta leer porque, en poco espacio, incluye mucho contenido de gran interés, y que seguramente deba cambiar nuestra forma de actuar. Ni que decir tiene, que los comentarios dedicados a los estudios con esfuerzo nos parecen de especial interés.

### ¿UN TRATAMIENTO ANTIVIRAL PARA LA ESCLERODERMIA? MENUDA NOVEDAD

Cecilia G. Sánchez, Steven V. Molinski, Rafael Góngora BS, et al. Arthritis Rheumatol. 2017 Sep 21. doi: 10.1002/art.40326.

El papel de TGF- $\beta$ 1 en la patogenia de la ES es conocido desde hace tiempo. Ha habido varios intentos de utilizarlo como diana en el tratamiento de la enfermedad, que han tenido poco éxito. Ahora nos llega una nueva esperanza de la mano de nelfinavir, un fármaco utilizado para el tratamiento del HIV por su eficacia inhibiendo las proteasas VIH-1 y VIH-2 que son cruciales en la replicación vírica. Pero esta molécula tiene otras propiedades, de tal manera que en la actualidad se están probando en varios cánceres. Además, tiene efectos antiinflamatorios a través de la activación de la proteína-fosfatasa 2 y la inhibición de la señalización proteína-quinasa mitógeno activada en los macrófagos. En el caso de la ES su posible actuación se fundamentaría en sus propiedades antifibróticas que los autores demuestran en diferentes tejidos humanos, en fibroblastos y

en un modelo animal de ES inducida por bleomicina. Nelfinavir inhibió la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos mediada por TFG- $\beta$ 1 mediante la vía canónica. También inhibió la diferenciación de fibroblastos cutáneos y ventriculares y de precursores de adipocitos a miofibroblastos.

### Comentarios

El estudio es muy básico y remitimos a su lectura a los interesados en su desarrollo práctico. Nos ha parecido de interés por la falta de opciones terapéuticas para esta terrible enfermedad. En la discusión los autores hacen hincapié en que se trata de un fármaco

aprobado con una indicación y que no tendría que seguir un largo camino para su utilización en la ES si se demostrara su utilidad en un ensayo clínico adecuado. Aunque no sería la primera vez que un fármaco prometedor se quedara en dique seco, no deja de ser una joven promesa.

# SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.  
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

## ANTICUERPOS NO CLÁSICOS EN LOS PACIENTES CON SAF SERONEGATIVO

Zohoury N, Bertolaccini ML, Rodríguez-García JL, et al. *J Rheumatol.* 2017 Nov;44(11):1597-1602.

La mayoría de clínicos usamos los criterios de clasificación de Sydney 2006 para evaluar pacientes con sospecha de síndrome antifosfolípido (SAF). Aunque son sensibles y específicos, existen pacientes con criterios clínicos de SAF que son persistentemente seronegativos en los test específicos de laboratorio (criterios de laboratorio). Estos pacientes seronegativos (SAF seronegativo, SAF-SN) pueden pasar sin un diagnóstico y un tratamien-

to correctos hasta que presentan complicaciones clínicas graves.

El objetivo de este estudio fue describir el perfil de anticuerpos (AAF) en pacientes con SAF-SN usando marcadores de laboratorio no incluidos en los criterios de clasificación, valorar la utilidad clínica de estos marcadores de modo separado y en combinación, y estudiar si podrían incorporarse en los criterios de clasificación del síndrome.

Se categorizaron 175 pacientes consecutivos con sospecha de SAF en dos grupos: 107 cumplían criterios de la clasificación de SAF de Sydney (SAF seropositivo, SAF-SP) y 68 tenían manifestaciones clínicas sugestivas de SAF pero tenían una serología de los AAF incluidos en los criterios de laboratorio que era negativa en al menos dos oca-

siones (SAF-SN). En el momento de la inclusión de los pacientes las muestras fueron reevaluadas para los AAF clásicos y también se estudiaron marcadores que no forman parte de los criterios de clasificación del síndrome: anticuerpos frente al complejo antifosfatidilserina/protrombina, antifosfatidilserina, antiodominio-I de beta 2-GPI, antifosfatidiletanolamina y frente al complejo anticardiolipina/vimentina. Combinando los resultados de los anticuerpos no clasificatorios, 25 pacientes con SAF-SN (36,8%) y 89 con SAF-SP (83,2%) presentaron positividad para al menos uno de estos anticuerpos; es decir, algo más de un tercio de pacientes con SAF-SN pudieron ser reclasificados como SAF-SP.

Los autores concluyen que los

pacientes que muestran datos clínicos de SAF, pero que presentan negatividad de los marcadores de laboratorio clásicos o convencionales, deberían ser evaluados mediante la determinación de anticuerpos no clasificatorios. En esta serie, alrededor de un tercio de pacientes con SAF-SN mostraron reactividad a uno o más de estos marcadores. En consecuencia, debería considerarse una actualización de los criterios de clasificación que incorpore nuevos marcadores serológicos, a fin de mejorar la identificación de los pacientes con SAF para un tratamiento y manejo más adecuado.

### Comentarios

Los principales datos clínicos de los pacientes de este estudio se describieron en la única serie de pacientes con SAF seronegativo publicada hasta la actualidad, en donde los criterios de inclusión fueron la presencia de un criterio clínico de SAF (trombosis, morbilidad gestacional) y al menos dos manifestaciones clínicas, analíticas o de imagen no incluidas en los criterios de clasificación de Sydney (Ann Rheum Dis. 2012 Feb;71(2):242-4).

A pesar de no existir criterios de clasificación del SAF-SN y que, por tanto, en esta serie (en cualquiera de las dos publicaciones a las que hacemos mención) se pudieron incluir pacientes con una probabilidad variable de presentar realmente un SAF, aproximadamente un tercio de pacientes seronegativos pudieron ser reclasificados como SAF con serología positiva a algunos de los anticuerpos antifosfolípidos "no clasificatorios".

En la discusión los autores hacen especial referencia a los anticuerpos frente al complejo fosfatidilserina/protrombina (aPS/PT), por diversas razones: sencilla determinación mediante kits comerciales, estrecha relación con el desarrollo de episodios trombóticos, correlación con la positividad del anticoagulante lúpico, ausencia de interferencia en su determi-

nación con la toma de anticoagulantes, y por constituir una de las variables que componen el sistema de puntuación GAPSS (Global Anti-Phospholipid Syndrome Score), que ha demostrado un valor predictivo de eventos clínicos (en especial trombosis arterial) en pacientes con SAF.

Como conclusión, este estudio constituye una evidencia firme de la existencia de pacientes con síndrome antifosfolípido seronegativo, en quienes ante su sospecha debería solicitarse la realización de marcadores de laboratorio no clasificatorios. Las evidencias disponibles en la actualidad llevan a pensar que la reformulación de los criterios de clasificación del síndrome pueda conducir a la inclusión de los anti-PS/PT como cuarto criterio/anticuerpo clasificatorio.

### CALCULANDO EL RIESGO DE ACV EN EL SAF PRIMARIO

Radin M, Schreiber K, Cecchi I, et al. Eur J Neurol. 2017 Oct 30. doi: 10.1111/ene.13499. [Epub ahead of print]

La manifestación neurológica más frecuente en el síndrome antifosfolípido (SAF) primario es el ictus isquémico. Uno de los retos es tratar de identificar qué pacientes presentan un riesgo elevado de presentarlo o bien de recaer tras el primer episodio. Este trabajo trata de identificar los factores predictivos de ictus isquémico en una cohorte de pacientes con SAF primario.

Es un estudio prospectivo multicéntrico que incluyó 36 pacientes consecutivos con SAF primario y sospecha de presentar un primer evento isquémico cerebral agudo, con un seguimiento a 12 meses. En 10 (28%) de los 36 pacientes (edad media 41 años, 70% mujeres) la sospecha de ictus isquémico agudo se confirmó

mediante RM cerebral. Un 60% de estos pacientes tenían menos de 50 años. Seis de los 10 sujetos con ictus tenían antecedentes de tromboembolismo venoso y se encontraban recibiendo warfarina, con un objetivo de INR de 2-3. Un paciente tenía antecedentes de un evento isquémico arterial y estaba recibiendo warfarina (INR 2-3) y AAS, y una paciente tenía antecedentes de morbilidad obstétrica y recibía AAS. El tiempo en rango terapéutico en los pacientes con anticoagulación oral fue del 77,7%. El porcentaje de pacientes con hipercolesterolemia fue significativamente superior en aquellos con sospecha confirmada de ictus ( $p < 0,05$ ). Además se observó una proporción superior de positividad de anticuerpos anti- $\beta$ 2GPI (IgG/IgM) ( $p < 0,05$ ) y valores superiores del sistema de puntuación GAPSS, 8,9 vs 4 2,5 ( $p < 0,05$ ).

### Comentarios

Aunque se trata de una serie corta de pacientes, en el estudio destaca la juventud de los pacientes, la importancia del control de los factores de riesgo y el valor del sistema de puntuación GAPSS (variables dislipemia, HTA, anticuerpos anticardiolipina, anti-beta 2 GPI, anti-PS/PT y anticoagulante lúpico) como predictor de eventos isquémicos cerebrales.

En otro reciente estudio con el objetivo de valorar la recurrencia del ictus y centrado en la actividad serológica de los anticuerpos antifosfolípidos (Yonsei Med J. 2017 Nov;58(6):1128-1134.doi: 10.3349/ymj.2017.58.6.1128), los autores revisaron las historias clínicas de 99 pacientes con ictus isquémico con positividad de al menos un AAF (anticardiolipina -aCL-, anti- $\beta$ 2-glicoproteína I y/o anticoagulante lúpico -AL-). Los pacientes se dividieron en dos grupos: 1) SAF definido, cuando cumplían los criterios de laboratorio de clasificación del síndrome (criterios de Sapporo); 2) SAF indefinido (positividad de AAF que no cumplía dichos criterios). Se

comparó el riesgo de presentar una recurrencia trombótica en ambos grupos. De los 99 pacientes, 46 (46%) tenían una SAF definido. El seguimiento medio fue de 51,6 meses. Globalmente el número de eventos fue de 14 (30,4%) en el primer grupo y de 16 (30,2%) en el segundo (n.s.). Como conclusión, la recurrencia de trombosis en pacientes con ictus previo no dependió del estatus serológico de los pacientes. A pesar de que las conclusiones de este trabajo se contraponen a otros previos (incluido el artículo previamente comentado), no está demostrado que el nivel de positividad de los AAF, por más que tengan el valor de poder ser o no incluidos como criterios clasificatorios de laboratorio, tengan una correlación unívoca con el desarrollo de las complicaciones del síndrome, y lo que es probablemente más importante, los títulos de los anticuerpos varían, e incluso se negativizan, ya sea de modo transitorio o bien prolongado, a lo largo de la evolución; finalmente, existen anticuerpos no clasificatorios, como los anti-PS/PT, que no se determinan de modo rutinario pero que pueden presentarse hasta en un 40%-50% pacientes con SAF definido, que están incluidos en el sistema de puntuación GAPSS y que poseen una estrecha relación con el desarrollo de episodios trombóticos.

Por último, se recomienda la lectura de un artículo de revisión de las manifestaciones neurológicas del SAF (*Rheum Dis Clin North Am.* 2017 Nov;43(4):547-560. doi: 10.1016/j.rdc.2017.06.004). Las complicaciones neurológicas en los pacientes con síndrome antifosfolípido son frecuentes e incluyen ictus, epilepsia, demencia o disfunción cognitiva, corea, migrañas, psicosis y un cuadro de esclerosis múltiple like. Muchas de estas manifestaciones presentan un comportamiento clínico similar a las formas idiopáticas o no asociadas a SAF, si bien su tratamiento puede ser significativamente diferente, pues en el contexto del síndrome la anticoagulación o

el tratamiento inmunosupresor, o ambos, pueden mejorar el pronóstico de las mismas.

### DATOS CLÍNICOS Y SEROLÓGICOS RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD GESTACIONAL EN MUJERES CON SAF Y TRATAMIENTO CONVENCIONAL

Kaneko K, Mishima S, Goto M, et al. *Mod Rheumatol.* 2017 Oct 25:1-6. doi: 10.1080/14397595.2017.1386845. [Epub ahead of print]

Este estudio trata de evaluar los hallazgos clínicos y el perfil de anticuerpos antifosfolípidos (AAF), incluidos anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina (aCL) y antifosfatidilserina/protrombina (aPS/PT), sobre la morbilidad gestacional en pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) manejadas con tratamiento convencional.

Se estudiaron 34 mujeres con SAF y antecedentes de embarazo entre 2008 y 2016. Se definió éxito del embarazo cuando este terminó después de la semana 34 con un recién nacido de más de 1500 g bajo tratamiento convencional con heparina y/o AAS a bajas dosis. Quince mujeres fueron clasificadas dentro del grupo de embarazo sin éxito. En estas pacientes fue significativamente más frecuente el antecedente de trombosis, la positividad del AL y la morbilidad obstétrica previa, y la proporción de pacientes con positividad de aPS/PT, pero no la de aCL, fue significativamente superior frente a aquellas con embarazo a término.

Los autores concluyen que el perfil clínico y serológico puede constituir una herramienta de predicción de la viabilidad del embarazo en pacientes con SAF que han recibido un tratamiento antitrombótico clásico o convencional.

### Comentarios

Este estudio señala la importancia

de los antecedentes de eventos trombóticos y obstétricos y de la positividad del anticoagulante lúpico (AL) y los anti-PS/PT, no de los anticardiolipina, en el fracaso del embarazo en pacientes bajo tratamiento convencional con AAS y HBPM. En otros trabajos se ha señalado también la importancia de la positividad de los anticuerpos anti-beta 2 GP-I en el mismo sentido.

Aunque los autores señalan que se desconoce el papel patogénico específico de los AAF en las manifestaciones cardinales del síndrome, ponen de relieve la importancia de la positividad del AL y de los anti-PS/PT, lo que por una parte apoya el hecho de la necesidad de la reformulación de los criterios serológicos de clasificación del SAF, y por otro lado estos resultados permitirían seleccionar un grupo de pacientes cuya gestación podría mejorar mediante la implementación del tratamiento (los autores mencionan el empleo de inmunoglobulinas intravenosas, pero también podría incluirse el uso de bajas dosis de esteroides en las primeras semanas de la gestación).

Este artículo puede complementarse con la lectura de un interesante estudio que valora la utilidad del dímero D para guiar el tratamiento anticoagulante en gestantes con SAF que han presentado pérdidas fetales recurrentes (*Am J Reprod Immunol.* 2017 Oct 11. doi: 10.1111/aji.12770). En este trabajo se describe cómo en pacientes con SAF embarazadas que presentan niveles elevados de dímero D (DD) basalmente, se observó una mayor proporción de recién nacidos vivos en aquellas tratadas con AAS más HBPM en relación a las que tomaron solamente AAS (93% vs 62%,  $p < 0,001$ ), diferencia que no se observó en aquellas con niveles de DD normales (87% vs. 84%). Los autores concluyen que la terapia combinada AAS más HBPM no sería necesaria en todos los casos, pudiendo estar especialmente indicada en gestantes con niveles basales elevados de dímero D.

# VASCULITIS



José Luis Callejas Rubio  
Manuela Moreno Higuera

Unidad de Enfermedades Autoinmunes  
Sistémicas. Hospital San Cecilio. Granada

## TOCILIZUMAB EN LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES: ¿EN TODAS, SÓLO EN LAS FORMAS RECURRENTE, O SÓLO EN FORMAS RECURRENTE CON FRACASO DE OTRO INMUNOSUPRESOR?

Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. N Engl J Med. 2017 27;377(4):317-28.

Ensayo clínico doble ciego controlado con placebo para investigar si el tratamiento con tocilizumab (Toci) resulta en una mayor respuesta sostenida sin corticoides que placebo. El diagnóstico de arteritis de células gigantes (ACG) se realizó cuando la biopsia de la arteria temporal mostraba datos de ACG (156 pacientes) o había evidencia de vasculitis de grandes vasos en angiografía, angio-TC, angio-RM o PET (115 pacientes).

Se incluyeron 251 pacientes, 120 de nuevo diagnóstico y 131 con formas recidivantes. Se dividieron en 4 grupos: 1) 100 pacientes que recibieron Toci subcutáneo semanal (dosis de 162 mg) más una pauta de prednisona descendente de 26 semanas; 2) 50 pacientes con Toci cada 2 semanas y prednisona descendente durante 26 semanas; 3) 50 pacientes que recibieron placebo y prednisona durante 26 semanas; y 4) 51 pacientes que recibieron placebo y prednisona durante 52 semanas.

El objetivo principal fue comparar el porcentaje de pacientes con remisión sin corticoides en la semana 52 (ausencia de brotes y normalización de la PCR) y remisión sostenida (RS), de la semana 12-52 con adherencia al descenso de la pauta

de corticoides. Como objetivos secundarios, valorar diferencias en las dosis acumuladas de corticoides, incidencia de brotes (recurrencia de síntomas/signos o una elevación de la VSG a 30 mm o más atribuible a la ACG, que requiriese un aumento en la dosis de corticoides), cambios de calidad de vida por SF-36 y valoración de la actividad por escala analógica visual (VAS).

La RS ocurrió en la semana 52 en el 56% de los pacientes tratados con Toci semanal y en el 53% de los tratados cada 2 semanas, comparados con el 14% y 18% de los tratados con placebo durante 26 y 52 semanas respectivamente, con  $p < 0,0001$  para las comparaciones de cada tratamiento activo con placebo. La dosis media acumulada de corticoides en la semana 52 fue de 1862 mg en cada grupo de Toci, comparado con 3296 mg en el grupo placebo de 26 semanas ( $p < 0,001$ ) y 3818 mg en el de 52 ( $p < 0,001$ ). En el subgrupo de 131 pacientes con formas recidivantes, el riesgo de brote fue menor en el grupo que recibió Toci semanal que en el grupo de placebo de 26 (HR 0,23, 99% CI, 0,09-0,61;  $p < 0,001$ ) y 52 semanas (HR 0,36, 99% CI, 0,13-1;  $p = 0,01$ ); no hubo diferencias con placebo si la pauta fue de Toci cada 2 semanas. Respecto a los resultados de calidad de vida mediante SF-36 se observó una mejoría de 4,1 y 7,7 puntos respectivamente en el grupo de Toci semanal y cada 2 semanas frente a un descenso (lo que implica empeoramiento) de -0,28 y -1,49 en los grupos placebo de 26 y 52 semanas. No hubo diferencias entre los tratados con Toci entre sí. La puntuación de la escala VAS disminuyó también de

forma significativa en los grupos con Toci que los placebo.

Se observaron efectos adversos graves en el 15%, 14%, 22% y 25% de los pacientes de los grupos 1, 2, 3 y 4, respectivamente. La infección fue el más frecuente, considerándose grave en el 7%, 4%, 4% y 12% de los pacientes de los respectivos grupos. Hubo un solo caso de neuritis óptica isquémica anterior en el grupo 2.

Los autores concluyen que Toci, semanal o cada 2 semanas, combinado con una dosis de prednisona en dosis decrecientes durante 26 semanas es superior a placebo más corticoides durante 26 y 52 semanas, para conseguir remisión en pacientes con ACG. Es necesario un seguimiento a largo plazo para determinar la duración de la remisión y la seguridad de Toci.

Con posterioridad a la publicación de este ensayo ha habido varias cartas al editor haciendo referencias a diferentes problemas como son que la normalización de la PCR y la VSG podría ser motivada por el propio efecto del Toci sobre estos marcadores y no por mejoría de la vasculitis, el tipo de pacientes incluidos con baja prevalencia de manifestaciones oftalmológicas (0,8 %) y el bajo uso de metotrexato en las formas recidivantes (17 %).

### Comentarios

Pensamos que son necesarios más estudios para considerar al Toci como tratamiento de entrada en todos los pacientes con ACG y que, probablemente, sea necesario un estudio comparado con corticoides y metotrexato que demuestre su superioridad. En las formas recurrentes, parece que la pauta semanal es la que debería ser utilizada.

## AZATIOPRINA EN VASCULITIS ASOCIADA A ANCA EN REMISIÓN: CUANTO MÁS TIEMPO, MEJOR

Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, et al. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(10):1662-8.

La duración del tratamiento de mantenimiento en las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) no está bien establecido. Las recaídas ocurren entre 30-50 % a los 5 años y se han asociado con el diagnóstico de granulomatosis con poliangeítis (GPA), especificidad frente a PR-3, afectación ORL, persistencia de positividad de los ANCA después del tratamiento de inducción y la suspensión del tratamiento corticoideo e inmunosupresor. El objetivo es determinar si el mantenimiento del tratamiento con azatioprina (AZA) y prednisona (PD) durante 48 meses es más efectivo en prevenir recaídas que suspender el tratamiento a los 24 meses del diagnóstico.

Estudio REMAIN (*prolonged REMission-MAIntenance therapy in systemic vasculitis*) realizado por la *European Vasculitis Society* (EUVAS) que incluyó pacientes de 33 centros de 11 países europeos. Los criterios de inclusión fueron: 1) Diagnóstico de GPA, poliangeítis microscópica o vasculitis limitada al riñón; 2) Afectación renal y/o de pérdida de función de un órgano vital (pulmón, cerebro, ojo, nervio motor o intestino) y ANCA positivos; 3) Tratamiento de inducción a la remisión al menos durante 3 meses con ciclofosfamida y PD, con o sin plasmaféresis; y 4) Remisión estable con AZA y PD. Se excluyen, entre otros, a pacientes con recaídas graves, con enfermedad renal estadio final en el momento de la inclusión y a aquellos que no estuviesen en remisión estable por al menos 6 meses a los 18 meses después de comenzar el tratamiento. Se definió remisión como una puntuación de 0 en la escala BVAS, recaída mayor (REMA) como la recurrencia o aparición por primera vez de al menos 1 de los 24 ítems del BVAS que indican afectación de un órgano vital atribuible a actividad de la vasculitis, y recaída

menor como la recurrencia o aparición por primera vez de al menos 3 de los otros ítems del BVAS.

Se siguieron un total de 110 pacientes, 59 suspendieron el tratamiento y 51 lo mantuvieron. En el momento de la aleatorización la dosis media de AZA fue de 99+/-37 mg y la de PD 5,9+/-2,2 mg. El 51% de los pacientes que continuaron el tratamiento y el 56% de los que lo suspendieron tenían ANCA positivos.

El 62,7 % de los pacientes que suspendieron el tratamiento tuvieron recaídas frente al 22 % del grupo que mantuvo el tratamiento inmunosupresor, siendo el riesgo relativo de 2,84 veces (95% CI 1,72-4,9). El 78 % de las recaídas ocurrieron tras suspender la AZA vs. 8 % en el grupo de mantenimiento. La dosis media diaria de AZA en el momento de la recaída fue de 75 mg en el grupo de continuación frente a 0 mg en el grupo en que se suspendió. La recaída fue REMA en 35 % de los que abandonaron el tratamiento y en 13,5 % de los que lo mantuvieron ( $p = 0,007$ ). No hubo diferencias en el filtrado glomerular al final del estudio. Ninguno de los que mantuvieron el tratamiento desarrollaron enfermedad renal terminal comparado con 7,8 % de los pacientes que lo suspendieron. No hubo diferencias en la mortalidad. La positivización de los ANCA durante el seguimiento fue significativamente mayor en el grupo que dejó el tratamiento. El 29 % de los pacientes con ANCA negativos en el momento de la aleatorización que suspendieron el tratamiento presentaron un brote, y el 83 % de los que recaídas que tenían ANCA negativos en la inclusión los positivizaron en la recaída. En el análisis uni y multivariante el abandono del tratamiento y la positividad de los ANCA en el momento de la aleatorización fueron los únicos factores predictores de recaída durante el seguimiento. Ni la especificidad de los ANCA ni el fenotipo de la vasculitis fueron predictores de recaída. No hubo diferencias en el tipo de recaídas, en la puntuación BVAS media en el momento de la recaída ni en los efectos adversos.

Los autores concluyen que el mantenimiento del tratamiento más allá de 24 meses para mantener la remisión reduce el riesgo de recaída y mejora la supervivencia renal en VAA.

### Comentarios

Con los resultados de este estudio parece deducirse que debemos mantener el tratamiento con inmunosupresores durante más tiempo, probablemente en aquellos pacientes que mantienen los ANCA positivos. La negativización de los ANCA no asegura la ausencia de recaída. El hecho de que el 83 % de los pacientes presentaran recaída coincidiendo con una positivización de los ANCA obliga a la monitorización estrecha de los mismos, al menos durante los primeros meses de suspensión del tratamiento.

### UTILIDAD DEL PET EN EL RECONOCIMIENTO Y TRATAMIENTO DE LAS VASCULITIS

Pipitone NAM, Versari A, Salvarani C. *Curr Opin Rheumatol.* 2017 Oct 13. doi: 10.1097/BOR.0000000000000459. [Epub ahead of print]

Los autores de este trabajo llaman la atención sobre varios aspectos del PET y vasculitis sistémicas:

#### 1. Interpretación de los hallazgos.

- A nivel vascular, puede demostrar inflamación en aterosclerosis (limitada en extensión e irregular) y vasculitis (captación lineal y suave en segmentos vasculares más extensos).
- Arterias generalmente exentas de aterosclerosis y un patrón lineal de 18 F-Fluorodesoxiglucosa (FDG) en segmentos vasculares más extensos, sugieren vasculitis. Sin embargo, una captación difusa arterial en extremidades inferiores es menos específica de vasculitis.
- La captación no discrimina vasculitis infecciosa de no infecciosa.

- La captación aislada peripro-tésica arterial no es específica para vasculitis activa.
  - No hay un método universalmente aceptado para puntuar la captación vascular de FDG.
  - Escala visual de Meller: 0 (sin captación), 1 (< que la captación hepática), 2 (similar a la captación hepática) y 3 (> que la captación hepática). En pacientes sin tratamiento, el 2 y el 3 son considerados relativamente específicos para vasculitis activa.
  - SUV max (valor de captación máximo estandarizado): es mayor en vasculitis que en aterosclerosis, si bien existe una variabilidad considerable de valores de corte óptimos.
  - SUV max tiene mejor rendimiento frente a la escala visual de Meller, con diferencia estadísticamente significativa en ramas supraórticas. Ambos tienen buena concordancia para identificar enfermedad activa (93 % vs. 87 % respectivamente).
2. Papel en el diagnóstico.
- 90 % y 87 % sensibilidad, y 98 % y 73 % especificidad, en arteritis de células gigantes (ACG) y arteritis de Takayasu, respectivamente.
  - Ha demostrado aumentar la precisión diagnóstica frente a TC/RM en pacientes con manifestaciones atípicas.
  - No hay diferencias significativas en valores SUV max y escala visual entre PET-TC y PET-RM, pero no hay datos suficientes que apoyen la superioridad del segundo sobre el primero.
3. Predicción de la evolución.
- Si bien es un apoyo, su papel no está establecido. En general, en pacientes con un curso complicado, la captación es significativamente mayor y el mejor parámetro discriminatorio de extensión es la TLG (gli-colisis total de la lesión).
  - En ACG la captación basal de FDG no se correlacionó con riesgo posterior de recaída.
  - La captación en una arteria es un factor de riesgo para complicaciones posteriores en el mismo segmento. Si bien esto sugiere un papel pronóstico, no olvidar que para la correcta visualización y monitorización de la pared del vaso, se debe realizar una técnica de imagen morfológica.
4. Papel en el seguimiento.
- Sigue en debate. Debido a que su sensibilidad disminuye casi un 50 % poco después del inicio de tratamiento corticoide, aunque que puede persistir una captación de bajo grado a pesar de la remisión clínica (enfermedad latente vs. remodelación vascular), inconsistencia con marcadores inflamatorios e índices de actividad de la enfermedad.
5. Papel en la periaortitis crónica.
- Puede ser más sensible que los estudios morfológicos.
6. Papel en vasculitis de mediano/pequeño vaso:
- No es útil ya que no detecta vasos con una luz  $\leq 4$  mm.
  - No diferencia lesiones inflamatorias de neoplásicas.
- Los autores concluyen que el PET es útil en el reconocimiento de VGV, si bien sus métodos de puntuación necesitan ser estandarizados.

### Comentarios

Interesante y extensa revisión sobre el papel del PET en VGV. Para nuestra práctica diaria nos quedamos con que es una buena técnica diagnóstica en pacientes no tratados y contribuye a identificar pacientes con riesgo de complicaciones vasculares, con idea de poder realizar un seguimiento más exhaustivo en ellos. Coincidimos con los autores en que queda mucho por aclarar sobre todo en relación a su interpretación en pacientes tratados.

### EVENTOS CARDIOVAS-CLARES EN VASCULITIS ASOCIADA A ANCA

Houben E, Penne EL, Voskuyl AE, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Sep 18. doi: 10.1093/rheumatology/kex338. [Epub ahead of print]

La EULAR recomienda la valoración del riesgo cardiovascular (RCV) en pacientes con vasculitis asociada a ANCA (VAA), pero ese riesgo está poco cuantificado. El objetivo de este estudio fue cuantificar el aumento de RCV en pacientes con VAA, incluyendo la cardiopatía isquémica (CI), el accidente cerebrovascular (ACV) y la enfermedad arterial periférica (EAP).

Se realizó un metanálisis de estudios observacionales originales de las bases de datos PubMed, Embase.com y la Biblioteca Cochrane, publicados hasta Agosto de 2016. Criterios de inclusión: estudios de cohortes o casos-controles; informe de eventos cardiovasculares -ECV- (CI, ACV y/o EAP); una estimación de la asociación entre el estado de VAA y el resultado, como riesgo relativo (RR), odds ratio, tasa de incidencia o hazard ratio e intervalo de confianza (IC) del 95%, o información suficiente para calcularlos; y comparación con al menos un grupo control. Se identificaron 1.375 estudios y se incluyeron 7, con casi 14.000 pacientes con VAA, frente a controles de población general en 6 estudios y pacientes con enfermedad renal crónica en uno.

La VAA conlleva un RR de 1,65 (IC del 95 %: 1,23-2,22) para todos los ECV; 1,60 (IC del 95 %: 1,39-1,84) para CI y 1,20 (IC del 95 %: 0,98-1,48) para ACV. No se encontraron estudios que abordaran el riesgo de EAP por separado. No se observó heterogeneidad en las estimaciones. Por tanto, se demuestra que los pacientes con VAA tienen un aumento del RCV del 65 %, similar al de otras enfermedades inflamatorias crónicas. La mayor parte de este riesgo se debe a un aumento en la CI, con una tendencia para el ACV y datos muy limitados para la EAP.

Como factores de riesgo del aumento del RCV se postulan la vas-

culitis activa, la aterosclerosis (disfunción endotelial, un aumento de rigidez arterial y mayor grosor de la íntima-media), un estado de hipercoagulabilidad y/o hemorragia, los efectos secundarios metabólicos (hiperglucemia, hipertensión y obesidad central) de los glucocorticoides, una actividad física deteriorada por el daño crónico, y la enfermedad renal crónica. La mayoría de los estudios no proporcionan suficiente información clínica para

determinar la contribución potencial de cada uno. Dos estudios recientes han encontrado que la edad, la especificidad ANCA-mieloperoxidasa, la hipertensión y el índice de masa corporal predicen los ECV en estos pacientes.

Se concluye que existe una clara necesidad de un manejo activo del RCV en pacientes con VAA.

### Comentarios

Nos parece un trabajo que viene

a reforzar la recomendación de la EULAR para realizar el seguimiento y terapia activa de los factores de RCV tradicionales como parte de la atención global para estos pacientes. Sin embargo, se requieren más estudios sobre el perfil de RCV y su estratificación según las características del paciente y la enfermedad, lo que podría aportar nuevos conocimientos sobre otros factores no tradicionales y contribuir a tratamientos preventivos futuros.

# SÍNDROME DE SJÖGREN



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

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

## REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS DE LA EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE SJÖGREN SECUNDARIO A ENFERMEDADES AUTOINMUNES REUMATOLÓGICAS

Alani H, Henty JR, Thompson NL, et al.  
Scand J Rheumatol. 2017 Sep 20:1-14. doi:  
10.1080/03009742.2017.1324909.

En este metanálisis y revisión sistemática de la literatura los autores se proponen investigar la epidemiología y el perfil clínico y serológico del síndrome de Sjögren secundario (SSs) a enfermedades autoinmunes reumatológicas. Dicha revisión abarcó el periodo de tiempo comprendido entre 1984 y 2016 y un total de 42 estudios cumplieron los criterios de inclusión: estudios centrados en la epidemiología, diagnóstico y/o seguimiento de los pacientes con

SSs. De estos 42 estudios, sólo 19 fueron finalmente considerados de la suficiente calidad como para ser incluidos en el meta-análisis, 11 sobre SSs en pacientes con artritis reumatoide (AR) y 9 sobre SSs en pacientes con lupus sistémico eritematoso (LES). Entre los hallazgos más significativos destacaron: 1) la prevalencia de SSs asociado a AR y LES fue del 19.5% y 13.9%, respectivamente, con una clara predominancia del sexo femenino (radio mujer/varón de 14.7 y 16.82, respectivamente). Además, considerando los restantes 21 estudios con menor grado de evidencia, se pudo observar una prevalencia de SSs en la esclerosis sistémica (ES) del 14-60% y del 10-23% en pacientes con miopatías inflamatorias (MI). 2) En cuanto a la edad, los pacientes con SSs asociado a LES resultaron ser de mayor edad que aquellos con LES aislado, a diferencia de lo ob-

servado con los pacientes con SSs asociado a AR, ES o MI, donde no se encontraron diferencias significativas. 3) Clínicamente se apreció menor prevalencia de afectación renal y mayor de fenómeno de Raynaud y afectación tiroidea así como mortalidades más bajas en los pacientes con SSs asociado a LES comparados con aquellos con LES sin SS, mientras que los pacientes con SSs asociado a AR presentaron una mayor prevalencia de afectación articular en comparación con aquellos con AR aislada. 4) Serológicamente, tan sólo destacó la esperada mayor prevalencia de anticuerpos anti-Ro y anti-La en pacientes con SSs asociado a LES.

### Comentarios

El SS puede presentarse aisladamente o asociada a otras enfermedades autoinmunes, situación que clásicamente era denominada SSs

y que hoy prefiere ser denominada por algunos autores como "poliautoinmunidad asociada al SS". Previamente, han sido pocos los estudios que se han propuesto investigar la epidemiología y los rasgos clínicos y serológicos de esta entidad y de ahí la justificación de la presente revisión sistemática. Entre las conclusiones extraídas por este trabajo se encuentran que el SS es más frecuente en mujeres (independientemente de la enfermedad autoinmune subyacente considerada) y que pueden existir ciertos perfiles clínicos diferenciadores (sobre todo en el LES) que permitan ayudar a distinguir el SS primario del asociado a otras enfermedades autoinmunes. Pero además, los autores evidencian, no sólo una gran carencia de estudios longitudinales prospectivos que profundicen en la epidemiología, peculiaridades clínicas y pronóstico de este tipo de pacientes, sino además una falta de consenso y especificidad en los criterios clasificatorios del SS asociado a otras enfermedades autoinmunes, (sobre todo al LES), lo cual podría dificultar su identificación y eventualmente su manejo.

## VALORACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Manifestaciones neurológicas en el síndrome de Sjögren primario. Margaretten M. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017 Nov;43(4):519-529.

Las manifestaciones neurológicas en los pacientes con síndrome de Sjögren (SS) primario aparecen en aproximadamente el 20% de los pacientes, bien al inicio de la enfermedad, o a lo largo del curso de la misma, y suelen relacionarse con la actividad subyacente.

En los pacientes con SS primario, con frecuencia nos encontramos cuadros clínicos neurológicos que requieren tratamiento precoz, siendo fundamental excluir otras

causas posibles diferentes al SS. El tratamiento de la afectación neurológica en los enfermos con SS debe ir orientado a abordar el proceso patogénico subyacente (vasculopatía, vasculitis, desmielinización).

En el artículo que comentamos a continuación se realiza una revisión de los diferentes tipos de afectación neurológica en el SS, que puede ser periférica, central o del sistema nervioso autónomo.

En cuanto a la afectación neurológica periférica, los autores resumen sus variedades en una tabla que se puede consultar en la referencia arriba detallada.

La neuropatía periférica se presenta en hasta el 25% de los pacientes con SS primario y se asocia con peor pronóstico del SS, especialmente los tipos de mononeuritis múltiple o neuropatía sensitivomotora.

La neuropatía sensorial dolorosa cursa con disestesias dolorosas en las partes distales de las extremidades, habitualmente iniciándose en miembros inferiores, y no suele asociarse a alteraciones electrofisiológicas objetivables salvo que haya afectación concomitante de fibra gruesa.

La presencia de disestesias asimétricas y de distribución parcheada obliga a descartar una ganglionitis dorsal, en la que se afectan las fibras finas y se caracteriza por infiltración por LTCD8.

La polineuropatía sensitivomotora se caracteriza por la presencia de parestesias y debilidad muscular simétrica distales (extensores dedos pies y pies) y ausencia o disminución de los reflejos osteotendinosos. El estudio electrofisiológico objetiva la afectación axonal que implica a fibras motoras y sensitivas. Este cuadro es de especial transcendencia clínica pues se asocia con peor evolución del SS, asociación a púrpura palpable, vasculitis, crioglobulinemia, descenso de C4 y desarrollo de linfoma.

La mononeuritis múltiple se manifiesta característicamente por la caída del pie, pero en ocasiones es difícil sospecharla pues el paciente puede no ser consciente y compen-

sa la debilidad dorsiflexora con otras maniobras durante la marcha, como elevar más la rodilla del miembro afecto. La biopsia del nervio afecto muestra degeneración axonal e infiltrado inflamatorio perivasculax. En estos casos está indicado descartar una crioglobulinemia subyacente y cabe destacar que la respuesta al tratamiento suele ser favorable y mantenida en el tiempo.

Las mono y polineuropatías craneales se han descrito en el SS, siendo la más común la afectación trigeminal.

La radiculoneuropatía es un trastorno raro y se expresa con disfunción sensitiva y motora, se debe a inflamación de las raíces nerviosas y presenta el hallazgo de hiperproteínorraquia (sin pleocitosis) en el LCR.

La neuropatía autonómica tiene una prevalencia difícil de estimar, pero es posiblemente la forma menos común. Puede empeorar la producción de lágrima y saliva y contribuir al empeoramiento del síndrome seco de estos pacientes. En casos graves, se expresa con hipotensión ortostática, dolor abdominal, estreñimiento, disfunción vesical, pupila de Adie, hipohidrosis/anhidrosis.

La prevalencia de la afectación del sistema nervioso central (SNC) también varía entre las series, pudiendo presentarse en el 20-25% de los pacientes con SS primario, con frecuencia precede al diagnóstico del SS y su espectro clínico es amplio, pudiéndose tratar de lesiones focales centrales, encefalitis, meningitis aséptica, síndromes cerebelosos, trastornos del movimiento tipo corea, neuromielitis óptica, y cuadros neurocognitivos (trastornos de memoria o cognitivos-demencia) o psiquiátricos (depresión).

Se han descrito como factores predictores la afectación pulmonar, la duración de la enfermedad y el descenso de C4.

La utilidad de la RM en el diagnóstico de la afectación del SNC es mayor en las lesiones focales, pero no en las difusas, pues no existen hallazgos específicos de SS.

Algunos pacientes con SS presentan un cuadro neurológico cuya

sintomatología y curso pueden remedar una esclerosis múltiple, siendo además similares los hallazgos radiológicos (afectación difusa subcortical y periventricular de sustancia blanca) y bioquímicos (presencia de pleocitosis linfocitaria y bandas oligoclonales en LCR).

Son frecuentes la aparición de ansiedad, depresión y trastornos del sueño en pacientes con SS.

La presencia de anticuerpos anti-fosfolípidos confieren un mayor riesgo de fenómenos tromboembólicos, sin embargo, no se ha encontrado mayor riesgo de ictus en pacientes con SS y sin tales anticuerpos, en

comparación con la población general de edad y género similares.

En cuanto al tratamiento, los autores destacan que no existen ensayos controlados y aleatorizados que valoren los efectos de los inmunosupresores en la afectación neurológica en SS, por lo que hacen referencia a trabajos publicados sobre series de casos o a observaciones realizadas en otras patologías, tales como el LES.

Por otro lado, destacaremos algunos aspectos terapéuticos. Los antidepresivos tricíclicos deben evitarse por sus efectos anticolinérgicos. Las inmunoglobulinas intravenosas

(IGIV) pueden administrarse en pacientes con neuropatía sensitiva o motora y trastornos desmielinizantes periféricos que no hayan respondido a glucocorticoides y otros inmunosupresores. Gabapentina suele conseguir controlar la sintomatología en las neuropatías. En la afectación de SNC, glucocorticoides, IGIV, CFM, AZA, MTX y RTX se han empleado con diferentes resultados según distintos autores.

La disfunción autonómica puede requerir tratamiento con fludrocortisona o agentes simpaticomiméticos como midodrina o betabloqueantes y en casos graves IGIV o RTX.

# SARCOIDOSIS



Francisco J. García Hernández<sup>1,2</sup>

Mª Jesús Castillo Palma<sup>1,2</sup>

Rocío González León<sup>1,2</sup>

Julio Sánchez Román<sup>1</sup>

Grupo de Investigación CTS-279<sup>1</sup>  
Servicio de Medicina Interna,  
(Hospital Virgen del Rocío). Sevilla.<sup>2</sup>

## ¿ES PEOR LA EVOLUCIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR CUANDO SE ASOCIA A SARCOIDOSIS?

Boucly A, Cottin V, Nunes H et al. Eur Respir J 2017 50: 1700465; DOI: 10.1183/13993003.00465-2017..

Interesante trabajo que analiza la evolución a largo plazo de 126 pacientes nuevamente diagnosticados entre 2004 y 2005, procedentes del Registro Francés de Hipertensión Pulmonar, afectos de sarcoidosis (SD) asociada a hipertensión arterial pulmonar (HAP) grave. Los criterios hemodinámicos de inclusión fueron: presión arterial pulmonar media (PAPm) >35 mm Hg o PAPm = 25-35 mm Hg con índice cardia-

co < 2,5 L/min/m<sup>2</sup>. La afectación pulmonar era avanzada en la mayoría de los pacientes (el 74% estaba en estadio radiológico IV). Noventa y siete pacientes (77%) recibieron tratamiento dirigido a HAP. En 33 (26%) se instauró o se mantuvo tratamiento inmunosupresor en el momento del diagnóstico de HAP. A los 4 meses de iniciado el tratamiento de HAP, la resistencia vascular pulmonar (RVP) descendió de 9,7±4,4 a 6,9±3,0 unidades Wood (p<0,001), parámetro directamente relacionado con disminución de la presión pulmonar, pero este descenso no se acompañó de una mejoría significativa en la capacidad de ejercicio, objetivo considerado habitualmente como medida de resultados en estos pacientes. Entre los 11 que

se sometieron únicamente a tratamiento inmunosupresor, solo se comprobó mejoría hemodinámica en 4, dos de ellos con adenopatías compresivas. Desafortunadamente, a pesar de la mejoría observada en algunos pacientes, tras un seguimiento medio de 28 meses, 39 pacientes precisaron incrementos en la terapia para HAP, 9 se sometieron a trasplante pulmonar y 42 murieron. La supervivencia al cabo de 1, 3 y 5 años fue de 93%, 74% and 55%, respectivamente.

En resumen: 1) El tratamiento dirigido a HAP mejoró a corto plazo los datos hemodinámicos en pacientes con SD-HAP, pero sin cambios en su capacidad de ejercicio. 2) El tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresores mejoró la he-

modinámica en pacientes seleccionados. 3) La HAP en pacientes con SD permanece asociado a un peor pronóstico que en pacientes con HAP idiopática (HAPI) lo que hace del trasplante pulmonar una opción que debe considerarse en pacientes seleccionados.

### Comentarios

La hipertensión pulmonar (HP) asociada a SD se incluye dentro del grupo 5 de la clasificación de Niza, de 2013 (HP de mecanismos multifactoriales poco claros). En los pacientes con SD esta complicación comporta un incremento de 8 a 10 veces la mortalidad y se desarrolla entre el 1 y el 28% de los casos (otros autores mencionan hasta el 74%), con dependencia directa del estadio radiológico y en dependencia inversa de la capacidad vital funcional. Es decir, más frecuente y más intensa cuanto mayor es el grado de fibrosis (semejanza con el grupo 3). Pero existen pacientes con SD-HP, sin alteraciones radiológicas (parenquimatosas pulmonares) ni espirométricas que lo justifiquen con una HAP semejante a los casos con HAPI (grupo 1; a los que se refiere específicamente este trabajo); a veces con aumento desproporcionado del cociente CVF/DLco, como ocurre en casos de HAP asociada a esclerosis sistémica (ES). Esta variante (HAP) es realmente muy infrecuente; representa el 0,5% en el Registro Español (REHAP). En otros pacientes la HP se relaciona con disfunción cardíaca sistólica/diastólica (semejantes a los del grupo 2). O con SD hepática (hipertensión portopulmonar, también del grupo 1). O con enfermedad pulmonar venooclusiva (grupo 1). O los raros casos de HP en pacientes con asociación SD + ES (también grupo 1). O con lesiones microtrombóticas distales (grupo 4). O con compresión vascular central por adenopatías o fibrosis mediastínica (grupo 5). Tal complejidad de mecanismos, que pueden superponerse, se traduce lógicamente en complejidad en el tratamiento (para el que carecemos de momento de unas guías terapéuticas específicas) y una peor evolución.

## SARCOIDOSIS Y ATAQUE TERRORISTA A LAS TORRES GEMELAS

Webber MP, Yip J, Zeig-Owens R et al. *Respir Med* 2017 Jun 7. pii: S0954-6111(17)30170-1. doi: 10.1016/j.rmed.2017.06.004.

El 11 de septiembre de 2001 (11/9), asistimos sobrecogidos, frente a la pantalla de televisión, al desmoronamiento de dos imponentes torres del World Trade Center (WTC) de Nueva York tras el brutal impacto de dos aviones comerciales dirigidos por terroristas. La tremenda mortandad y morbilidad inmediata se prolongó en forma de diferentes efectos nocivos a más largo plazo sobre la salud debidos a las altas concentraciones de sustancias tóxicas liberadas a partir de las miles de toneladas de escombros. Estudios preliminares ya habían informado de una frecuencia de sarcoidosis (SD), en tres cohortes de trabajadores expuestos al desastre del WTC, superior a la esperada. Los autores de este trabajo (un nutrido grupo que integra internistas, reumatólogos, pediatras, cardiólogos, neumólogos, intensivistas...neoyorquinos), a partir de los estudios citados valoraron específicamente dicha frecuencia en los bomberos expuestos. Estimaron la incidencia de SD en aproximadamente 13.000 varones, entre bomberos y trabajadores de los Servicios Médicos de Emergencias (T-SME), enrolados en The Fire Department of the City of New York (FDNY) WTC Health Program. Compararon dicha incidencia con la existente en sujetos no expuestos a esa situación, diagnosticados entre 2001 y 2015 y demográficamente similares, procedentes de otro estudio: el Rochester Epidemiology Project (REP), estimando la relación de incidencia estandarizada (RIE) y el intervalo de confianza de 95% (IC 95%). En segundo lugar examinaron la incidencia correspondiente a distintos niveles de exposición en el WTC. Identificaron 68 casos desarrollados con posterioridad al 11/9 en la cohorte FDNY. Todos ellos bomberos; ninguno entre los T-SME. La frecuencia total en el grupo FDNY fue significativamente mayor que la

esperada (RIE = 2,8; IC 95% = 2,2; 3,6) a partir de lo observado en el estudio REP. Cuando se incluyeron solamente casos sintomáticos, el RIE descendió a 2,2 (IC 95% = 1,5; 3,0), pero permaneció significativamente elevado. Por último, el RIE ascendió desde 2,7 (95% IC 95% = 2,0; 3,5) en los casos con menor exposición en el WTC, a 4,2 (IC 95% = 1,9; 8,0) en los más intensamente expuestos.

### Comentarios

La SD es un proceso inflamatorio multisistémico de etiología desconocida para el que se ha definido una amplísima variedad de factores desencadenantes. Fundamentalmente, infecciosos, ambientales y ocupacionales, que actúan sobre un terreno genético predisponente. Entre estos últimos figuran la exposición a humos, a gases, a partículas de metales (berilio, aluminio, cobre, circonio, titanio), a polvos de origen orgánico (mohos, hidrocarburos aromáticos, proteínas aviarias) o inorgánico (talco, arcilla, sílice, carbonato cálcico, yeso), fibras (de vidrio, de asbesto) muchos de ellos liberados conjuntamente y en grandes cantidades en el WTC. Determinadas profesiones, como marinos, trabajadores en granjas aviarias, en agricultura, en manufacturas de automóvil, o profesionales sanitarios se consideran de riesgo. Los bomberos, por sus especiales condiciones de trabajo se considera que están también especialmente expuestos a desarrollar SD de manera proporcional a la intensidad de la exposición al ambiente tóxico tal como queda demostrado en el trabajo de Weber et al.

## MÁS ACERCA DE SARCOIDOSIS Y ATAQUE TERRORISTA A LAS TORRES GEMELAS

Hena KM, Yip J, Jaber N et al. *CHEST* 2017, doi: 10.1016/j.chest.2017.10.014.

Trabajo complementario del anterior, también de los mismos autores, acerca de las características y de la

evolución de los órganos afectados en la SD nuevamente desarrollada en bomberos expuestos a la polución masiva desencadenada por el ataque terrorista al WTC durante el 11/9.

Se identificaron 74 afectados, en 59 de los cuales se realizó un seguimiento de 15 años post-exposición. La incidencia de SD en este colectivo fue de 25/100.000 mientras que, en la población general en EEUU oscila entre 2,5 y 7,6/100.000 en varones blancos (la incidencia comunicada en España. Se detectó afectación radiológica pulmonar, en el momento del diagnóstico, en 98% con clara tendencia a la resolución (parénquima y adenopatías) hasta un 45% durante su evolución. Los parámetros de función pulmonar fueron, en

casi todos los casos, normales. Por el contrario, la frecuencia de manifestaciones extratorácicas (con una prevalencia mayor que la observada en población no expuesta al WTC), articulares (15%) y cardíacas (16%) fueron incrementándose a lo largo del seguimiento; menos frecuentes fueron las oculares (5%) y cutáneas (2%). En ningún caso se detectó alteración del metabolismo cálcico. La mayoría de los individuos (76%) no recibió ningún tratamiento. Cinco (8%) se trataron con glucocorticoides orales por disnea y deterioro funcional respiratorio. De ocho casos, con sintomatología articular, 1 se trató con hidroxicloroquina y metotrexato, y siete con anti-TNF $\alpha$ . Tres casos con SD cardíaca se trataron con desfibrilador intracardíaco.

## Comentarios

La característica fundamental de este trabajo es que se trata de un estudio lineal acerca de la evolución de las manifestaciones clínicas de un grupo amplio y homogéneo de pacientes con SD desencadenada por exposición simultánea y masiva a desencadenantes ambientales. Son importantes las disquisiciones que hacen los autores sobre la diferencia en la expresión clínica con poblaciones de SD no expuestas a WTC y la importancia de vigilar la participación cardíaca incluso en asintomáticos. Este trabajo, pendiente de publicación, puede descargarse desde:

[http://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(17\)32916-1/pdf](http://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(17)32916-1/pdf)

# MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



Francisco J. García Hernández<sup>1,2</sup>  
Mª Jesús Castillo Palma<sup>1,2</sup>  
Rocío González León<sup>1,2</sup>  
Julio Sánchez Román<sup>1</sup>

Grupo de Investigación CTS-279<sup>1</sup>  
Servicio de Medicina Interna,  
(Hospital Virgen del Rocío), Sevilla.<sup>2</sup>

## MIOSITIS EN PACIENTES CON LUPUS

LiangY, Leng RX, Hai-Feng PanHF. Med Sci Monit 2017; 23: 2543-9.

Es este un estudio transversal, realizado sobre población China, para analizar la prevalencia de las diferentes variedades de miositis en pacientes hospitalizados con lupus eritematoso sistémico (LES). Los criterios de inclusión fueron:

debilidad muscular persistente + incremento de creatinquinasa (CK) con exclusión de otras causas (cirugía, isquemia cardíaca, cáncer...) + electromiografía (EMG) con rasgos miopáticos. En la muestra de 1701 pacientes con LES se detectaron 44 que los cumplían (2,58 %).

Los pacientes con miositis asociada (LES/Mi) eran significativamente más jóvenes y con menor duración de la enfermedad y pre-

sentaban con mayor frecuencia (análisis univariante) erupción cutánea eritematosa, alopecia, pericarditis, vasculitis, anticuerpos anti-Sm, anti-RNP y anti-DNAn, trombocitopenia, leucopenia, descenso de C3 y C4, elevación de VSG y de dímeros-D y enfermedad activa. Mediante regresión logística multivariada se comprobó asociación positiva entre miositis con enfermedad activa, leucopenia

y alopecia. La miositis se asoció negativamente con el empleo de glucocorticoides e inmunosupresores tanto en el análisis univariado como multivariado. La frecuencia de enfermedad arterial o venosa, hipertensión o diabetes, no difería significativamente entre ambos grupos. Concluyen que la significativa asociación con alopecia, leucopenia y enfermedad activa, en LES, puede sugerir la posibilidad de LES-Mi (y es necesario diferenciarla de la simple mialgia).

### Comentarios

Aunque la mialgia y la fatigabilidad son muy frecuentes en los pacientes con LES, la verdadera miositis (LES-Mi) es una característica muy infrecuente (entre 1 y 3% en diferentes series, aunque en algunas, menos fiables en sus criterios de inclusión, llega a 16%). Sus características son semejantes a las de las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII): clínicas, analíticas, electromiográficas y anatomopatológicas. Estas últimas se mencionan sólo de pasada en el artículo que comentamos pero se analizan con más profundidad en estudios previos. El trabajo que comentamos contiene un número de pacientes realmente importante. Garton e Isenberg (Br J Rheumatol 1997) presentaron una serie más limitada y con un enfoque un poco distinto: 30 pacientes con MII de los que, once, asociaban LES. Compararon las características de los pacientes con MII aislada con las de aquellos con LES/Mi. Estos últimos eran significativamente más jóvenes. Combinando ambos trabajos deducimos que los pacientes con LES-Mi son más jóvenes que los que tienen enfermedad "pura" (sea LES o MII); además no hay diferencia de sexos entre LES/Mi y LES, pero hay menos mujeres en el grupo MII. En el trabajo de Garton, la disminución de la fuerza muscular y el incremento de CK fueron semejantes en ambos grupos. Liang et al no informan en cuanto a comparación en el curso de la enfermedad entre LES y LES-MI, pero sí, Garton, entre

estos últimos y MII: habitualmente es crónico o remitente-recidivante en ambos. Atendiendo de nuevo a la combinación de los dos trabajos, es posible establecer una gradación entre la gravedad de la evolución de los tres grupos: menor en LES y mayor (semejante en ambas) en LES-Mi y en MII.

### TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS EN MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

Moghadam-Kia S, Oddis Ch V, Aggarwal R. Clin Rev Allergy Immunol 2017; 52: 81-7.

Se trata de una revisión muy concisa y, a la vez, práctica, acerca de la utilidad de los nuevos tratamientos biológicos tanto en miopatías inflamatorias idiopáticas (MII): polimiositis (PM), dermatomiositis (DM) y DM juvenil (DMJ) como en enfermedad pulmonar intersticial asociada a miositis (EPI-AM). Realizada por expertos del Myositis Center, (División de Reumatología e Inmunología Clínica de la Universidad de Pittsburgh)

La comentamos brevemente: Los glucocorticoides (GCs) continúan siendo el tratamiento inicial de elección en MII (pese a que se carece de ensayos controlados que lo sustenten) complementados habitualmente con otros agentes inmunosupresores (IS). En casos refractarios, contamos actualmente con la posibilidad de utilizar algunos nuevos fármacos biológicos que actúan sobre ciertas vías patogénicas.

**Rituximab** (RTX), anticuerpo monoclonal (AcMo) anti-CD20, se utilizó inicialmente en casos aislados o series muy cortas de pacientes con MII refractarias que se comentan en este trabajo; nosotros mismos publicamos, en 2010 y 2011, los resultados en una serie de 20 pacientes (Clin Exp Rheumatol 2011; 29:363-4). La tasa de respuestas favorables fue del 88,9% a los 6 meses y del 63,6% al año.

La mayoría pudo interrumpir los GCs. Se produjeron recaídas en 10 pacientes. La respuesta a ciclos sucesivos de RTX fue igualmente elevada (85,7% a los 6 meses). El NIH impulsó un amplio estudio multicéntrico aleatorizado (RIM) para evaluar la eficacia de RTX en MII refractaria, en 195 pacientes (75 PM, 72 DM, 48 DMJ). La mitad recibió 2 infusiones de RTX basalmente y la otra mitad lo hizo 8 semanas después. Los resultados no difirieron entre ambos grupos, pero el 83% de pacientes con fallo terapéutico de GCs e IS cumplieron la definición predeterminada de mejoría. Se analizan a continuación, en el trabajo que comentamos, las respuestas favorables, con RTX, en casos con EPI asociada. En nuestra experiencia (op.cit.) la función respiratoria también mejoró en 4 de los 5 pacientes con MII-EPI. Las **inmunoglobulinas intravenosas** (GGIV) han resultado efectivas en MII refractarias con disfagia o con infecciones concomitantes. Algunas de sus ventajas, destacadas por los autores, son la posibilidad de utilización en embarazadas (con contraindicación para IS) y su rapidez de acción. Con otros agentes biológicos, la experiencia es mucho más limitada. Los AcMo **anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab)** tienen mala fama en MII tanto por los pobres resultados obtenidos como por su potencial efecto inductor de miositis. Nuestra propia experiencia con anti-TNF en MII, aunque corta, es igualmente decepcionante.

Comentan los autores que son necesarios nuevos estudios con ACMo que confirmen los resultados favorables preliminares (series cortas o casos aislados) comunicados con **tocilizumab** (anti-IL6), **sifalimumab** (anti-IFN $\alpha$ ), y **abatacept** (inhibidor de la coestimulación de linfocitos T). Otros agentes muy prometedores (también con experiencias limitadas) son **alemtuzumab** (que se une a CD52 en linfocitos T y B), **fingolimod** (modulador de un receptor de esfingosina 1 fosfato que atrapa los linfocitos T en los órganos lin-

foides), **basiliximab** (bloqueador de la cadena  $\alpha$  del receptor de IL-2 de linfocitos T y B) y **eculizumab** (que se une a la fracción C5 del complemento e inhibe su escisión en C5a y C5b, por lo que sería especialmente útil en DM, en cuyas lesiones juega un importante papel la activación del complemento) cuya eficacia se comprobó en un estudio piloto enmascarado y controlado.

### Comentarios

Recomendamos la lectura detenida de este trabajo (por cierto una revisión periódicamente actualizada de este grupo de expertos), que ofrece una panorámica muy útil, sobre el tratamiento con agentes biológicos (aunque limitada sólo a ellos) en MII. Pueden descargarlo (libremente) desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4945479/>

Existe también alguna información (no mencionada en este trabajo), con el empleo de **anakinra** (antagonista recombinante del receptor de IL-1), en MII refractaria, incluidos (aunque con resultados pobres) algunos casos de miositis por cuerpos de inclusión; o con **roxolinitib** (un inhibidor de JAK2) en un único caso de resolución de una DM de un paciente que sufría simultáneamente una mielofibrosis post-policitemia vera (con mutación JAK2 V617F para Janus Kinasa-2). Otras terapias en desarrollo o pendientes de publicación son el empleo de **cloruro de litio** (para inducir autofagia y aclaración de las proteínas mal plegadas), de **arimoclomol** (inductor de la proteína de shock térmico BYM338), o terapia de transferencia génica con **folistatín**.

Nosotros también hemos revisado el tratamiento de las MII (incluyendo tanto agentes biológicos como inmunosupresores "clásicos"), en un tratado reciente sobre MII, cuya lectura pensamos que también puede ser de utilidad (Avances en miopatías inflamatorias. Barcelona. Marge Médica Books. Barcelona 2017; 143-64).

## PATRÓN DE AUTOANTICUERPOS: INDISPENSABLE EN MIOSITIS JUVENIL DE RECIENTE COMIENZO

Sarah L. Tansley SL, Simou C, et al. Journal of Autoimmunity 2017; 84: 55-64.

Trabajo realmente notable. Parte de la base de que la miositis juvenil (MJ, menores de 16 años) es una entidad infrecuente, que plantea un diagnóstico diferencial problemático con otras entidades más prevalentes en este colectivo (lupus eritematoso de inicio juvenil [LESIJ], artritis idiopática juvenil [AIJ] e, incluso síndromes de superposición), que es necesario descartar también distrofias musculares (DM) y otras enfermedades genéticas, que se caracteriza por un retraso diagnóstico considerable (4-6 meses en EE.UU.) y que dicho retraso impide el empleo precoz de tratamientos potentes, cosa crucial en cuanto a la reducción de morbilidad. Para solventar estos problemas, un considerable número de profesionales, pertenecientes a varias instituciones del Reino Unido, investigan la utilidad de los anticuerpos específicos de miositis (AEM), descritos en adultos y jóvenes con miositis (y que permiten la clasificación en distintos subgrupos), como biomarcadores para el diagnóstico precoz y el pronóstico evolutivo de la MJ de reciente comienzo (MJRC).

El número de pacientes estudiados, 380 procedentes de la UK Juvenile Dermatomyositis Cohort and Biomarker Study (JDCBS), es realmente impresionante si consideramos la rareza de la DJ (no mencionan cuál es la prevalencia en UK; en nuestro país, la Asociación Española de Pediatría, comunica un 0,2/100.000 habitantes para la variante dermatomiositis [DM], que corresponde a más del 90% de pacientes con MJ). Como controles se incluyeron 318 pacientes con AIJ, 21 con LESIJ, 27 con DM y 48 niños sanos.

El método empleado para la detección de AEM (anti-t-RNA-sintetasa [anti-Jo-1, anti-PL7, anti-PL12

y anti-ZO], anti-Mi2, anti-SAE, anti-TIF1 $\gamma$ , anti-SRP, anti-NXP2, anti-MDA5 y anti-HMGCR) así como anticuerpos asociados a miositis (AAM: anti-U1RNP, anti-RNAPII, anti-PmScl, anti-Scl-70, anti-Ro 60, anti-La, anti-Ku, anti-RNAPI/III y anti-U3RNP), utilizamos sólo las siglas en aras de la brevedad, sucintamente fue radioinmunoprecipitación, con células K562, complementada con ELISA (junto con la secuencia de valoración), es minuciosamente detallado en el trabajo.

Los resultados más importantes fueron: **1)** Se identificó la presencia de AEM o AAM en el 59% de los pacientes con MJ y en ninguno de los controles (con excepción de U1RNP, que se encontró en 38% de pacientes con LESIJ). Aunque, a nosotros, nos resulta un tanto chocante que anti-Ro/SSA y anti-La/SSB no aparecieran en controles, concretamente en pacientes con LESIJ; Novak GV et al los detectan en 32% y 16%, respectivamente, en una serie de 645 pacientes con LESIJ (Autoimmun Rev 2017;16:132-5). **2)** En los pacientes con MJ, los AEM se detectaron en 49% y los AAM en el 11%. **3)** Los subtipos de autoanticuerpos se asociaron con la edad de inicio de la enfermedad, con las variantes clínicas (musculares y extramusculares) y con el tratamiento recibido: los pacientes con positividad para TIF1 $\gamma$  (la más frecuente en esta serie) siguieron un curso más grave y con mayor necesidad de utilización de ciclofosfamida intravenosa y/o agentes biológicos, por lo que podemos considerar dicha positividad como un importante factor de mal pronóstico que induce a iniciar tratamiento agresivo de forma precoz.

### Comentarios

Este trabajo incluye, además de un extenso número de pacientes con MJ, un importante número de controles, lo que le confiere un gran valor. Los AEM presentan una considerable sensibilidad (49%) y una especificidad absoluta (100 %) para el diagnóstico de MJ por lo que su presencia orienta fuertemente a este diagnóstico. Inversamente, la positividad de alguno de estos an-

ticuerpos descartaría LESIJ, AIJ o distrofias musculares. Los autores analizan detalladamente el fenotipo correspondiente a las distintas positivities de autoanticuerpos y las

implicaciones terapéuticas asociadas a estas positivities, conclusiones demasiado numerosas para ser comentadas aquí. Recomendamos encarecidamente, por tanto,

la lectura detenida del artículo, que puede descargarse libremente desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5656106/pdf/main.pdf>

# OFTALMOLOGÍA



Encarnación Jiménez Rodríguez  
Paloma Rivera de Zea

Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga.

## EVALUACIÓN PREVIA AL COMIENZO DE TRATAMIENTO CON TERAPIA INMUNOSUPRESORA Y BIOLÓGICA: RECOMENDACIONES DE UN COMITÉ DE EXPERTOS.

Denis Wakefield, Peter McCluskey, Gerhild Wildner, et al. *Autoimmun Rev.* 2017 Mar;16(3):213-222.

El manejo que los autores proponen está basado en la experiencia clínica de un comité de expertos así como en una revisión de la literatura, teniendo en cuenta tratamientos con glucocorticosteroides, fármacos inmunosupresores y terapia biológica, en pacientes con enfermedad inflamatoria ocular grave. El resumen de las recomendaciones que establecen es el siguiente:

1. Previo al comienzo del tratamiento inmunosupresor o biológico, los pacientes deberían tener una evaluación individualizada para prevenir o minimizar las complicaciones relacionadas con la terapia y la enfermedad.

2. Se recomienda un manejo extendido en pacientes con enfermedad sistémica asociada.

3. En pacientes con altas dosis de glucocorticosteroides sistémicos durante más de tres meses, deberían realizarse una densitometría ósea y una evaluación del riesgo de fracturas basales, y repetir éstos a intervalos regulares. Los pacientes con evidencia de pérdida ósea significativa y/o osteoporosis deberían ser tratados, para prevenir mayor pérdida ósea, tan pronto como sea posible tras el comienzo del tratamiento.

4. Es necesario tener en cuenta consideraciones especiales en el tratamiento de niños, mujeres embarazadas y pacientes mayores.

5. Previo al comienzo de terapia sistémica debería revisarse el riesgo de infección y el estado de inmunización.

6. Los datos basados en la experiencia y las recomendaciones de los comités de expertos deberían utilizarse para elegir el tratamiento sistémico adecuado.

7. Revisiones regulares, monitorización, educación del paciente y preservación de la calidad de vida son fundamentales en el tratamiento.

### Comentarios

El objetivo de la primera recomendación es establecer la situación basal de la función orgánica, asegurarse de que no existe inflamación sistémica asociada o tumores malignos, infecciones o alteraciones gastrointestinales o psicológicas que puedan ser reactivados o exacerbados por el tratamiento inmunosupresor, así como evaluar el riesgo del paciente de interacción farmacológica y de desarrollar efectos secundarios potencialmente graves.

Respecto a la segunda recomendación, el tratamiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria ocular ha cambiado significativamente en los últimos tiempos, tanto por la mayor agresividad y precocidad en el tratamiento, como por la introducción de nuevos inmunosupresores, y la combinación de fármacos inmunosupresores con agentes biológicos. De ahí que el manejo de pacientes con uveítis grave, sea recomendable llevarlo a

cabo entre oftalmólogos con experiencia en enfermedad inflamatoria ocular e internistas u otros especialistas con experiencia en el manejo de patología inflamatoria sistémica y en el uso de fármacos inmunosupresores y biológicos.

En la tercera recomendación, los expertos resaltan la importancia de medir la densidad ósea basal, ya que el 10% de la pérdida ósea puede ocurrir entre los 3-6 meses del tratamiento con corticosteroides sistémicos. El aumento de riesgo de fractura se ha descrito con dosis de prednisona tan bajas como 2.5 a 7.5 mg/ día, y con frecuencia no da manifestaciones clínicas hasta que se produce la fractura, por lo que en los pacientes en los que se prevea que vayan a estar en tratamiento con cualquier dosis de corticosteroides durante más de tres meses se debe estudiar la densidad mineral ósea, mediante DEXA de cadera y columna vertebral y hacer medición de la 25-hidroxivitamina D sérica.

En niños con tratamientos corticosteroideos a altas dosis de forma prolongada, deben monitorizarse la estatura y el peso en cada visita. Existe experiencia con diferentes fármacos sistémicos como corticosteroides, metotrexate, azatioprina, micofenolato, ciclosporina, sulfasalacina y anti-TNF. Sin embargo, deben evitarse ciclofosfamida y otros agentes alquilantes. En embarazadas se han empleado corticosteroides, azatioprina, ciclosporina, sulfasalacina, inhibidores del TNF e interferones. Deben evitarse metotrexate, ciclofosfamida, clorambucilo y micofenolato por su potencial teratogénico. En hombres y mujeres que deseen tener hijos, deberían ser advertidos previamente al tratamiento con ciclofosfamida, clorambucilo, metotrexate y micofenolato sobre el riesgo de infertilidad y de menopausia precoz en mujeres.

Respecto a la quinta recomendación, en general, los pacientes deberían ser vacunados antes de comenzar con terapia inmunosupresora. Esto no es siempre posible, ya que el inicio de la inmunosupresión no debe retrasarse por la vacuna-

ción. La vacuna para el VVZ se recomienda en adultos que reciban una dosis <20 mg de prednisona/ día o un nivel bajo de inmunosupresión con otro fármaco. Los pacientes con tratamiento inmunosupresor también es recomendable que sean vacunados de gripe, pneumococo, haemophilus y VHB.

Por otra parte, los paneles de expertos han publicado guías para el uso de fármacos inmunosupresores y biológicos en pacientes con patología ocular inflamatoria; en ellas se recomienda que el abordaje terapéutico se individualice en función del síndrome ocular específico, de la severidad, de la edad

del paciente, de si existe patología inflamatoria sistémica asociada, de las comorbilidades sistémicas y del estilo de vida y las preferencias del paciente.

Por último, se recomienda que los pacientes sigan revisiones regulares para asegurarnos de que están adecuadamente inmunodeprimidos, que la respuesta está siendo adecuada y que no se están desarrollando efectos adversos. Es importante que el médico informe al paciente y a la familia sobre los objetivos del tratamiento y los problemas potenciales que podrían presentarse con el tratamiento inmunosupresor.

## PEDIATRÍA



Marisol Camacho Lovillo  
María José Lirola Cruz

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

### LA INHIBICIÓN DE IL-1 PUEDE TENER UN IMPORTANTE PAPEL EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI REFRACTARIA

Perrine Dusser and Isabelle Koné-Paut.  
Front. Pharmacol. 8:163

La enfermedad de Kawasaki (EK) y la artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJs) presentan ciertas similitudes. Las 2 constituyen

una causa importante de fiebre de origen desconocido en niños, comparten síntomas clínicos y en muchas ocasiones es difícil el diagnóstico diferencial entre ellas. Los hallazgos de laboratorio pueden ser muy similares. Podrían compartir los mismos agentes desencadenantes, factores de susceptibilidad o vías inmunopatogénicas. IL-1, IL-6, anti-TNF $\alpha$  e IL-18 están elevados en ambas, aunque la IL-18 está más elevada en AIJs que en EK. Todo ello conduce a la hipótesis de que la EK podría ser

considera una enfermedad autoinflamatoria como la AIJs. IL-1 juega un importante papel en la AIJs y también parece desempeñar un papel clave en la fisiopatología de la EK y sobre todo en la aparición de afectación cardíaca, hallazgo que se ha comprobado en modelos animales. Además del genotipo CC del gen inositol trifosfato 3 kinasa C (ITPKC) se asocia a susceptibilidad a EK y a resistencia a inmunoglobulinas intravenosas (IGIV). ITPKC CC se asocia a aumento de los niveles de calcio que aumentan la proteína NLRP3 que al activarse produce una elevación de IL-1. En la EK refractaria se ha usado además de corticoides, infliximab, aunque no se ha probado su eficacia en la reducción de la enfermedad coronaria. Los antagonistas de IL-1 se podrían utilizar en pacientes con mayor riesgo de EK grave o generalizar su uso a todos los pacientes con EK. Hasta el momento se han publicado casos clínicos con resultados prometedores en EK grave. Actualmente hay en marcha 3 ensayos clínicos, 2 con anakinra y uno con canakinumab, cuyos resultados nos ayudarán a dilucidar el papel de los antagonistas de IL-1 en la EK.

### Comentarios

Artículo de revisión muy claro, en el que repasan las novedades en IL-1 en EK. El mayor factor de riesgo para desarrollo de aneurismas coronarios en la EK es la resistencia a IGIV. En los últimos años los estudios se han focalizado en determinar factores de riesgo de no respuesta a IGIV y determinar cuál sería el tratamiento más apropiado para estos pacientes. Las similitudes clínicas e inmunológicas entre la AIJs y la EK nos han permitido estudiar el papel de la IL-1 en la EK e introducir el tratamiento con anti IL-1. En qué momento y a que pacientes se debe tratar con anti IL-1 está aún por determinar, probablemente los estudios en marcha arrojen luz sobre estos interrogantes.

## NUEVA HERRAMIENTA DE EVALUACIÓN DE RIESGOS PARA LA RESISTENCIA A LAS INMUNOGLOBULINAS EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI: APLICACIÓN DE UN ALGORITMO "RANDOM FOREST"

Takeuchi M, Inuzuka R, Hayashi T, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Apr 24. DOI: 10.1097/INF.0000000000001621

La enfermedad de Kawasaki (EK), vasculitis sistémica que acontece durante la infancia, es la principal causa de cardiopatía adquirida en la mayoría de los países desarrollados. El tratamiento estándar es la infusión de inmunoglobulina intravenosa (IGIV). El 10-20% de los pacientes serán refractarios al tratamiento y estarán más predispuestos a desarrollar lesiones en las arterias coronaria (LAC). Estudios recientes sugieren que la terapia primaria intensiva estratificada por riesgo puede ser beneficiosa en un subgrupo de pacientes con EK. Sin embargo es difícil identificar a estos pacientes en riesgo. Los modelos predictivos existentes hasta ahora son incompletos y no son aplicables a todas las poblaciones de pacientes, lo que sugiere la necesidad de nuevas herramientas de evaluación de riesgos.

El objetivo de este estudio fue desarrollar una nueva herramienta de evaluación del riesgo para la resistencia a IVIG utilizando técnicas estadísticas avanzadas, algoritmo "Random Forest" (RF). Se trata de un método no paramétrico que puede tratar estructuras de datos complejas (por ej., datos altamente correlacionados), característica que pueden ayudar a determinar la resistencia al tratamiento en la EK. También se evaluó las relaciones entre las características de los pacientes (datos demográficos y de laboratorio) y el riesgo de no responder a IGIV. Por último, se comparó la precisión de esta herramienta de evaluación con la de

tres modelos de puntuación existentes representativos para la predicción de EK severa: Puntuación de Gunma (GS), Puntuación de Kurume (KS) y la escala de Osaka Score (OS).

Se trata de un estudio multicéntrico retrospectivo en el que se recogen datos de pacientes hospitalizados por EK entre los años 2006-2012 en 8 hospitales japoneses y que recibieron terapia con IGIV, incluyendo características demográficas, signos y síntomas de EK y resultados de laboratorio.

Los datos se obtuvieron de 767 pacientes con EK, incluyendo 170 (22,1%) que eran refractarios a la terapia inicial IVIG. La herramienta predictiva basada en el algoritmo RF tuvo un área bajo la curva característica receptor-operación de 0.916, una sensibilidad de 79.7% y una especificidad de 87.3%. Su tasa de clasificación errónea en la población general de pacientes se estimó en un 15,5%. El algoritmo RF identificó marcadores relacionados con la resistencia a IVIG tales como la concentración de aspartato aminotransferasa y láctico deshidrogenasa y el porcentaje de neutrófilos séricos, mostrando las relaciones entre estos marcadores y el riesgo predicho, además estas variables actuaron de forma independiente. En general, la herramienta de evaluación de riesgos propuesta por los autores fue mejor que los modelos GS, KS y OS en la clasificación de la resistencia a IVIG.

### Comentarios

Estudios recientes indican claramente que la terapia intensificada debe administrarse sólo a un subconjunto de pacientes con mayor riesgo de resistencia a IGIV. Sin embargo, la predicción de esta resistencia sigue siendo un desafío. Este es el primer estudio que aplica una técnica supervisada de aprendizaje automático para predecir la resistencia a IGIV en pacientes con KD. El algoritmo de RF identificó de manera fiable a los pacientes KD con alto

riesgo de resistencia a IVIG, presentando marcadores clínicos relevantes para el fracaso del tratamiento. Esta herramienta es probable que supere a los modelos anteriores de

detección de resistencia a IVIG, aunque son necesarios estudios adicionales para validar este modelo en otras poblaciones de pacientes. La accesibilidad al modelo puede ser

un problema. A pesar de estas limitaciones, los hallazgos descritos proporcionan un paso clave hacia una terapia adaptada al riesgo para los pacientes con EK.

# HIPERTENSIÓN PULMONAR



Julio Sánchez Román<sup>1</sup>  
Francisco J. García Hernández<sup>1,2</sup>  
Mª Jesús Castillo Palma<sup>1,2</sup>  
Rocío González León<sup>1,2</sup>

Grupo de Investigación CTS-279<sup>1</sup>  
Servicio de Medicina Interna,  
(Hospital Virgen del Rocío). Sevilla.<sup>2</sup>

## ¿ESTÁ INDICADA EL CRIBADO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN TODOS LOS PACIENTES CON POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO?

Parthvi R, Sikachi RR, Agrawal A et al. *Intractable & Rare Diseases Research* 2017; 6:163-71).

La presencia de anticuerpos antifosfolípido (AAF) se asocia con frecuencia a síndrome antifosfolípido (SAF), bien primario, o bien asociado a enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), infecciones o ciertas drogas. Existen evidencias previas de asociación entre positividad de AAF e hipertensión arterial pulmonar (HAP).

Para intentar establecer la verdadera importancia de esta asociación, los autores del trabajo que comentamos, pertenecientes a cuatro instituciones, todas en Nueva York (quién lo diría, atendiendo a sus nombres) realizaron una extensa revisión de la literatura que incluye 47 trabajos seleccionados entre 217

reseñados en PubMed utilizando las claves “antiphospholipid antibody” y “pulmonary hypertension” entre enero de 1980 y julio de 2027.

Comprueban una implicación de los AAF en el desarrollo tanto de HAP idiopática como asociada con EAS (ambas en Grupo I de hipertensión pulmonar [HP]). Además, observan que los AAF se asocian también a variantes de HP diferentes de HAP: HP asociada con valvulopatías de cavidades izquierdas (Grupo II); HP tromboembólica crónica (Grupo III); enfermedad pulmonar intersticial (EPI) con HP (Grupo IV, en pacientes con esclerosis sistémica (ES). Prestan una atención especial a la asociación de enfermedad autoinmune tiroidea (EAT) e HP (incluida en el Grupo V de HP) con AAF.

Aparte de analizar la frecuencia de asociación de los AAF con distintas categorías de HP, discuten la pertinencia de realizar un estudio encaminado a la detección de HP en todo paciente con positividad de estos anticuerpos. Los autores concluyen (aunque sin pronunciarse taxativamente) que, a la vista de

lo que nos ofrece la bibliografía, la positividad de AAF podría constituir una herramienta orientada al cribado de HP. Terminan con la consabida coletilla de que “serán necesarios nuevos estudios, etc.”

## Comentarios

La detección de AAF sólo suele producirse en pacientes que han presentado el cuadro clínico característico (trombótico u obstétrico) del SAF, o bien en aquellos en los que la frecuencia de dicha positividad es realmente elevada, como es el caso de pacientes con lupus eritematoso (LE). De modo que, como no es una determinación que se haga rutinariamente en la población general aparente sana que no cumpla estos requisitos (la frecuencia de positividad oscila entre 1 y 5% en jóvenes), su utilización como herramienta de rastreo, en ellos, no parece posible ni razonable. Un planteamiento inverso al que hacen los autores es sí, en todos los casos de HP, es razonable investigar la positividad de AAF. La respuesta pensamos que es que sí, dada la alta frecuencia

de dicha positividad comunicada en todas las variantes de HP (bien analizada por ellos) especialmente en pacientes con LES y con ES. En ellos, especialmente en estos últimos está aceptado el cribado sistemático: nosotros lo hacemos anualmente, dado que encontramos una frecuencia de nuevos casos de HAP del 13,6 % tengan o no positividad de AAF (Med Clin 2015; 146:1-7). En el LES, la cosa es diferente: el rastreo sistemático de HP no está tan claro ya que la frecuencia comunicada de detección de HP en asintomáticos, coincidente con nuestra experiencia, es inferior al 2% (Rev Esp Hipert Pulm 2015; 5: 15-24). No obstante, dado que se ha detectado una mayor frecuencia de HAP en aquellos pacientes con LES y positividad de AAF (superior al 70% en nuestra experiencia), se recomienda el rastreo cuando exista esta asociación.

Más dudas nos plantea la importancia del papel de los AAF en pacientes con la bien establecida asociación de enfermedad tiroidea e HAP: nosotros, en un estudio sobre disfunción tiroidea (DT) en una serie de pacientes con HP (Med. Clin 2009; 132: 695-700) no encontramos diferencias significativas en la frecuencia de AAF entre afectados y no afectados de DT.

Acceso libre en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5608925/pdf/irdr-6-163.pdf>

## LAS DISTINTAS VARIANTES DE HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A ESCLERODERMIA

Launay D, Sobanski V, Hachulla E, et al. Eur Respir Rev 2017; 26: 17005.

Se trata de un trabajo enfocado a revisar la amplia variabilidad clínica y patogénica de esta asociación. La HP es una complicación frecuente y grave en los pacientes con ES; la hipertensión arterial pulmonar (HAP) es en estos pacientes, en general, menos respondedora que en aquellos con hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI)

aunque, los primeros, presenten un menor empeoramiento hemodinámico (si bien es cierto que con tratamientos más agresivos puede llegar a conseguirse objetivos similares).

Es importante insistir en que la HP es altamente heterogénea en esta entidad debido en primer lugar a que existen varios fenotipos diferentes de ES y, en segundo lugar, a que los mecanismos por los que se desarrolla la HP pueden variar de uno a otro paciente: vasculopatía de las pequeñas arterias pulmonares (Grupo 1; hipertensión arterial pulmonar [HAP]); enfermedad pulmonar intersticial (EPI; grupo 3); fibrosis miocárdica responsable de disfunción sistólica o diastólica (Grupo 2) o enfermedad pulmonar venooclusiva (EPVO, grupo 1'). Cada una de estas variantes presenta una importante prevalencia y, en ocasiones, pueden interactuar entre ellas y hacer muy difícil determinar la causa dominante en un paciente en concreto. Aclarar cuidadosamente el fenotipo de la HP en la ES es de gran importancia, ya que la terapia indicada en cada una de las condiciones subyacentes es muy diferente. En el trabajo se analizan todas estas variantes, en sus características específicas y en sus interacciones.

Hacen hincapié los autores a una variante muy especial y con un peor pronóstico: la asociación fibrosis-enfisema, junto con HP en pacientes con ES, e introducen un interesante gráfico de tres ejes (intensidad de la EPI pulmonar; intensidad de la HP; extensión de la afectación cutánea) en el que se muestran muy gráficamente las posibles combinaciones (fenotipos) en un paciente en concreto.

## Comentarios

Aunque el problema de la complejidad de la HP en la ES es bien conocido, no está de más un nuevo vistazo a este artículo de revisión, avalado por la ampliamente demostrada experiencia del grupo francés en hipertensión pulmonar (HP) asociada a esclerosis sistémica (ES). Tiene dos virtudes que son siempre

de agradecer: su profundidad y su concisión.

Acceso libre:

<http://err.ersjournals.com/content/errev/26/145/170056.full.pdf>

## ADIPOCINAS COMO MARCADORES DE ESCLERODERMIA Y SU ASOCIACIÓN CON HIPERTENSIÓN PULMONAR

Korman BD, Goncalves Marangon R, Hinchcliff M et al. Arthritis Rheum 2017; 69: 2062-8

Las adipocinas o adipocitocinas son diferentes proteínas secretadas por el tejido adiposo. Entre ellas destacan la adiposina, la resistina, la leptina o la adiponectina. Estas moléculas ejercen importantes influencias sobre diferentes vías metabólicas, sobre el control de la presión arterial, sobre la hemostasia y, nos interesa especialmente aquí, sobre la inflamación y la función del sistema inmune. Se ha comprobado que, en mayor o menor grado, ejercen potentes efectos moduladores de la fibrosis, inflamación y homeostasis vascular, cuya disregulación se sabe que está implicada en la esclerosis sistémica (ES).

Es conocido que adiponectina regula favorablemente el metabolismo lipídico e hidrocarbonado y sus niveles se correlacionan inversamente con la extensión de la afectación cutánea en pacientes con ES (especialmente en la forma difusa [ESCD])

Los investigadores, de la Northwestern University (Chicago) analizan en este trabajo el valor de niveles alterados de adiponectina y de adiposina en relación con variantes de ES y su asociación con datos clínicos, especialmente hipertensión pulmonar (HP), en 198 pacientes con ES; 116 con forma limitada (ESCL) y 82 con ESCD, que comparan con 33 sanos.

Observan que los niveles de ambas estaban más elevados en ESCL que en ESCD y en controles. En segundo lugar, su análisis se dirige concretamente a adiposi-

na y comprueban que sus niveles estaban significativamente elevados en pacientes con ESCL (odds ratio [OR] 28,3 [IC 95% 7,0-113,8];  $P < 0,0001$ ), y se asociaban con los de autoanticuerpos, con el deterioro de la función pulmonar y de parámetros cardiovasculares y con el desarrollo de HAP (OR 3,3 [IC 95%, 1,3-8,7];  $P = 0,02$  para esto último). La asociación con HAP fue mayor que la observada para péptido NT-proBNP (biomarcador ampliamente usado para ES-HAP). Afirmar además que mediante el análisis de la expresión genética de adiposina se confirmó su elevación en dos cohortes diferentes de pacientes con ES-HP.

### Comentarios

La preocupación por establecer un

diagnóstico precoz para la HAP ha estimulado la búsqueda intensiva de marcadores biológicos (Sánchez Román et al. Arch Bronconeumol. 2011;47[Supl 7]:21-25). La adiposina es una proteína-serina idéntica al factor D, que actúa estimulando la vía alternativa del complemento por desarginación de C3 dando lugar a C3desArg o proteína estimuladora de la acilación (ASP). La vía alternativa del complemento no necesita de anticuerpos para su activación, como la vía clásica, y participa en el proceso inflamatorio desencadenado en diferentes circunstancias favoreciendo la acción proinflamatoria de monocitos neutrófilos y macrófagos. El trabajo que comentamos permite conjeturar que los niveles circulantes de adiposina pueden servir eficaz-

mente como marcador predictivo de ES y, muy especialmente, de tendencia a HAP. Por otra parte el conocimiento acerca del mecanismo de acción de adiposina (estableciendo un puente entre disfunción del tejido adiposo y activación del complemento en la patogenia de la ES-HAP) puede brindar nuevas opciones terapéuticas, como el empleo de lampalizumab (inhibidor de adiposina, actualmente en estudio, en fase 3, para degeneración macular) o de eculizumab, inhibidor de la fracción C5 del complemento, autorizado para el tratamiento de hemoglobinuria paroxística nocturna y que se ha comprobado que puede contrarlar eficazmente la HAP asociada a esta hemopatía (Avances en Hipertensión Pulmonar 2011; 20:6-9).

# INMUNOLOGÍA



Francisco Javier Muñoz Vico

Servicio de Inmunología. Hospital Torrecárdenas. Almería

## ANTICUERPOS FRENTE A MALONDIALDEHÍDO-ACETALDEHÍDO EN LA ARTICULACIÓN REUMATOIDE

Mikulis TR et al. Rheumatology 2017; 56:1794-1803. doi: 10.1093/rheumatology/kex212.

La exposición a niveles elevados de ROS conduce a la peroxidación lipídica y formación de aductos proteicos. El más importante de ellos es el malondialdehído (MDA), que se degrada espontáneamente a acetaldehído (AA). Ambos forman aductos MAA muy estables que se

unen a residuos de lisina. Son muy inmunógenos, ya que actúan como haptenos potentes dando lugar a formación de anticuerpos anti-MAA y la expresión de citoquinas proinflamatorias. Estos anticuerpos no muestran reacción cruzada con anti-CCP.

Estos aductos se expresan de forma específica en tejido sinovial inflamado en artritis reumatoide (AR), colocalizando con proteínas citrulinadas y células CD45+. La concentración de los anti-MAA circulantes es mayor en AR que en otras condiciones, y se asocian a gravedad o actividad de la enfermedad, así como con niveles de

anti-CCP y factor reumatoide (FR); esto sugiere que la formación de aductos favorece la generación de neoepítopos con la subsiguiente pérdida de tolerancia y progresión de la enfermedad.

Los autores se plantean la hipótesis de que la concentración de anti-MAA será mayor en AR que artrosis y que en AR será mayor en líquido sinovial (LS) que en suero recolectado simultáneamente; además, los aductos MAA colocalizarían con células B CD27+ responsables de impulsar la producción de inmunoglobulinas (Ig) en sinovia.

Para ello se recogieron muestras de LS y suero de 23 enfermos de

AR y 13 de artrosis del Biorepositorio del Banco de Datos Nacional en Nebraska (EEUU). Los enfermos de AR satisfacen los criterios de clasificación de la ACR 1987. En estas muestras se determinaron anti-MAA (IgM, G y A) mediante ELISA, y anticuerpos específicos de AR: FR (nefelometría), anti-CCP (ELISA) y ACPA mediante un sistema multiplexado (que incluye 30 ACPAs específicos) con cuyos resultados se elaboró una escala de ACPAs. Se determinaron también las Ig totales (IgG, A, y M) y la proteína C reactiva. Para elucidar las células inmunes que colocalizan con MAA, se utilizó tejido sinovial fijado en parafina de tres enfermos de AR y 3 de artrosis, que se trató con anticuerpos anti-MMA, citrulina unida a proteína, CD19, CD27 (células B), CD3 (células T), CD14 (monocitos/macrófagos/dendríticas-SMF) y CD137 (células hematológicas menos la serie B), para ser analizado mediante microscopía confocal.

Los anti-MAA resultaron esta más elevados en LS de AR frente a artrosis (en suero la diferencia no fue significativa quizá por el tamaño muestral limitado), así como los anticuerpos específicos de AR en AR que en artrosis, tanto en suero como en LS. En AR la concentración de los anti-MAA de los tres isotipos fue mayor en LS que en suero, de forma específica ya que el nivel de Ig total y otros anticuerpos (incluyendo FR y ACPA) en LS fue menor que en suero. Se observó mayor colocalización de MMA y proteínas citrulinadas con células B (CD19+ CD27+) que con otras células (CD137+), T (CD3) o SMF (CD14+).

### Comentarios

Estos resultados confirman resultados previos. La mayor concentración de anti-MMA en LS respecto a suero puede deberse a una síntesis extrarticulada y posterior secuestro en una articulación inflamada, o bien por un ambiente muy oxidativo en la articulación que favorece la peroxidación lipídica y y formación de aductos MAA que se unen a anti-MAA.

Es uno de los primeros estudios que demuestra que proteínas relacionadas con AR modificadas pos-

traduccionalmente (aductos MAA y citrulinación) colocalizan con linfocitos B CD19+ y CD27+ lo que sugiere su producción local. Sería necesario realizar estudios similares con enfermos en sus primeras fases y en períodos preclínicos. También se deberá abordar la relevancia biológica potencial de MAA y anti-MAA, e investigar la identidad de los antígenos y el impacto de la colocalización en la presentación o procesamiento de los autoantígenos citrulinados.

### INCREMENTO DE ACTIVIDAD INFLAMATORIA RELACIONADA CON EL INFLAMASOMA NLRP3 EN SÍNDROME DE SJÖGREN

Kym S-K, Choe J-Y, Lee GH. Clin Chim Acta 474: 147-154 (2017). doi: 10.1016/j.cca.2017.09.019

El síndrome de Sjögren (SS) se caracteriza por un infiltrado linfocítico y disfunción de glándulas exocrinas, asociado a una respuesta inmune adaptativa aberrante. Sin embargo, al igual que en otras enfermedades autoinmunes reumáticas (LES, AR), hay cada vez más evidencia que sugiere que el sistema inmune innato contribuye en la patogénesis de esta enfermedad: existe mayor susceptibilidad de padecer SS con polimorfismos de IRF5 y STAT4, se ha observado activación de genes inducidos por IFN tipo 1 y un aumento en la expresión de TLR en glándula salivar en enfermos con SS.

El inflammasoma NLRP3 (i-NLRP3) es una plataforma molecular que activa las caspasas y la IL-1 $\beta$ . En glándula salivar y lágrimas de enfermos con SS se ha observado un incremento en la expresión tanto de los componentes del i-NLRP3 (NLRP3, caspasa-1 y ASC) como de citoquinas inflamatorias; además, la expresión del canal de potasio P2X7, del que depende la activación del i-NLRP3 inducida por ATP extracelular, está incrementada en glándula salivar y en células CD14+ de

enfermos con SS. Todo eso sugiere que el i-NLRP3 contribuye a la respuesta inflamatoria y clínica en esta enfermedad.

El objetivo de este trabajo es identificar la relación causal entre la expresión de i-NLRP3 y de las citoquinas inflamatorias expresadas por células mononucleares sanguíneas, y la actividad y grado de lesión en SS. Para ello se reclutaron 33 pacientes con SS y 34 controles sanos emparejados por edad y género; se excluyeron otras enfermedades reumáticas, y pacientes en tratamiento con inmunosupresores. Se obtuvieron datos demográficos, datos de laboratorio (FR, VSG, PCR, C3, C4, anti-Ro, anti-La) y actividad histológica mediante el focus score en biopsia labial. La actividad de la enfermedad se valoró mediante la escala ESSDAI (0: inactiva,  $\geq 1$ : activa) y el grado de lesión mediante el índice SSDDI (0: no lesión,  $\geq 1$ : lesión). Se determinó la concentración de IL-1 $\beta$  e IL-18 en suero mediante ELISA, así como la expresión de componentes de i-NLRP3 y citoquinas mediante PCR a tiempo real (mRNA: IL-1 $\beta$ , IL-18, NLRP3, ASC, caspasa-1) y Western blot (proteína: IL-1 $\beta$  y caspasa-1) realizados sobre células mononucleares de sangre periférica.

Los enfermos de SS expresan altos niveles de IL-1 $\beta$  (mRNA y proteína) e IL-18 (sólo proteína), y un aumento en la expresión de caspasa-1 (proteína y mRNA) y ASC. Se observaron correlaciones entre IL-1 $\beta$  (mRNA y proteína) y NLRP3 (mRNA) por una parte, y entre ASC (mRNA) y caspasa-1 (mRNA) por otra. En relación con variables clínicas, se observó una asociación entre SSDDI con IL-18 (mRNA), con una curva ROC estadísticamente significativa para la predicción de lesión; en cambio no se detectaron diferencias significativas en la expresión de ninguno de estos biomarcadores con ESSDAI.

### Comentarios

Este trabajo no ha conseguido identificar la asociación entre los biomarcadores de i-NLRP3 y la puntuación ESSDAI de actividad de SS, posible-

mente debido a que se ha trabajado sobre una muestra insuficiente para sacar conclusiones. Sin embargo los datos aportados sugieren que la inflamación crónica inducida por la expresión de IL-1 $\beta$  (relacionada con i-NLRP3) produce lesión tisular en SS, ya que se correlaciona con la escala SSDDI. Esto convierte a IL-1 $\beta$

en candidato a biomarcador predictivo de lesión en SS.

Este trabajo apunta en la misma dirección que hallazgos anteriores de confirmar la necesidad de cambiar un concepto clave en el estudio de las enfermedades autoinmunes reumáticas: en su patogenia no sólo interviene la inmunidad adaptativa

(como tradicionalmente ya se sabía); la inmunidad innata parece jugar un papel crucial en el inicio y en el mantenimiento del SS. Esto tiene repercusiones a la hora de diseñar biomarcadores de actividad, lesión, progresión y respuesta a tratamiento y en el desarrollo de nuevas terapias más efectivas.

# DERMATOLOGÍA



Ricardo Ruiz Villaverde <sup>1</sup>

<sup>1</sup> FEA Dermatología. Complejo Hospitalario de Granada.

Daniel Sánchez Cano <sup>2</sup>

<sup>2</sup> FEA Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Granada.

Presentamos en esta ocasión dos excelentes artículos de revisión liderados por el grupo de Dermatología Pediátrica del Hospital Niño Jesús de Madrid que repasa de forma exhaustiva la etiopatogenia, genética y sobre todo la clínica dermatológica de los pacientes con síndromes autoinflamatorios descritos en el momento actual así como una breve reflexión sobre su manejo terapéutico.

## ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS EN EL NIÑO: SÍNDROMES URTICARIFORMES, PUSTULARES Y ULCERACIONES MUCOCUTÁNEAS

Hernández-Ostiz S, Prieto-Torres L, Xirotagaros G, et al. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(7):609-619.

Las enfermedades monogénicas autoinflamatorias son un grupo de enfermedades emergentes y heterogéneas cuyo estudio, en la actualidad, es foco de atención especial. En esta primera parte del manuscrito se revisan etiopatogenia y principales manifestaciones, con el fin de proponer una clasificación, basada en las características clinicopatológicas de las lesiones cutáneas típicas, que resulte de utilidad en la práctica clínica habitual de los der-

matólogos. Dado el debut que acontece en edad pediátrica, ya que aquí es cuando comienzan a aparecer los primeros signos y síntomas, el artículo se centra en este segmento de edad. La primera parte de esta revisión se centra en el desarrollo de los síndromes urticariformes, que incluyen a su vez las criopirino patías y los síndromes hereditarios asociados a fiebres periódicas, y de los síndromes pustulosos.

a) Las criopirino patías o cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) engloban un grupo de 3 enfermedades autoinflamatorias alélicas que son el síndrome autoinflamatorio familiar por frío o FCAS, el síndrome de Muckle Wells y el síndrome CINCA o NOMID que corresponde a los acrónimos de Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular

Syndromeo Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease. Desde el punto de vista genético estas enfermedades se heredan de forma autosómica dominante, tienen una penetrancia variable y comparten una etiopatogenia común, ya que las 3 se deben a mutaciones hiperfuncionantes en el gen NLRP3 (también llamado CIAS1). Este gen codifica la criopirina (NALP3 o PYPAF1), que es una proteína fundamental en la constitución del inflammasoma NLRP3.

b) Los síndromes hereditarios asociados a fiebres periódicas se caracterizan por la aparición de una erupción cutánea inespecífica a modo de máculo-pápulas o placas eritematosas que se acompañan con frecuencia de dolor abdominal y cuadros febrili-

les recurrentes, con una duración variable de unos a otros. Esta variabilidad temporal de la fiebre constituye una de sus principales características diferenciales. Los síndromes incluidos son, por un lado, la fiebre mediterránea familiar (FMF), el síndrome de Marshall o síndrome de fiebre recurrente con estomatitis aftosa, faringitis y adenitis y la deficiencia de mevalonato quinasa (o síndrome de hiperinmunoglobulinemia D [HIDS]) por otro lado, en el síndrome periódico asociado a factor de necrosis tumoral alfa (TRAPS) la fiebre puede prolongarse incluso varias semanas. Se comentan también los síndromes PLAID/APLAID, el síndrome AISLE y el síndrome NAIAD.

de dermatosis neutrofílica crónica atípica con lipodistrofia y temperatura elevada (CANDLE) es el paradigma de enfermedad asociada a disfunción del proteasoma-inmunoproteasoma.

b) En los vasculopáticos se incluyen las interferonopatías y los cuadros causados por el déficit de adenosindeaminasa-2 (ADA-2). El déficit de adenosín deaminasa-2 se relaciona con cuadros clínicamente inespecíficos superponibles a una poliarteritis nudosa con presencia de una vasculopatía necrosante de mediano y pequeño vaso asociada a lúvido reticular, con una marcada predisposición familiar, por lo que también se le ha denominado poliarteritis nudosa familiar.

calidad de vida de estos pacientes. Muchos de estos síndromes tienen un tratamiento específico o se benefician del bloqueo de determinadas moléculas proinflamatorias. Se han utilizado los anti-TNF y los antagonistas de la IL-1. El perfil de éxito y la seguridad de los antagonistas de la IL-1, como anakinra (antagonista del receptor de IL-1), rilonacept (proteína de fusión dimérica) o canakinumab (anticuerpo monoclonal totalmente humanizado dirigido específicamente contra la IL-1 $\beta$ ) en el tratamiento de CAPS y DIRA han animado a ampliar su uso en otros síndromes autoinflamatorios, como los síndromes de fiebres periódicas y otras enfermedades con disregulación inmunitaria, como la enfermedad de Still, la de Behçet o la de Schnitzler. En el síndrome CANDLE el tratamiento con baricitinib (inhibidor de la JAK 1/2) está consiguiendo resultados alentadores. Mucho por seguir investigando en este complejo mundo de los síndromes autoinflamatorios. .

## ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS EN EL NIÑO: SÍNDROMES HISTIOCITOMACROFÁGICOS Y VASCULOPÁTICOS

Hernández-Ostiz S, Xirotagaros G, Prieto-Torres L, et Actas Dermosifiliogr. 2017;108(7):620-629..

Esta segunda parte de la revisión se comentan los síndromes histiocítico-macrofágicos y de los síndromes vasculopáticos.

a) En los síndromes HM se incluye el síndrome de Blau (artritis granulomatosa pediátrica asociada a NOD-2 como enfermedad hereditaria familiar, autosómica dominante conocida también sarcoidosis de inicio temprano, que presenta mutaciones en el dominio NACHT del NOD-2 (también conocido como CARD15); el síndrome H, causado por mutaciones en el gen SLC29A3, localizado en el cromosoma 10q22 (con la letra «H» se engloban varias características asociadas a este síndrome como la hiperpigmentación, la hipertricosis, la hepatoesplenomegalia, el hipogonadismo, las anomalías cardíacas (heart anomalies) y pérdida de audición (hearing loss)) y el síndrome

### Comentarios

Interesante revisión de los síndromes autoinflamatorios y su manejo. El conocimiento de las mutaciones genéticas asociadas a estos síndromes permiten identificar y mejorar la

# NEFROLOGÍA



Ana Ávila Bernabeu

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

## COMPARACIÓN DE TERAPIA “MULTITARGET” CON TTO CONVENCIONAL EN EL MANTENIMIENTO DE LA REMISIÓN EN PACIENTES ASIÁTICOS CON NL. ¿AVANZAMOS ALGO?

Haitao Z, et al. J Am Soc Nephrol 28: ccc-ccc, 2017.

Este estudio es la continuación de otro ensayo publicado hace 2 años (Ann Intern Med. 2015;162:18-26.), que se realizó en China. Se trataba de un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, con grupo paralelo y multicéntrico. En el se comparaba la respuesta al tratamiento de inducción con terapia “multitarget” (tacrolimus + MMF+ prednisona)

con la clásica (ciclofosfamida iv [CylV] + prednisona) en pacientes con nefritis lúpica. En él se analizaron 360 pacientes entre 18 y 65 años (181 pacientes en cada grupo) con NL III-IV-V, III+V, IV+V activa comprobada por biopsia. El punto de interés 1º fue la tasa de remisión completa a las 24 semanas, y los 2º incluían la respuesta global, parcial y completa, el tiempo hasta la misma y la tasa de eventos adversos.

Tras 24 semanas las remisiones fueron superiores en el grupo de multitarget (Mt) que en el grupo ciclofosfamida (CylV) (46% vs. 25%), con mayor porcentaje de remisiones completas en el grupo Mt (20% más de remisión en todas las clases de NL analizadas). La tasa de respuesta global también fue superior en el grupo Mt (83% vs 63%) y el tiempo medio hasta la respuesta, menor (8,9 vs. 13 semanas). La incidencia de EA fue similar en ambos grupos (50% vs. 52%). También se observó mayor reducción de proteinuria y C3, y cambio más marcado en el índice SLEDAI en el grupo Mt y sin diferencias en la creatinina sérica entre ambos grupos. Aunque no hay estudios previos (excepto el estudio piloto previo a este ensayo) en el que se comparen ambas estrategias, sí hay estudios que muestran eficacia similar entre MMF y CylV para tratamiento de NL, y pequeñas series de casos en las que tacrolimus tenía eficacia similar a MMF para conseguir remisión de NL. La terapia Mt consiguió además mayor tasa de remisión histológica que CylV. Pero era un estudio corto, a 24 semanas y en el no se podía analizar el resultado a medio plazo de ambas estrategias terapéuticas, ya que la enfermedad puede continuar mejorando posteriormente.

Para completar la información obtenida, tras finalizar este primer estudio se realizó un análisis prospectivo, abierto, multicéntrico en el que se comparaba la eficacia y seguridad de Mt frente a azatioprina (AZA) como tratamiento de mantenimiento en los pacientes que habían alcanzado la remisión tras la inducción. Los tratados inicialmente con Mt, continuaban con Mt, a

menos dosis (Tac 2-3 mg/d, MMF 0,5-0,75 g/d y Pdn 10 mg/d), mientras que los pacientes del grupo CyC continuaban con AZA a 2 mg/kg/d + Pdn 10 mg/d. La duración del estudio fue de 18 m. De los 181 pacientes que recibieron inducción con Mt, 116 alcanzaron la remisión, de los que 101 completaron 18 m de tratamiento de mantenimiento. De los 181 pacientes tratados con CylV, 90 alcanzaron remisión y 64 completaron 18m de mantenimiento. El objetivo 1º fue analizar la tasa de recaídas durante la fase de mantenimiento. La tasa acumulada de recaídas fue similar entre Mt y AZA (6 recaídas en cada grupo; 5,47 vs 7,62%; p=0,74). El tiempo medio hasta la recaída fue de 12 m en grupo Mt vs 9 m en AZA (p=0,24). La tasa de RC fue aumentando a lo largo del tiempo en ambos grupos (65% a 6 m, 72,5% a 12m y 78% a los 18 m en el grupo Mt frente a 55% a los 6 m, 67% a los 12 y 78% a los 18m en el grupo de AZA) sin diferencias significativas a los 12 y 18 m. La Cr y el FG se mantuvieron estables en ambos grupos. No se observó tampoco diferencia en proteinuria, albúmina y niveles de complemento. En el grupo Mt la tasa de eventos adversos fue menor (16% vs. 44%), y el % de retiradas por EA también fue inferior (1,7% vs. 8,9%). Se observó más disfunción hepática y más leucopenia en el grupo de AZA.

### Comentarios

En este ensayo la tasa de recaídas fue baja en ambos grupos, inferior a la reportada en otros ensayos como el ALMS, donde las recaídas alcanzaron 12%-19% en pacientes tratados con MMF frente a 23%-25% en los tratados con AZA. Esto puede ser debido a que la tasa de RC alcanzada en inducción fue elevada (54,5%), muy superior a la de otros ensayos (ALMS: 10%), y los pacientes con RP tienen más probabilidad de recaídas que los que alcanzan RC. También puede deberse al corto periodo de seguimiento durante el mantenimiento (18 m), pudiendo aumentar las recaídas si se prolongase en el tiempo.

La tasa final de RC alcanzada ha sido elevada en ambos grupos (78% al final del seguimiento), lo que puede tener implicaciones pronósticas, ya que la supervivencia renal a 10 años fue de 94% en los pacientes que alcanzan RC vs. 45% en los que consiguen la RP. El aumento de RC con el tiempo indica que el tratamiento de mantenimiento no solo mantiene la remisión, sino que aumenta las remisiones, lo que mejoraría el pronóstico a largo plazo.

Por otro lado, la remisión ha sido más rápida en el grupo Mt (tanto en la inducción en el primer ensayo como en los primeros 6 m de mantenimiento). Una remisión rápida puede contribuir a mejor preservación de función renal.

Un aspecto a tener en cuenta es la correlación clínico patológica en la NL. Una reducción de la proteinuria se puede interpretar como remisión clínica, pero el tacrolimus tiene un efecto antiproteinúrico directo a través de la estabilización del citoesqueleto del podocito, que puede reducir la proteinuria sin que realmente mejore la inflamación en la biopsia renal, pudiendo empeorar el pronóstico a largo plazo. Pero, en pacientes que consintieron, en el primer ensayo se realizó biopsia de control a los 6m, comprobando mayor reducción de la actividad en los pacientes tratados con Mt que en el grupo de CylV, así como mayor reducción de otros marcadores de actividad inflamatoria (complemento, SLEDAI, AntiDNA ds,...) por lo que se comprueba que Mt controla de forma efectiva la autoinmunidad.

En cuanto a los eventos adversos, la tasa en el grupo Mt ha sido inferior a la comunicada con MMF aislado, lo que apoya el beneficio de terapias combinadas a menor dosis para reducir eventos adversos.

Al utilizar tratamiento con anticalcineurínicos (tacrolimus), uno de los aspectos a vigilar es la nefrotoxicidad (J Am Soc Nephrol. 2017 Dec;28(12):3435-3437). En este ensayo no se han observado diferencias en la Cr y el FG entre ambos grupos, por lo que no se documenta nefrotoxicidad relevante. Además el control de los niveles plasmáticos

de tacrolimus, manteniéndolos entre 4 y 8 ng/ml durante la fase de inducción y <5 en el mantenimiento nos proporciona un rango de seguridad

para evitar este efecto adverso.

Por tanto, en este estudio se comprueba la seguridad y eficacia de la terapia “multitarget” con

MMF+Tac+Pdn como tratamiento de mantenimiento de remisión en pacientes con nefritis lúpica. afectados y no afectados de DT.

# ENFERMEDAD DE BEHÇET



Ana Celia Barnosi Marín

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.  
Hospital Torrecárdenas. Almería.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DIFERENCIALES ENTRE NEUROBEHÇET PARENQUIMATOSO AGUDO Y CRÓNICO PROGRESIVO. METAANÁLISIS

Mizuho Ishido, Nobuyuki Horita, Masaki Takeuchi et al. SCIENTIFIC REPORTS | 7: 10196 | DOI:10.1038/s41598-017-09938-z

El NeuroBehçet-Parenquimatoso (NB-P) se ha clasificado en varios subtipos, el NeuroBehçet-Parenquimatoso Agudo (NB-P-A) que se caracteriza por fiebre, alteración inflamatoria en el LCR, y hemiparesia, y el NeuroBehçet-Parenquimatoso crónico progresivo (NB-P-CP) que se caracteriza por ataxia, demencia, incontinencia y atrofia del tronco encefálico; aunque a veces es difícil clasificarlo, o bien puede debutar como una forma aguda y después progresar a una forma crónica progresiva. Es importante diferenciarlo entre otras cosas por que ambas formas tienen diferente estrategia terapéutica y diferente pronóstico.

Estos autores realizan una revisión sistemática y metaanálisis, no realizado previamente, para describir las características claves y diferenciadoras del NB-P-A y del NB-P-CP, con el fin de intentar diferenciar claramente estas dos entidades, ya descritas en

los últimos años de forma inconsistente. En esta revisión quedan incluidos 184 pacientes con NB-P-A y 114 pacientes con NB-P CP. En el NB-P-A la fiebre y las anormalidades del LCR fueron más frecuentes que en el NB-P-CP. La fiebre se observó en el 42 % vs. 5% ( $p < 0.001$ ,  $I^2 = 93\%$ ) y la celularidad en el LCR fue (94/mm<sup>3</sup> vs 11/mm<sup>3</sup>,  $P = 0.009$ ,  $I^2 = 85\%$ ), respectivamente. En el NB-P-CP fue más frecuente la incontinencia de esfínteres, la ataxia, la demencia, la confusión, la atrofia del tronco encefálico y las alteraciones en el cerebelo detectadas por RMN cerebral. Los datos diferenciadores fueron: Para las alteraciones de los esfínteres (9%, 34%,  $P = 0.005$ ,  $I^2 = 87\%$ ); para la ataxia (16%, 57%,  $P < 0.001$ ,  $I^2 = 92\%$ ); para la demencia (7%, 61%,  $P < 0.001$ ,  $I^2 = 97\%$ ); para la confusión (5%, 18%,  $P = 0.04$ ,  $I^2 = 76\%$ ); en la RMN (4%, 75%,  $P < 0.001$ ,  $I^2 = 98\%$ ) para la atrofia del tronco encefálico; (7%, 54%,  $P = 0.02$ ,  $I^2 = 81\%$ ) para las alteraciones del cerebelo.

Los autores concluyen que es importante reconocer las diferentes formas de NB según la información sacada de esta revisión y metaanálisis para poder tratar de forma adecuada cada una de sus formas.

### Comentarios

El NeuroBehçet suele ser un de-

safío para el clínico. Por un lado es relativamente poco frecuente, aunque los clínicos, y especialmente los neurólogos, necesitan considerarlo en el diagnóstico diferencial con otras enfermedades inflamatorias (sarcoidosis, LES, SS primario), infecciosas o desórdenes desmielinizantes del SNC. Por otro lado, una vez diagnosticado de NB es importante clasificar al paciente en el subtipo adecuado, ya que el tratamiento va a diferir según sea una forma parenquimatosa aguda o crónica progresiva. Shunsei Hirohata publicó un estudio en el 2014 sobre un análisis retrospectivo de resultados a largo plazo en pacientes con NB-P-CP. En estos pacientes encontró que solo resultó efectivo para prevenir la progresión de la enfermedad el metotrexate y el infliximab en los no respondedores a metotrexate, no consiguiendo ningún efecto sobre ellos los corticoides a dosis altas, ni la ciclofosfamida, ni la azatioprina.

También podría ocurrir que los síntomas y signos neurológicos que se observan en pacientes con enfermedad de Behçet no se deban a un NB, sino a trastornos neurológicos primarios. Por todo ello considero que la información aportada por esta revisión metaanálisis puede resultar útil en el ámbito clínico.

# GENÉTICA



Javier Martín Ibañez

Ana María Marqués Ortiz

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

## LA INFECCIÓN CON REOVIRUS DESENCADENA RESPUESTAS INFLAMATORIAS A ANTÍGENOS DE LA DIETA Y EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD CELIACA

Romain Bouziat, Reinhard Hinterleitner, Judy J. Brown, et al. *Science* 2017; 356: 44-50.

La enfermedad celíaca (EC) es un desorden complejo de naturaleza autoinmune en el cual individuos genéticamente susceptibles, que expresan las moléculas HLA (Human leukocyte antigen) DQ2 o DQ8, desarrollan una respuesta inflamatoria frente al gluten presente en la dieta. La principal función de las moléculas HLA es permitir la presentación de antígenos por parte de células dendríticas o macrófagos a linfocitos, de manera que éstos puedan desarrollar una respuesta inmune antígeno específica. En el caso de la EC, estas proteínas activan a las células T mediante la presentación de un fragmento peptídico, generado por la actividad enzimática de la transglutaminasa 2, derivado del gluten. Esta respuesta frente al gluten mediada por HLA-DQ2 o HLA-DQ8 es crucial en la patogénesis de la EC y parece preceder a la atrofia de las vellosidades. Sin embargo, las observaciones epidemiológicas e inmunológicas indican que deben existir otros factores genéticos y ambientales que influyan en la patogé-

nesis de esta enfermedad. Así, se ha observado que niveles similares de consumo de trigo y de expresión de moléculas HLA de susceptibilidad pueden ir acompañados de diferencias importantes en la prevalencia de la EC. Un ejemplo que apoya el papel de los factores ambientales lo encontramos en Karelia, una región compartida entre Finlandia y Rusia, ya que los habitantes de la Karelia finlandesa presentan una mayor frecuencia de EC (>2%) con respecto a los habitantes de la Karelia rusa (0.2%), a pesar de ser dos regiones vecinas con una población genéticamente similar.

Recientemente, se ha llevado a cabo un estudio en el que identifican la infección con reovirus como un factor ambiental crucial para el desarrollo de EC. Para ello, los investigadores infectaron ratones con dos reovirus similares, una cepa llamada Lang y otra llamada Dearing. Estos dos virus presentan algunas diferencias. Por un lado, el virus Lang activa a las células dendríticas en el intestino delgado, mientras que el virus Dearing no. Por otro lado, estos dos virus también difieren en su capacidad para inducir el factor de transcripción IRF1. Cuando los ratones transgénicos expresando HLA-DQ8 fueron infectados con Lang y después alimentados con gluten, se produjo el desarrollo de anticuerpos dirigidos frente al gluten y la activación de la transglutaminasa en el intestino delgado. Por el contrario, cuando los ratones transgénicos fueron in-

fectados con Dearing no se desarrollaron estas respuestas. Bouziat et al. también encontraron que los pacientes con EC presentaban anticuerpos frente a reovirus con más frecuencia que individuos sanos, aunque la diferencia no era significativa. Sin embargo, encontraron un subgrupo concreto de enfermos en los que el nivel de anticuerpos frente a reovirus era mucho más alto que en controles. Estos pacientes también presentaban una desregulación de IRF1, lo cual apoya el papel de la infección por reovirus en este subgrupo.

### Comentarios

Este estudio pone de manifiesto que, al menos en el ratón, un virus que por sí mismo no produce síntomas puede combinarse con factores genéticos y otros factores ambientales resultando en una respuesta inmune potencialmente perjudicial. Además de los reovirus, es probable que otros virus también desencadenen una pérdida de tolerancia a los antígenos de la dieta. Estos hallazgos observados en EC podrían extrapolarse a otras enfermedades con un fuerte efecto de las moléculas HLA de clase II como son la diabetes tipo 1, la artritis reumatoide o el lupus eritematosos sistémico. Si un virus es una parte esencial del desencadenamiento de la enfermedad, la prevención o el tratamiento de la infección viral podría llegar a ser una profilaxis efectiva y, quizá, la vacunación podría bloquear el desarrollo de autoinmunidad.



# **XI CONGRESO ASOCIACIÓN ANDALUZA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES**

**16 y 17 de febrero de 2018  
Hotel Córdoba Center**



Más información e inscripciones en:  
<http://gestiondeviajes.net/congreso/ix-congreso-aadea-cordoba/>

## Próximos eventos:

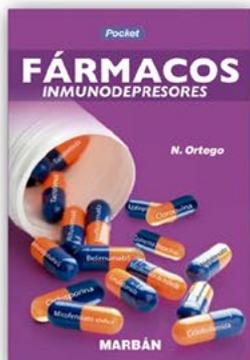


IX Congreso AADEA. Córdoba, 16 y 17 de febrero de 2018.

I Reunión de Casos Clínicos UEAS.  
Granada, (fecha por confirmar).



X Curso de actualización en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.  
Málaga, (fecha por confirmar).



### Fármacos Inmunodepresores

Norberto Ortego

Precio: 15€

Ya a la venta en el siguiente enlace:

<http://marbanlibros.com/especialidades/1590-n-ortego-pocket-farmacos-inmunodepresores.html>

Con la colaboración de:

abbvie



NOVARTIS



AMGEN



Asociación Andaluza de  
Enfermedades Autoinmunes