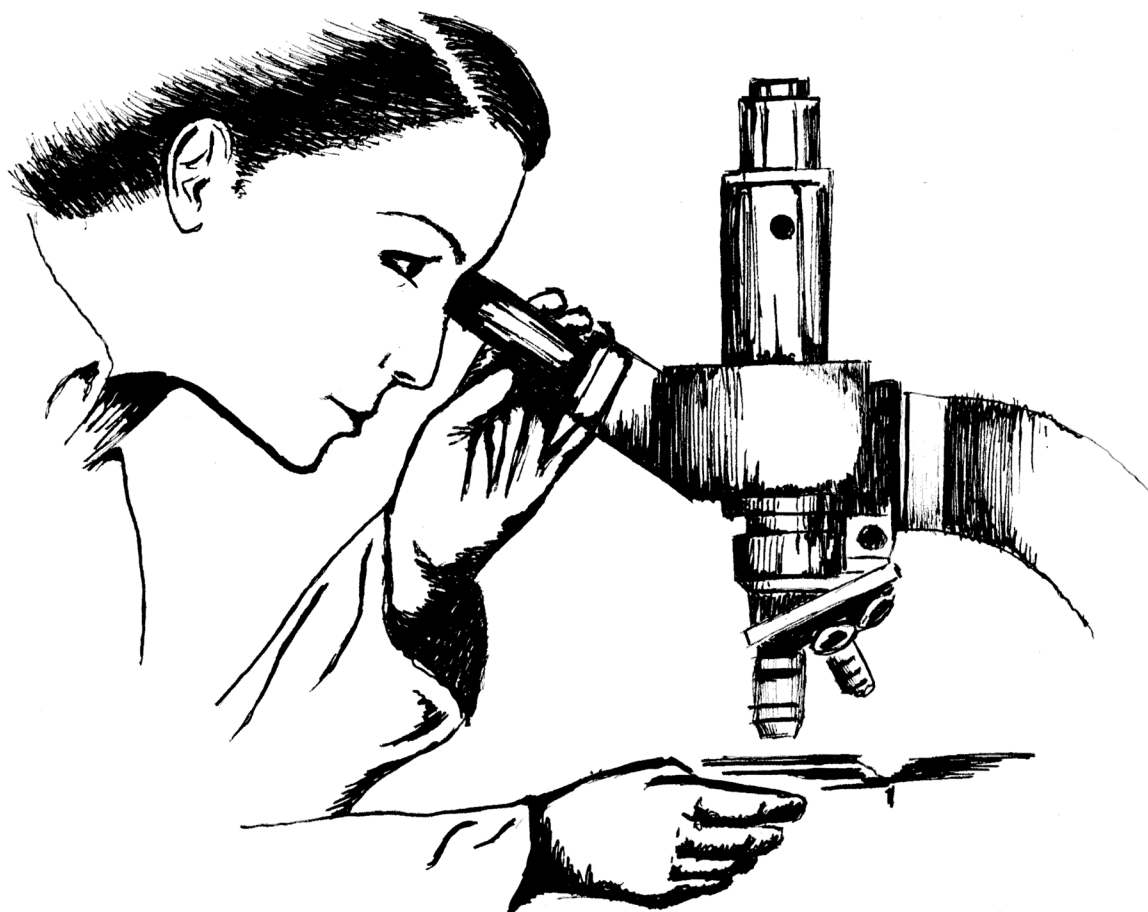


# AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Autoinmunes



## REVISIONES

- El laboratorio en el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes
- Síndrome Antifosfolípido en el embarazo

## Presentación

Décimo número de la revista "Cuadernos de Autoinmunidad"

## Literatura Comentada

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

**Cuadernos de Autoinmunidad**

Año 5, Volumen 1  
Enero 2012

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



Coordinador:

Norberto Ortego Centeno

Colaboradores:

Carmen Rodríguez

M<sup>a</sup> Ángeles Aguirre Zamorano

María del Mar Ayala Gutiérrez

Enrique de Ramón Garrido

Rosa García Portales

Encarnación Jiménez Rodríguez

Paloma Rivera de Zea

M<sup>a</sup> Ángeles López-Egea Bueno

Norberto Ortego Centeno

Raquel Ríos Fernández

M<sup>a</sup> Teresa Camps García

José Luis Callejas Rubio

Ana Celia Barnosi Marín

Nuria Navarrete Navarrete

José Antonio Vargas Hitos

José Mario Sabio Sánchez

Rocio González León

José Francisco García Hernández

Ana Ávila Bernabeu

Fco. Javier Muñoz Vico

Julio Sánchez Román

M<sup>a</sup> Jesús Castillo Palma

Celia Ocaña Medina

María Teruel

Javier Martín Ibáñez

Lara Bossini Castillo

David Sánchez Cano

Ricardo Ruiz Villaverde

Estíbaliz Iglesias Jiménez

Marisol Camacho Lovillo

M<sup>a</sup> José Lirola Cruz

Diseño de portada y maquetación:

Miguel Ángel Molina

Tel: 625752842

E-mail: mamolinagarcia@gmail.com

Impresión:

Ediciones Adhara

Pol. Industrial Virgen de Las Nieves

Ctra. Río Dilar, nave 7. 18110

Las Gabias (Granada)

Web: www.adhara.es

E-mail: ediciones@adhara.com

Depósito legal: M-2346-2009

ISSN: 1889-3031

# CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

## DÉCIMO NÚMERO

**S**ale a la luz un nuevo ejemplar de Cuadernos de Autoinmunidad. Aunque en formato pdf mantengamos nuestra presentación anterior. En el formato en papel nos hemos adaptado a los tiempos de recorte que corren y hemos optado por una en blanco y negro. Esperemos que, de una u otra forma, podamos mantener nuestra publicación, que tan buena acogida tiene, por otra parte, durante mucho tiempo.

En el presente número, contamos con dos revisiones magníficas: una dedicada al embarazo en la mujer con anticuerpos anti-fosfolipídicos, a cargo de la Dra Aguirre, y otro sobre el laboratorio en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades autoinmunes, escrita por la Dra Rodríguez, que esperamos sean del agrado de todos los lectores. Al mismo tiempo mantenemos el apartado de literatura comentada con los colaboradores habituales.

Termino esta presentación recordando la fecha de nuestro próximo Congreso, que se celebrará en Junio (21 al 23) en la ciudad de Ceuta, en donde esperamos encontraros a todos, y agradeciendo su colaboración a todos los que han hecho posible esta revista.

Norberto Ortego Centeno



Dra. Carmen Rodríguez.

Facultativo Especialista de Área. UGC/Servicio de Inmunología.  
Hospital U. Puerta del Mar. Cádiz

# El laboratorio clínico de inmunología en el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes

## INTRODUCCIÓN

Las Enfermedades Autoinmunes (EAI) son una familia que comprende más de 100 enfermedades que se desarrollan cuando defectos subyacentes en el sistema inmune conducen a que el propio organismo ataque sus órganos, tejidos y células. De acuerdo con el Autoimmune Diseases Coordinating Committee (ADCC) del Instituto Nacional de la Salud (NIH) de Estados Unidos, se estima una prevalencia del 8% de la población. Pueden lesionar cualquier órgano o sistema, son frecuentemente multiorgánicas y tienden a asociarse (solapamientos), por lo que su diagnóstico, seguimiento y tratamiento supone un reto y requiere equipos multidisciplinarios que incluyen la práctica totalidad de las especialidades médicas.

Estamos en la era de las terapias biológicas y de la medicina translacional, lo que, sin duda, ha cambiado el pronóstico de las EAI. Pero, por otro lado, los costes en salud, debidos tanto a la morbilidad y comorbilidad de las EAI como a la aplicación de nuevas terapias son elevados, por lo que cualquier intervención médica debe ser cuidadosamente evaluada <sup>1,2</sup>.

El papel fundamental del laboratorio consiste en asistir al clínico en el proceso del establecimiento del diagnóstico, la estimación del pronóstico y la monitorización del tratamiento de los pacientes con EAI. Las pruebas de laboratorio, bien empleadas, son herramientas diagnósticas poco invasivas, eficaces y eficientes. Además, el laboratorio clínico debe tener un componente de investigación, formación y de instrumento para racionalizar el gasto sanitario <sup>3</sup>.

Este artículo pretende, por un lado, abordar algunos aspectos prácticos generales y, por otro lado, hacer una reflexión personal sobre el papel del laboratorio clínico de Inmunología en el diagnóstico de las EAI.

## PARÁMETROS DE LABORATORIO Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los parámetros de laboratorio incluidos en los criterios diagnósticos de las EAI de la ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) son escasos. Consisten esencialmente en pruebas bioquímicas básicas, hemograma, reactan-

tes de fase aguda y algunos autoanticuerpos (autoAc). Este hecho contrasta con el número creciente de solicitudes de estudios que se reciben y con la gran cantidad de bibliografía científica en la que el laboratorio está implicado. Aunque los criterios diagnósticos deben ser la primera guía para solicitar pruebas de laboratorio, en ocasiones son poco sensibles para diagnosticar la enfermedad en etapas tempranas, por lo que deben emplearse guías de práctica clínica y protocolos consensuados de petición de pruebas de laboratorio que faciliten el diagnóstico precoz <sup>4,5</sup>.

## AUTOANTICUERPOS

### Valor clínico de los autoAc para el establecimiento del diagnóstico.

El número de autoAc incluidos en criterios diagnósticos es especialmente escaso para las EAI sistémicas, en las que, paradójicamente, hay mayor producción de autoAc (Tabla 1). La inclusión de algunos de ellos es reciente, como los Ac anti-péptidos citrulinados (APCA) para el diagnóstico de Artritis Reumatoide (AR) en el año 2010 <sup>6</sup>. En otros casos están en revisión, como los Ac anti-neutrófilos (ANCA) para el diagnóstico de las Vasculitis Sistémicas <sup>7</sup>. Además de los incluidos o en revisión, deberían considerarse algunos autoAc en el perfil mínimo inicial para el diagnóstico de Esclerosis Sistémica/Esclerodermia (ESC), Polimiositis (PM) y Dermatomiositis (DM) (Tabla 1). Por otro lado, en las EAI, los autoAc deben ser interpretados de forma flexible ya que hay autoAc de alta especificidad no incluidos en los criterios diagnósticos (Tabla 2).

El perfil de autoAc incluido en los criterios diagnósticos de las Hepatitis Autoinmunes (HA), la Cirrosis Biliar Primaria (CBP), la Enfermedad Celíaca (EC), los Síndromes neurológicos paraneoplásicos, la Esclerosis Múltiple, la Miastenia Gravis, el Síndrome de Goodpasture (SGP), el Síndrome anti-fosfolípido (SAF) o la Anemia Perniciosa (AP) es adecuado, si bien otros autoAc deben de ser tenidos en cuenta si la sospecha clínica es alta y los autoAc incluidos son negativos (Tabla 2).

**Tabla 1: AutoAc recomendados en el perfil diagnóstico inicial de enfermedades autoinmunes**

Enfermedad autoinmune	Autoanticuerpos
LES	ANA*,#, DNAds*, Sm*, aPL*
SS	ANA, SSA/Ro*, SSB/La*
ESC	ANA,#, Topoisomerasa-I/Scl-70, Ac anti-centrómoro
AR	FR*, ACPA*
EMTC	ANA,#, U1-RNP*
PM/DM	ANA,#, Jo-1
SAF	aPL* (Ac anticardiolipina y anti-B2 GPI IgG e IgM. Anticoagulante lúpico)
SGP	Ac anti-MBG*(cadena $\alpha$ -3 del colágeno tipo IV)
SRPA	ANA, ANCA (MPO y PR3), Ac anti-MBG
CBP	ANA $\infty$ , AMA*
HA	AMA*, ANA*, ASMA*, LKM*, LC-1*
EC	EMA* ó AtTG*, AGA*
VASCULITIS	ANA, ANCA (MPO Y PR3)
GA/AP	APCA*, AFI*
MG	ARAC*

(\*) Incluidos en criterios diagnósticos (#) Considerar la positividad para otros ANA específicos distintos de los indicados ( $\infty$ ) Si los ANA son positivos, estudiar ANA específicos de esa enfermedad autoinmune. ACPA: Ac anti-péptidos citrulinados; AFI: Ac anti-factor intrínseco aPL: Ac anti-fosfolípidos; AGA: Ac anti-gliadina; AP: anemia perniciosa; APCA: Ac anti-células parietales gástricas; AR: Artritis Reumatoide; ARAC: Ac anti-receptor de acetil colina; ASMA: Ac anti-músculo liso; AtTG: Ac anti-transglutaminasa tisular; CBP: cirrosis biliar primaria; DM: dermatomiositis; EC: enfermedad celiaca; EMA: Ac anti-endomiosio; EMTC: enfermedad mixta tejido conectivo; ESC: esclerosis sistémica/esclerodermia; GA: Gastritis autoinmune; HA: hepatitis autoinmune; LC-1: Ac anti-citosol del hepatocito; LES: lupus eritematoso sistémico; MBG: membrana basal glomerular; MG: miastenia gravis; MPO: Ac anti-mieloperoxidasa; PM: polimiositis; PR3: Ac anti-proteinasa 3; SAF: Síndrome anti-fosfolípido; SGP: Síndrome de Good-Pasture; SLA: SPGA: SRPA: síndrome reno-pulmonar autoinmune; SS: Síndrome de Sjögren;

### Valor de los autoAc para el seguimiento del paciente: Actividad clínica, evolución y pronóstico. AutoAc predictivos. Asociación de enfermedades autoinmunes

Algunos autoAc sirven exclusivamente para establecer el diagnóstico, por lo que su determinación periódica no resulta eficiente, salvo que exista duda diagnóstica o cambios en el curso clínico, como es el caso de los Ac anti-mitocondriales (AMA) para el diagnóstico de la CBP o los APCA para el diagnóstico de la AR. Otros autoAc aportan información adicional, bien porque se correlacionan con algún tipo concreto de afectación o por ser marcadores de actividad o valoración de respuesta al tratamiento<sup>8</sup> (Tabla 2). En este último caso, deben ser

incluidos en los protocolos de seguimiento de los pacientes.

Estudios prospectivos han demostrado que algunos autoAc tienen valor predictivo, tanto para el desarrollo de EAI en individuos asintomáticos como, en individuos ya diagnosticados, para predecir manifestaciones clínicas específicas, agudizaciones, progresión, recidiva o aparición de otras EAI<sup>8,9</sup> (Tabla 2). Algunos autoAc aparecen incluso años antes del debut del síndrome clínico, por los que está recomendado su cribado periódico. Como norma, la conducta clínica ante la aparición de autoAc predictivos debe ser cautelosa, aunque debe conllevar seguimiento.

### Metodología para la detección de autoAc. Estandarización de resultados. Protocolos de petición de autoAc.

Una de las características actuales de los laboratorios de autoinmunidad es el gran desarrollo de las metodologías para la detección de autoAc que, globalmente, han alcanzado niveles elevados de sensibilidad y especificidad (Figura 1). Asimismo, se ha producido un gran avance en la obtención de antígenos (Ag) purificados y recombinantes. Además, hoy en día, hay disponibles sistemas automatizados de calidad y son los recomendados para las especificidades comunes.

Continúa el debate sobre cuál es la mejor metodología para el análisis de autoAc<sup>10</sup>. La respuesta puede no ser única, ya que dependerá tanto de las circunstancias como de las características de la población general, de la prevalencia supuesta de autoAc pre-ensayo o de los recursos humanos y materiales del laboratorio. Sin embargo, metodologías clásicas pueden ser las más eficaces y eficientes en algunas situaciones. En este sentido, la inmunofluorescencia indirecta sobre células HEp-2 sigue siendo la metodología de elección para el cribado de autoAc en EAI sistémicas según ha manifestado recientemente la EULAR<sup>11</sup>. Es una técnica sensible que aporta información tanto sobre autoAg nucleares como citoplasmáticos (Figura 1), aunque requiere personal especializado para su correcta aplicación.

Uno de los mayores problemas de los resultados de autoAc es la incompleta estandarización, que tiene su máximo exponente en los Ac anti-fosfolípidos (aPL)<sup>12</sup> y que hasta el momento no ha sido resuelta a pesar de las iniciativas llevadas a cabo<sup>4</sup>. Entre los factores responsables están la falta de referencia de los autoAc en unidades internacionales de concentración, la abundancia de técnicas no cuantitativas, la gran diversidad de fuentes antigénicas empleadas y la propia naturaleza policlonal u oligoclonal de la respuesta autoinmune. En cualquier caso, deben tomarse medidas para minimizar esta limitación, como referir en los informes la metodología de estudio y los valores de normalidad para un laboratorio dado. Además, las Unidades Clínicas de EAI deben conocer las características de sensibilidad, especificidad, valores predictivos, beneficios y limitaciones de las pruebas y métodos utilizadas por

**Tabla 2: AutoAc relacionados con actividad clínica, con valor pronóstico y autoAc predictivos**

Especificidad antigénica	Asociaciones clínicas	Enfermedad autoinmune
DNAds, nucleosomas	Marcador de actividad. Afectación renal	LES
SSA/Ro	Lupus subagudo cutáneo. Fotosensibilidad. Lupus neonatal. Deficiencia genética de complemento	LES
P-ribosomal	Marcador de actividad. Marcador de riesgo de psicosis y/o depresión. Factor predictivo de potencial desarrollo de LES.	LES
C1q	Nefritis lúpica. Vasculitis urticarial hipocomplementémica	LES
SSA/Ro SSB/La	Marcador de riesgo de bloqueo atrio ventricular congénito del recién nacido.	LES, SS
Topoisomerasa-I	Curso clínico más severo. Afectación cutánea difusa. Fibrosis pulmonar.	ESC
Centrómero	Factor predictivo de potencial desarrollo de esclerodermia en pacientes con fenómeno de Raynaud	ESC
RNA polimerasa I/III	Curso clínico más severo. Afectación cutánea difusa. Marcador de riesgo de crisis renales.	ESC
Aminoacil tRNA sintetasas	Marcador de riesgo de enfermedad pulmonar intersticial	PM
SRP	Miositis aguda severa necrotizante	PM
ACPA	Factor predictivo de desarrollo de AR en sujetos sanos y en pacientes con poliartritis indiferenciada.	AR
aPL	Factor predictivo de riesgo trombótico en individuos asintomáticos.	SAF
MBG	Marcador de actividad clínica.	SGP
gp210	Curso clínico más severo. Mayor progresión a cirrosis.	CBP
ASMA, LC-1	Marcador de actividad clínica (*)	HA
SLA	Curso clínico más severo.	HA
AtTG	Marcador de "actividad"/seguimiento de la dieta libre de gluten	EC
Peroxidasa tiroidea	Factor predictivo de riesgo de desarrollo de EAT en individuos eutiroideos	EAT
Tiroglobulina	Factor predictivo de riesgo de desarrollo de tiroiditis post-parto	TP
PR3	Marcador de actividad clínica (*)	PAG
Receptor de TSH	Factor predictivo de riesgo de desarrollo de enfermedad de Graves neonatal o disfunción tiroidea transitoria del recién nacido. Control de tratamiento con fármacos antitiroideos.	EG
ICA; GAD; IA2	Factor predictivo de riesgo de desarrollo de T1DA en familiares de pacientes diabéticos y de desarrollo de diabetes postparto en diabetes gestacional.	TD1A
Corteza adrenal	Factor predictivo de riesgo de desarrollo de insuficiencia adrenal	SPGA
Células ovaricas productoras de esteroides	Factor predictivo de riesgo de insuficiencia ovárica	SPGA
Desmogleinas 1,3 BP180-NC16A	Marcador de actividad y respuesta a tratamiento	PV; PF; PA
Receptor Ach	Marcador de actividad y respuesta a tratamiento	MG

(\*): algunos estudios; Ach: acetil colina; ACPA: Ac anti-péptidos citrulinados; aPL: Ac anti-fosfolipídicos; AR: Artritis Reumatoide; ASMA: Ac anti-músculo liso; AtTG: Ac anti-transglutaminasa tisular BP180-NC16A: Ag mayor de los hemidesmosomas; CBP: cirrosis biliar primaria; EAT: enfermedad autoinmune tiroidea EC: Enfermedad celiaca; EG: enfermedad de Graves; EMTC: Enfermedad mixta tejido conectivo; ESC: Esclerosis sistémica/esclerodermia; GAD: Ac anti-descarboxilasa del ácido glutámico; gp210: glicoproteína de 210 kDa; HA: hepatitis autoinmune; IA2: Ac anti-tirosinofosfatasa IA2; Ac anti-ICA: Ac anti-islotos pancreáticos; LC-1: Ac anti-citosol del hepatocito; LES: lupus eritematoso sistémico; MBG: membrana basal glomerular; MG: miastenia gravis. PA: penfigoide ampolloso PAG: poliangeítis granulomatosa /granulomatosis de Wegener en la anterior nomenclatura. PF: pénfigo foliáceo; PR3: proteinasa 3; PV: pénfigo vulgar; SAF: Síndrome anti-fosfolipídico; SGP: Síndrome de Good-Pasture; SLA: Antígeno soluble hepático; SPGA: Síndrome poliglandular autoinmune; SRP: partículas de reconocimiento de señal; SS: Síndrome de Sjögren; TD1A: Diabetes mellitus tipo 1A; TP: tiroiditis postparto.



su laboratorio.

Procesamientos inadecuados de las muestras pueden conducir a resultados incorrectos. Algunas pruebas de laboratorio, como el CH50 o la determinación de crioglobulinas, requieren procesamientos especiales. En cuanto al tipo de líquido biológico, en general, las muestras de suero son las más adecuadas para determinar los autoAc en las EAI sistémicas.

La forma más racional y con mayor beneficio clínico de solicitar estudios de laboratorio de autoinmunidad, en el ámbito de las Unidades Clínicas especializadas en EAI, es mediante el uso de protocolos basados en algoritmos diagnósticos, que vayan de lo más prevalente a lo más infrecuente, de lo más sensible a lo más específico, de lo más simple a lo más complejo. Estos protocolos y algoritmos deben estar basados en guías clínicas y estar consensuados entre el Laboratorio y las Unidades Clínicas<sup>3-5,13</sup>.

Los laboratorios clínicos que atienden a Unidades Clínicas especializadas en EAI con niveles altos de complejidad, deberían disponer de: a) Técnicas para el cribado y para el tipaje de autoAc. El tipado de autoAc debe ir encaminando a la búsqueda de autoAc específicos y, en algunos casos, debe ser cuantitativo; b) Metodologías para estudios estándar y para estudios de respuesta rápida como las Vasculitis Sistémicas o el Síndrome Renopulmonar Autoinmune (SRPA); c) Más de una metodología para estudio de casos complejos; d) Experiencia en las distintas metodologías existentes; e) Cartera de servicios adecuada y actualizada. f) Competencia profesional<sup>10</sup>.

## INMUNOGLOBULINAS Y SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Las cifras de inmunoglobulinas (Ig) con frecuencia están alteradas en las EAI, bien por exceso, como la hipergammaglobulinemia en las HA o el aumento de IgM en la CBP, o por defecto, como el déficit selectivo de IgA y la hipogammaglobulinemia asociada a algunos casos de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) o AR, por lo que debe solicitarse proteinograma y cuantificación de Ig<sup>14</sup>.

Las Ig también son útiles para descartar inmunodeficiencia asociada a EAI de forma primaria o secundaria al tratamiento, y concretamente para vigilar la aparición de hipogammaglobulinemia secundaria a tratamiento con Rituximab a largo plazo.

La solicitud de IgA es obligada ante la sospecha de EC, que muestra una mayor prevalencia de déficit selectivo de IgA asociado. En estos pacientes, deben estudiarse los autoAc de isotipo IgG, a diferencia de los individuos celíacos con IgA normal, que producen autoAc de isotipo IgA.

Proteinograma y cuantificación de Ig son esenciales para descartar gammapatía monoclonal asociada a EAI, como algunos casos de crioglobulinemias y neuropatías periféricas autoinmunes<sup>14</sup>.

El análisis de los factores del complemento es una prueba poco específica pero sensible y eficiente como medida indirecta de la formación de inmunocomplejos circulantes en las EAI sistémicas y, en algunos casos, como en el LES, es un marcador precoz de actividad clínica<sup>14</sup>. Suele ser suficiente con cuantificar los factores C3 y C4, que están estandarizados y son cuantitativos. La determinación de la actividad funcional, CH50, no es la prueba de elección para evidenciar consumo de complemento. Requiere procesamiento especial de las muestras y no es estrictamente cuantitativa. Sin embargo, resulta imprescindible como técnica inicial de cribado cuando hay sospecha de inmunodeficiencia de factores del complemento de la vía clásica o común, como los defectos de C1, C2 o C4, que suelen presentar EAI sistémica.

## SISTEMA HLA

Las EAI muestran asociación con determinados Ag del sistema de Histocompatibilidad humano (HLA). La cantidad de riesgo genético atribuible al sistema HLA es variable pero, globalmente, es el factor genético que muestra mayor asociación con el desarrollo de EAI. Su estudio sólo se contempla en los criterios diagnósticos de las Espondiloartropatías y para la clasificación en subgrupos de la Artritis Idiopática Juvenil (Ag HLA-B27) (Tabla 3). Sin embargo, las guías clínicas recomiendan la solicitud de tipaje HLA, a nivel serológico o molecular, en algunas EAI, bien para establecer el diagnóstico, en casos de diagnóstico dudoso o como factor pronóstico (Tabla 3).

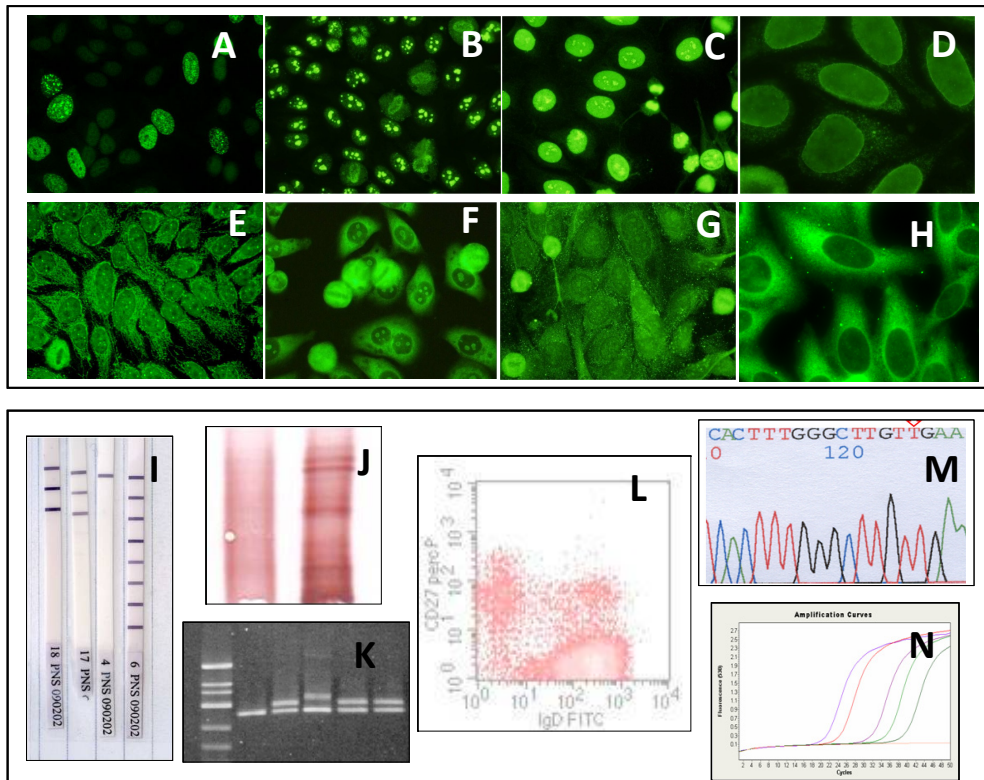
## OTRAS PRUEBAS

El recuento y fórmula leucocitaria, cifras de Ig y factores C3 y C4 del complemento suelen ser suficientes como cribado inicial para descartar inmunodeficiencia asociada a EAI, primaria o secundaria al tratamiento, aunque si hay linfopenia, hipogammaglobulinemia importante o aparecen procesos infecciosos de repetición, el paciente debe ser remitido a una Unidad Clínica de Inmunodeficiencias para realizar su estudio completo.

El inmunofenotipo linfocitario en sangre periférica debe solicitarse si aparece linfocitosis y hay riesgo de Síndrome Linfoproliferativo asociado a la EAI, como en el Síndrome de Sjögren. La cuantificación y el inmunofenotipo de linfocitos B están indicados en pacientes sometidos a tratamiento con Rituximab, que elimina los linfocitos B maduros CD20-positivos, como un biomarcador de la respuesta. Recientemente, se ha publicado que el número y fenotipo de linfocitos B residuales tras el tratamiento con Rituximab predice la duración de la remisión clínica<sup>15</sup>.

Uno de los retos en el área de las EAI es la identificación de biomarcadores que permitan determinar

Figura 1. Metodología de laboratorio para estudio de enfermedades autoinmunes



**Figura 1.** 1(A-H). Imágenes de IFI sobre células HEp-2 de autoAc nucleares y citoplasmáticos. A: PCNA, B: U3RNP; C: ScI70; D: gp210; E: AMA y sp100; F: P-ribosomal; G: Jo-1; H: PL-12. Adaptadas de los Talleres de Autoinmunidad de la Sociedad española de Inmunología ([www.inmunologia.org](http://www.inmunologia.org) Revista Inmunología. Talleres de Autoinmunidad 2007, 2008). I: Identificación de autoAgs mediante inmunotransferencia (IT); J: Bandas oligoclonales de IgG mediante isoelectroenfoque e IT; K: Identificación de polimorfismos genéticos mediante PCR agarosa; L: Subpoblaciones linfoides B mediante citometría de flujo; M: Identificación de mutaciones mediante secuenciación; N: Identificación de polimorfismos genéticos mediante PCR a tiempo real.

qué pacientes se beneficiarán de un tratamiento con fármacos biológicos y que, globalmente, favorezca la aplicación racional de las terapias biológicas. En este sentido, la determinación de la inmunogenicidad de las terapias biológicas está empezando a contemplarse entre las determinaciones de rutina de los laboratorios de autoinmunidad, comenzando por los fármacos anti-TNF, mediante la medición simultánea de los niveles de fármaco y de los Ac anti-fármaco en suero <sup>16</sup>.

La determinación de variantes o polimorfismos genéticos que predisponen al desarrollo de EAI en un individuo no son de determinación rutinaria en los laboratorios clínicos. En la actualidad, son utilizados en ensayos clínicos y trabajos de investigación, aunque probablemente esta situación cambie en los próximos años.

## EL VALOR DEL INFORME CLÍNICO

El objetivo de los estudios del laboratorio clínico de Autoinmunidad es aportar información con valor clínico que ayude al clínico en la toma de decisiones con el objetivo final de ser de utilidad al paciente <sup>14</sup>. Para

conseguirlo, en primer lugar es necesario disponer de información clínica sobre el paciente. En segundo lugar, el laboratorio debe estandarizar sus protocolos, resultados e informes consensuándolos con las Unidades Clínicas. En tercer lugar, la información generada debe poder ser interpretada adecuadamente. Para ello, es esencial que los profesionales implicados en el manejo, a todos los niveles, de las EAI mantengan unos estándares de conocimiento y de actualización en la fisiopatología, clínica y tratamiento de las EAI.

## RETOS Y ÁREAS DE TRABAJO COMÚN

Las Unidades encargadas del manejo de las EAI deben estar formadas por profesionales multidisciplinares que trabajen de forma coordinada, o como se ha propuesto en algunos foros internacionales, the Autoimmunologists ([www.autoimmunity-network.com](http://www.autoimmunity-network.com)) <sup>1-5,17</sup>.

El Laboratorio debe formar parte de las Unidades de EAI. Gran parte de las limitaciones actuales de los estudios de laboratorio se deben a falta de coordinación

**Tabla 3: Estudios HLA recomendados en el perfil diagnóstico de enfermedades autoinmunes/inflamatorias crónicas**

Enfermedad autoinmune	HLA
Espodiloartropatías	HLA-B27#
Uveítis anterior con o sin espondiloartropatía asociada	HLA-B27
Enfermedad de Behçet	HLA-B51
Celiaquía	HLA-DQ2 y HLA-DQ8
TD1A de presentación atípica	HLA DR3/DQ2, HLA DR4/DQ8
AR (diagnóstico dudoso, marcador pronóstico)	epitopo compartido (algunos subtipos de HLA-DR1, HLA-DR4, HLA-DR10)
Hepatitis autoinmune (diagnóstico dudoso)	HLA-DR3, HLA-DR4
Narcolepsia (∞)	HLA-DQB1*06:02
Corioretinopatía en perdigonada (∞)	HLA-A29
Prúrigo actínico (∞)	HLA-DRB1*04:07

(#) Incluidos en criterios diagnósticos. (∞): Etiología autoinmune no confirmada  
 AR: Artritis reumatoide; TD1A: Diabetes mellitus tipo 1A.

con el área clínica, por lo que es prioritario establecer objetivos comunes. Es fundamental aumentar la comunicación y programar actividades conjuntas, aunque esto puede ser insuficiente. Cuando parece que la tendencia actual en España es la separación física entre los laboratorios y las áreas clínicas, algunas iniciativas europeas proponen lo contrario. El clínico debe pasar al laboratorio y el facultativo de laboratorio debe hacerlo por los Servicios Clínicos para asegurar una correcta interacción, formación y estímulo de los profesionales, que revertirá en una mejor asistencia clínica <sup>1-5,17</sup>.

El reto del laboratorio de autoinmunidad del futuro es identificar los marcadores que permitan prever la evolución de las EAI, día a día y paciente a paciente. Determinar, no tanto el perfil genético de un individuo, sino la activación génica en un momento concreto, ante un tratamiento determinado “cómo estoy hoy con respecto a cómo estaba ayer”. En la tabla 4 se recogen algunas recomendaciones de carácter general a la hora de solicitar pruebas de laboratorio en los pacientes con EAS.

### Agradecimientos

Agradezco al Dr. Fermín Medina (UGC de Aparato Locomotor, Reumatología, del Hospital U. Puerta del Mar) la revisión del manuscrito así como sus comentarios.

**Tabla 4: Mensajes relevantes.**

El objetivo de los estudios del laboratorio de Autoinmunidad es aportar información que ayude al clínico en la toma de decisiones.
Las peticiones de pruebas de laboratorio deben basarse en algoritmos diagnósticos consensuados entre las Áreas clínicas y el Laboratorio.
Es necesario disponer de información clínica para aplicar correctamente las pruebas de laboratorio.
En los informes del laboratorio debe figurar la metodología de estudio y los valores de normalidad. El Laboratorio clínico debe estandarizar sus protocolos, resultados e informes.
El estudio de laboratorio para EAI sistémicas debe incluir proteinograma, cuantificación de inmunoglobulinas y de factores C3 y C4 del complemento.
Los autoAc con valor exclusivo en el establecimiento del diagnóstico no requieren ser determinados periódicamente. Los autoAc predictivos, los que se correlacionan con actividad clínica o con respuesta al tratamiento deben incluirse en los protocolos de seguimiento de los pacientes.
El sistema HLA es el factor genético que muestra mayor asociación con el desarrollo de EAI.
El inmunofenotipo linfocitario en sangre periférica debe solicitarse si aparece linfocitosis, si hay riesgo de desarrollo de Síndrome linfoproliferativo y como biomarcador de la respuesta del tratamiento con Rituximab.
Las Unidades especializadas en el manejo de las EAI deben estar formadas por profesionales multidisciplinares que trabajen de forma coordinada.



## BIBLIOGRAFIA

1. Klareskog L, Gregersen PK, Huizinga TW. Prevention of autoimmune rheumatic disease: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(12):2062-6.
2. Shoenfeld Y, Selmi C, Zimlichman E et al. The autoimmunologist: geoepidemiology, a new center of gravity, and prime time for autoimmunity. *J Autoimmun* 2008;31:325-30.
3. Wiik A, Cervera R, Haass M et al. European attempts to set guidelines for improving diagnostics of autoimmune rheumatic disorders. *Lupus* 2006;15:391-6.
4. Shoenfeld Y, Cervera R, Haass M et al. EASI – The European Autoimmunity Standardisation Initiative: a new initiative that can contribute to agreed diagnostic models of diagnosing autoimmune disorders throughout Europe. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1109:138-44.
5. Cervera, R, Plaza, A. 2006. Eds. Guías de práctica clínica y de laboratorio: Autoanticuerpos y enfermedades autoinmunes. Ergon.
6. Aletaha, D, Neogi, T, Silman, AJ et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-88.
7. Basu N, Watts R, Bajema I et al. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1744-50.
8. Fritzler, MJ. 2008. Challenges to the use of autoantibodies as predictors of disease onset, diagnosis and outcomes. *Autoimmun. Reviews* 7: 616-20.
9. MArbuckle, MR, McClain, MT, Rubertone, MV et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349: 1526-33.
10. Sack U, Conrad K, Csernok E et al. Autoantibody detection using indirect immunofluorescence on HEp-2 cells. *Ann. NY. Acad. Sci* 2009;1173:166-73.
11. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1420-2.
12. Reber G, Boehlen F, de Moerloose P. Technical aspects in laboratory testing for antiphospholipid antibodies: is standardization an impossible dream? *Semin Thromb Hemost*. 2008;34(4):340-6.
13. Grupo de Autoinmunidad de la Sociedad Española de Inmunología. Protocolos de diagnóstico inmunológico en enfermedades autoinmunes. 2011. *Revista Inmunología*. Enviado.
14. Lock RJ, Virgo PF, Unsworth DJ. Pitfalls in the performance and interpretation of clinical immunology tests. *J Clin Pathol*. 2008;61(12):1236-42.
15. Vital EM, Dass S, Buch MH et al. B Cell Biomarkers of Rituximab Responses in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3038-47.
16. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011;50(8):1445-52.
17. Vasconcelos C. Do we need autoimmune disease units in hospitals? *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:4-9.

## Abreviaturas

**Ac:** Anticuerpo; **Ag:** antígeno; **EAI:** Enfermedades Autoinmunes; **AMA:** Ac anti-mitocondriales; **ANCA:** Ac anti-neutrófilos; **AP:** Anemia perniciosa; **APCA:** Ac anti-péptidos citrulinados; **aPL:** Ac anti-fosfolipídicos; **AR:** Artritis reumatoide; **CBP:** Cirrosis biliar primaria; **DM:** dermatomiositis; **EC:** Enfermedad celiaca; **ELISA:** enzimoimmunoensayo; **HA:** Hepatitis autoinmunes; **HLA:** Sistema de Histocompatibilidad humano; **IFI:** Inmunofluorescencia indirecta; **IT:** Técnicas de inmunotransferencia; **LES:** Lupus eritematoso sistémico; **MG:** Miastenia gravis; **PM:** Polimiositis; **SAF:** Síndrome antifosfolipídico; **SGP:** Síndrome de Goodpasture; **SRPA:** Síndrome renopulmonar autoinmune.



Mª Angeles Aguirre Zamorano.

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

## Síndrome Antifosfolípido y embarazo

### INTRODUCCIÓN

El Síndrome Antifosfolípido (SAF), es probablemente una de las entidades clínicas más fascinantes descritas en los últimos años. Definida como la trombofilia adquirida más frecuente, aunque no puede descartarse un componente genético, es causa tanto de trombosis arteriales como venosas, así como de una amplia morbilidad del embarazo. En los últimos años, se ha extendido el tratamiento con heparina+AAS durante el embarazo en estas pacientes, basándose en los buenos resultados descritos en varios estudios y en la seguridad de esta terapia. Sin embargo, hay que destacar que el tratamiento del SAF obstétrico está sustentado en escasos estudios de calidad.

Hay una serie de controversias asociadas al tratamiento del SAF durante el embarazo, que derivan de la propia heterogeneidad del síndrome. La presencia o no de antecedentes trombóticos, así como las diferentes manifestaciones obstétricas que pueden ocurrir (abortos de repetición, pérdidas fetales, preeclampsia, etc), repercuten de manera diferente en la salud de la paciente con SAF y pueden modificar nuestra actitud terapéutica. Otro aspecto a tener en cuenta será la presencia o no de una enfermedad autoinmune subyacente, principalmente, Lupus Eritematoso Sistémico (LES), que frecuentemente ensombrece el pronóstico. Todo ello, unido a los diferentes perfiles de aPL y a la clásica falta de estandarización en las determinaciones de anticuerpos, hacen que el tratamiento de una paciente con SAF durante el embarazo, deba ser individualizado y consensuado entre el clínico, el obstetra y la propia paciente.

Seguidamente, se revisaran las evidencias publicadas sobre el tratamiento del SAF en el embarazo, así como los diferentes factores que pueden influir en la elección de la terapia más adecuada para cada paciente.

### CRITERIOS DE SAF

Los criterios de clasificación del SAF se elaboraron por primera vez en Sapporo en el año 1998 <sup>1</sup> y fueron revisados en el año 2005 durante el 11º Congreso Internacional sobre aPL celebrado en Sidney <sup>2</sup>. Para clasificar a un paciente como SAF, se requiere un criterio clínico y un criterio de laboratorio. Los criterios clínicos incluyen

la presencia de una trombosis vascular y/o morbilidad obstétrica. Los criterios obstétricos del SAF incluyen: a) una o más muertes fetales inexplicadas, con morfología normal del feto documentada después de la semana 10ª de gestación, b) uno o más nacimientos prematuros (antes de la semana 34ª) de un neonato morfológicamente normal debido a eclampsia o preeclampsia grave o insuficiencia placentaria y c) tres o más abortos tempranos (antes de la semana 10ª de gestación) inexplicados, habiéndose descartado anomalías anatómicas u hormonales maternas y anomalías cromosómicas. Los criterios de laboratorio son la detección repetida (al menos 2 determinaciones positivas separadas 12 semanas) de algunos de los siguientes anticuerpos: 1) anticoagulante lúpico (AL), 2) anticuerpos anticardiolipina (aCL), de isotipo Ig o IgM a título medios/altos (>40 Unidades o por encima del percentil 99) mediante ELISA estandarizado o 3) anti-β2 Glicoproteína I (anti-β2 GPI) de isotipo IgG o IgM, por encima del percentil 99 mediante ELISA estandarizado.

### PATOGÉNESIS DE LAS COMPLICACIONES DEL EMBARAZO EN EL SAF

El papel de los aPL en las pérdidas de embarazo se ha demostrado experimentalmente. Cuando se inyecta aPL de mujeres con pérdidas fetales en la cavidad peritoneal de ratas de experimentación, se produce la pérdida gestacional. Inicialmente, se creía que los aPL causaban complicaciones obstétricas, induciendo trombosis en la circulación útero-placentaria. Aunque la trombosis puede ser uno de los mecanismos de la mala evolución del embarazo, no todas las placentas tienen signos de trombosis o infartos <sup>3</sup>. Se ha observado en estudios del tejido placentario, que la trombosis no era más frecuente en pacientes con SAF que en pacientes con pérdidas recurrentes de embarazo con aPL negativos. Por lo tanto, no parece haber lesiones placentarias características del SAF <sup>4</sup>. Se han descrito otros mecanismos patogénicos que podrían estar implicados. Estos son: mecanismos inflamatorios en la placenta, seguidos de activación del complemento y efectos directos de los aPL sobre el trofoblasto induciendo alteraciones en la placentación.

Los efectos directos que los aPL causarían sobre el trofoblasto placentario son variados. Los aPL actuarían inhibiendo la expresión de gonadotropina coriónica humana (HCG), induciendo apoptosis, disminuyendo la fusión del trofoblasto, alterando la expresión de moléculas de adhesión, limitando la invasión del trofoblasto e inhibiendo la decidualización de las células estromales endometriales cultivadas <sup>5</sup>.

La activación del complemento, parece tener también una importancia crítica en la morbilidad obstétrica producida en el SAF. Los aPL se dirigen preferentemente contra la placenta donde activarían el complemento por la vía clásica. Se iniciaría la cascada del complemento, produciendo generación de C5a y reclutamiento y activación de los neutrófilos, monocitos y plaquetas y la secreción de mediadores inflamatorios. Dependiendo de la extensión del daño, se produciría la muerte intraútero o un crecimiento intrauterino retardado (CIR) <sup>6</sup>.

En ratas CBA/J x DBA/2, se ha demostrado que, como resultado de la interacción C5a-C5aR sobre los monocitos, se incrementa la expresión del factor tisular (FT). La expresión de FT en monocitos aumenta la liberación de moléculas antiangiogénicas, como sFlt-1. El sFlt-1 afecta a la proliferación del trofoblasto, reduce el flujo sanguíneo a la placenta, induce estrés oxidativo y el aumento de la expresión de FT en el trofoblasto que conduce a la muerte fetal y CIR <sup>7</sup>.

En un estudio prospectivo donde se realizó el estudio histológico e inmunoquímico de placentas a término o de material abortivo de 14 embarazos de mujeres con SAF primario y se comparó con 5 controles, no se observaron patrones histológicos específicos ni inflamación significativa. Se detectó activación del complemento en las muestras de pacientes con SAF, pero no había relación con el tratamiento ni con la evolución del embarazo <sup>8</sup>. Estos resultados sugieren que la activación del complemento puede contribuir al daño placentario pero no se conoce si juega un papel esencial o no.

Por tanto, el mecanismo patogénico implicado en las complicaciones obstétricas del SAF, no está aclarado y se necesitarán más estudios para definirlo totalmente.

## EVIDENCIAS SOBRE EL TRATAMIENTO DEL SAF EN EL EMBARAZO

La práctica habitual de tratar a las pacientes embarazadas con SAF con una combinación de heparina+AAS, está basada en escasos ensayos de calidad. En el año 2005, Empson M et al <sup>9</sup>, publicaron un metaanálisis que incluía la revisión de dos pequeños ensayos <sup>10,11</sup>. El tratamiento con heparina no fraccionada más aspirina (AAS) a dosis antiagregantes, redujo significativamente (54%) las pérdidas del embarazo comparadas con AAS sola (RR) 0,46, 95% (CI: 0,29, 0,71).

Posteriormente, 2 nuevos metaanálisis analizaron el mismo tema. Mak et al<sup>12</sup>, revisaron 5 ensayos con

un total de 334 pacientes de los que 171 mujeres recibieron heparina+AAS y 163 pacientes AAS <sup>10-11,13-15</sup>. La combinación de heparina+AAS fue superior a AAS, en el objetivo de incrementar la tasa de nacimientos en estas pacientes, (heparina+AAS: 74,27% frente a AAS: 55,83%). Los autores no encontraron diferencias en cuanto a la frecuencia de preeclampsia, parto prematuro ni peso al nacimiento. Tampoco existieron diferencias con el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM)+AAS comparado con AAS sola, por lo que los efectos beneficiosos de esta combinación de fármacos estarían confinados al uso de heparinas no fraccionadas.

En el segundo metaanálisis, Ziakas PD et al <sup>16</sup>, incluyen 5 ensayos con un total de 398 pacientes, 199 en cada brazo de tratamiento. Los autores destacan que la combinación de heparina+AAS reduce significativamente los abortos del primer trimestre, pero que no se observa este efecto beneficioso en cuanto a las pérdidas gestacionales más tardías. Al igual que en el metaanálisis de Mak, tampoco observan diferencias significativas en el uso de HBPM+AAS, frente a AAS sola.

Estos 2 nuevos metaanálisis publicados, destacan la eficacia del tratamiento combinado con heparina+AAS frente a AAS, sin embargo, este efecto beneficioso estaría limitado a los abortos del primer trimestre, no existiendo evidencias científicas de que el tratamiento combinado sea de utilidad para prevenir las pérdidas gestacionales tardías, así como otras complicaciones como la preeclampsia, parto prematuro o peso al nacimiento.

Por otra parte, la mayoría de los estudios analizados, se han realizado con heparina no fraccionada, por lo que se necesitarían ensayos controlados aleatorios más amplios, con una ocultación adecuada de la asignación, que exploren las diferencias potenciales entre la heparina no fraccionada y la HBPM <sup>17</sup>.

## FACTORES ASOCIADOS A LA EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO EN EL SAF

En un intento de identificar predictores de gravedad en las pacientes con SAF, varios estudios han destacado la presencia de AL como el mayor predictor, tanto de trombosis como de morbilidad obstétrica en el paciente con SAF. En el metaanálisis realizado por Opatrny et al <sup>18</sup>, que incluyó 25 estudios designados para estudiar la asociación entre los anticuerpos antifosfolípidos y las pérdidas de embarazo, la presencia de AL fue el mayor predictor de pérdidas fetales después de la semana 24 de gestación (odds ratio [OR] 7,79, 95% [CI] 2,30, 26,45), no siendo posible analizar la asociación del AL con las pérdidas gestacionales más precoces. Los aCL IgG se asociaban a las pérdidas gestacionales, tanto precoces como tardías y los aCL IgM a las pérdidas gestacionales tardías. No hubo asociación con los anti-

cuerpos anti $\beta$ 2-GPI.

Ruffatti et al <sup>19</sup>, demostró también que el AL es el aPL que más se asocia a la evolución del embarazo. Además, aquellas mujeres con más de un aPL positivo, tenían peor evolución y aún peor cuando existía una triple positividad de anticuerpos.

El estudio PROMISSE (Predictors of pRegnancy Outcome: bioMarkers In antiphospholipid antibody Syndrome and Systemic lupus Erythematosus) <sup>20</sup>, es un estudio prospectivo observacional en curso actualmente. Tiene como objetivo el seguimiento de 700 pacientes embarazadas, agrupadas según la presencia o ausencia de aPL y LES. Recientemente, se comunicaron resultados preliminares sobre la evolución de 94 pacientes. Se observaba una evolución adversa del embarazo en el 41% (18/44) de las pacientes con AL (+) comparado con 0% (0/47) entre las pacientes con AL (-) ( $p < 0,0001$ ). En el modelo multivariante, la presencia de AL se asoció a un aumento del riesgo de mala evolución fetal (OR=33,59;  $p < 0,0001$ ) después de ajustarlo por raza, presencia de LES y número de pérdidas de embarazo previas. La ausencia de AL, por lo tanto, era un fuerte predictor de embarazos no complicados en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos.

Un estudio retrospectivo sobre la evolución de 109 embarazos de 93 pacientes con SAF primario, tratadas con AAS+HBPM (dosis profiláctica o dosis plena) o terapias de segunda línea (plasmaféresis, inmunoadsorción), ha demostrado que el AL, la triple positividad de anticuerpos y la historia de trombosis vascular (sobre todo arterial) se asociaba significativamente con una peor evolución neonatal <sup>21</sup>.

Recientemente, se ha publicado un metaanálisis sobre la asociación de los aPL y las complicaciones placentarias <sup>22</sup>. Se incluyeron 28 estudios en el análisis final. Se concluyó que los aPL están asociados a pérdidas fetales tardías. Sin embargo, la asociación entre aPL y otras complicaciones placentarias es inconsistente. El AL era el mayor predictor de complicaciones placentarias.

Otros factores, además del perfil de anticuerpos, pueden estar implicados en la evolución del embarazo de la paciente con SAF. Ruffatti A et al <sup>23</sup>, han realizado un estudio multicéntrico, casos-control para identificar factores de riesgo asociados a las pérdidas de embarazo en pacientes con SAF tratadas con terapia convencional. Revisan retrospectivamente 410 embarazos y seleccionan 57 embarazos fallidos y los comparan con 57 embarazos exitosos pareados por edad y terapia. Todas las pacientes habían sido tratadas con AAS y/o heparina. Encuentran 3 factores independientes para una mala evolución del embarazo: a) la presencia de LES u otra enfermedad autoinmune [odds ratio (OR) 6,0; 95% CI 1,7, 20,8;  $P = 0,01$ ]; b) historia previa de trombosis y morbilidad en el embarazo (OR 12,1; 95% CI 1,3, 115,3;  $P = 0,03$ ); y c) la triple positividad de anticuerpos (OR 4,1; 95% CI 1,0, 16,7;  $P = 0,05$ ). Las pacientes con antecedentes de morbilidad en el em-

barazo solamente o con un único aPL positivo, tenían generalmente una buena evolución del embarazo.

## TRATAMIENTO DEL SAF EN EL EMBARAZO

En la Tabla 5 se exponen las recomendaciones para el tratamiento de las diferentes situaciones de las pacientes con SAF en el embarazo.

### Consideraciones sobre el tratamiento

**AAS:** parece haber mejores resultados obstétricos si se inicia el tratamiento con AAS previo a la concepción <sup>24</sup>. Retirar a las 34 semanas de gestación o al menos 7 días antes del parto.

**Heparina:** aunque la mayoría de los estudios sobre el tratamiento del SAF en el embarazo, se han realizado con heparina no fraccionada, actualmente se prefiere utilizar la HBPM por su perfil de seguridad. Varios estudios han demostrado la equivalencia de estos dos preparados de heparina en la prevención de las pérdidas gestacionales del SAF <sup>25-27</sup>.

La seguridad de la HBPM en el embarazo ha sido evaluada en una revisión sistemática de 64 estudios que incluyeron 2.777 embarazos sobre la seguridad y eficacia de la HBPM para tratar o prevenir la trombosis venosa o para tratar la evolución adversa del embarazo <sup>28</sup>. Tanto las trombosis venosas como arteriales fueron muy infrecuentes: 0,86 y 0,50 % respectivamente. No se produjeron muertes fetales. El porcentaje de hemorragias, generalmente asociadas a causas obstétricas fue del 1,98 %. No hubo ningún caso de trombocitopenia inducida por heparina. El porcentaje de nacimientos vivos fue del 94,7 %, incluyendo 85,4 % en aquellas mujeres que recibieron la HBPM por pérdidas de embarazo recurrentes. Este estudio concluyó que la HBPM es segura y efectiva para prevenir y tratar la trombosis venosa en el embarazo.

La necesidad de ajustar la dosis de HBPM de acuerdo a los niveles de anti-Xa es controvertido. El aumento del aclaramiento renal de la HBPM durante el embarazo podría producir una disminución del efecto anticoagulante a medida que progresa la gestación. Sin embargo, no se ha demostrado que la dosis de HBPM ajustada a los niveles de anti-Xa, incremente la seguridad o eficacia de la profilaxis, además de ser un procedimiento con un alto grado de variabilidad interensayo e intraensayo <sup>29,30</sup>.

La HBPM debe suspenderse 12 horas antes del parto en caso de dosis profilácticas y 24 horas antes en caso de dosis plenas, según el documento de consenso de la Sociedad Americana de Anestesia Regional <sup>31</sup>.

**Anticoagulantes orales:** contraindicados entre las semanas 6 y 12 de gestación por la posibilidad de teratogénesis.

**Corticosteroides:** no han demostrado beneficios.



**Tabla 5: recomendaciones para el tratamiento de las diferentes situaciones de las pacientes con SAF en el embarazo.**

Tipos de pacientes con saf en el embarazo	Recomendaciones para el tratamiento
Pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos sin trombosis ni pérdidas fetales previas	Aas (100 mg/d) o no tratar
Pacientes con saf sin trombosis previa; abortos de repetición (<10 semanas de gestación)	Aas sola o aas+ hbpm dosis profiláctica*
Pacientes con saf sin trombosis previa; pérdidas fetales (>10 semanas de gestación), o partos prematuros (<34 semanas) por eclampsia, preeclampsia o insuficiencia placentaria	Aas+ hbpm dosis profiláctica
Pacientes con saf y trombosis previas	Aas+ hbpm dosis terapéutica**

\* HBPM dosis profiláctica, p.ej.: dalteparina 5,000 U subcutánea/24h, tinzaparina 4,500 U subcutánea/24h, o enoxaparina 40 mg subcutánea/24h.

\*\* HBPM dosis terapéutica, p.ej.: dalteparina 200 U/kg o tinzaparina 175 U/kg cada 24 horas o dalteparina 100 U/kg cada 12 horas o enoxaparina 1 mg/kg cada 12 horas (Puede sustituirse el tratamiento anterior por anticoagulación oral entre las semanas 15 a 34 de gestación en caso de trombosis graves con INR  $\leq$ 2.5 y un control riguroso de la anticoagulación).

Aumenta el riesgo de hipertensión y prematuridad. En todos los casos, asociar calcio+vitamina D para prevenir osteoporosis.

## TRATAMIENTO POSTPARTO

En pacientes con antecedentes de trombosis, se debe reiniciar el tratamiento anticoagulante (HBPM o anticoagulantes orales) tras el parto en cuanto sea posible. Ambos son compatibles con la lactancia.

En pacientes sin antecedentes de trombosis, muchos autores son partidarios de realizar tromboprofilaxis postparto en todas las pacientes con aPL positivos. En cualquier caso, una buena aproximación sería realizar una evaluación individualizada de los posibles de los factores de riesgo de trombosis de cada paciente<sup>32</sup>. Entre los factores a considerar estarían: múltiples aPL positivos<sup>19,33</sup> parto por cesárea, edad materna mayor de 35 años, historia familiar de trombofilia hereditaria, obesidad, inmovilización, preeclampsia grave y embarazo gemelar<sup>34</sup>.

Se recomienda que la duración de la tromboprofilaxis postparto sea entre 4 a 6 semanas<sup>34</sup>, aunque un reciente documento de consenso ha recomendado una menor duración<sup>35</sup>.

## CONCLUSIONES

El embarazo en las pacientes con SAF, debe considerarse una situación de alto riesgo. La generalización del tratamiento está consiguiendo una alta tasa de éxito gestacional, aunque las evidencias científicas son aún escasas. Es imprescindible una estrecha colaboración entre los diferentes clínicos implicados, así como una completa evaluación individual de los factores que puede influir en la evolución de estas pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999;42:1309–11.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Cervera R et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
- Out HJ, Kooijman CD, Bruinse HW, Derksen RH. Histopathological findings in placentae from patients with intra-uterine fetal death and anti-phospholipid antibodies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;195:211-20.
- Sebire NJ, Backos M, El Gaddal S, Goldin RD, Regan L. Placental pathology, antiphospholipid antibodies, and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. *Obstet Gynecol* 2003;101:258–63.
- Schwartz N, Shoenfeld Y, Barzilai O, Cervera R, Font J, Blank M et al. Reduced placental growth and hCG secretion in vitro induced by antiphospholipid antibodies but not by anti-Ro or anti-La: studies on sera from women with SLE/PAPS. *Lupus* 2007;16:110-20
- Salmon JE, Girardi G. Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: a disorder of inflammation. *J Reprod Immunol* 2008;77:51-6
- Redecha P, van Rooijen N, Torry D, Girardi G. Pravastatin prevents miscarriages in mice: role of tissue factor in placental and fetal injury. *Blood*. 2009;113:4101-9
- Tincani A, Cavazzana I, Ziglioli T, Lojcono A, De Angelis V, Meroni P. Complement activation and pregnancy failure. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;39:153-9
- Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002859

10. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997;314:253-57.
11. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1584-89
12. Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology* 2010;49:281-88
13. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002;100:408-13.
14. Franklin RD, Kutteh WH. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population. *Hum Reprod* 2002;17:2981-5.
15. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol* 2009;36:279-87.
16. Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;115:1256-62.
17. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevención del aborto espontáneo recurrente en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos o anticoagulante lúpico (Revision Cochrane traducida). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011 Issue 3. Art. No.: CD002859. DOI: 10.1002/14651858.CD002859
18. Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol* 2006;33:2214-21
19. Ruffatti A, Tonello M, Cavazzana A, Bagatella P, Pengo V. Laboratory classification categories and pregnancy outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome prescribed antithrombotic therapy. *Thromb Res* 2009;123:482-87.
20. Salmon JE, Kim M, Guerra M, Clark C, Laskin C, Branch W et al. Absence of Lupus Anticoagulant is a Strong Predictor of Uncomplicated Pregnancy in Patients with APL Antibodies. *Arthritis Rheum*. 2008;59:S403.
21. Ruffatti A, Calligaro A, Hoxha A, Trevisanuto D, Ruffatti AT, Gervasi MT et al. Laboratory and clinical features of pregnant women with antiphospholipid syndrome and neonatal outcome. *Arthritis Care and Research* 2010;62:302-7
22. K Abou-Nassar , M Carrier, T Ramsay, M A. Rodger. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research* 2011;128:77-85
23. Ruffatti A, Tonello M, Visentin MS, Bontadi A, Hoxha A, De Carolis S, et al. Risk factors for pregnancy failure in patients with anti-phospholipid syndrome treated with conventional therapies: a multicentre, case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1684-9.
24. Carmona F, Font J, Azulay M, Creus M, Fábregues F, Cervera R et al. Risk factors associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies: a multivariate analysis. *Am J Reprod Immunol* 2001;46:274-79.
25. Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, Franklin RD, Herrada J. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril* 2005;83:684-90
26. Stephenson MD, Ballem PJ, Tsang P, Purkiss S, Ensworth S, Houlihan E et al. Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: a randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26:729-34.
27. Fouda UM, Sayed AM, Abdou AM, Ramadan DI, Fouda IM, Zaki MM. Enoxaparin versus unfractionated heparin in the management of recurrent abortion secondary to antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;112:211-5.
28. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106:401-7.
29. Kovacs, MJ, Keeney, M. Inter-assay and instrument variability of anti-Xa results. *Thromb Haemost* 2000;84:138
30. Kitchen, S, Iampietro, R, Woolley, AM, et al. Anti-Xa monitoring during treatment with low-molecular-weight heparin or danaparoid: inter-assay variability. *Thromb Haemost* 1999;82:1289-93.
31. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2003;28:172-97
32. Giannakopoulos B, Krillis SA. How I treat the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2009;114:2020-30
33. Ruffatti A, Tonello M, Del Ross T, et al. Antibody profile and clinical course in primary antiphospholipid syndrome with pregnancy morbidity. *Thromb Haemost* 2006;96:337-41
34. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6) suppl:844S-886S
35. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. *Green Top Guideline* nº 37; November 2009

# LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez  
Enrique de Ramón Garrido

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

## RESULTADOS DE LA FASE DE MANTENIMIENTO DEL ESTUDIO ALMS

Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. *N Engl J Med* 2011;365:1886-95.

En esta publicación se refieren los resultados de la fase de mantenimiento (FM) del Aspreva Lupus Management Study (ALMS). Esta segunda parte del estudio ALMS se desarrolló a lo largo de 36 meses y comparó la eficacia y seguridad del tratamiento con micofenolato de mofetilo (MMF) oral, a dosis de 2 gramos/día, frente a la azatioprina (AZA), también oral, a dosis de 2 mg/Kg/día, en pacientes con nefritis lúpica (NL). En este ensayo clínico se volvieron a aleatorizar, con una relación 1/1, 227 pacientes que habían respondido a alguno de los dos fármacos utilizados, MMF o ciclofosfamida, en la fase de inducción (FI) de remisión previa, de 6 meses de duración, en la que no se demostró diferencia entre ellos (*J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103). El tratamiento se administró de forma enmascarada, tanto para los pacientes como para los investigadores, de manera que todos ellos tomaban placebo, además de su medicación correspondiente. Se mantuvo el tratamiento de prednisona, pero con una dosis máxima de 10 mg/día. La variable resultante principal de eficacia fue el tiempo hasta el fallo del tratamiento (FT), variable combinada en la que se incluían, fallecimiento, insuficiencia renal terminal con necesidad de diálisis o trasplante, duplicación de creatinina, brote renal o necesidad de tratamiento de rescate de la NL. Las variables secundarias de evaluación fueron, los tiempos hasta la presentación de cada uno de los componentes del FT y la presencia de efectos adversos (EAs). En el análisis por intención de

tratar, los 116 pacientes que recibieron MMF presentaron un tiempo hasta el FT más prolongado que los 111 que recibieron AZA (HR:0.44; IC al 95%:0.25 a 0.77;  $p=0.003$ ). También hubo diferencias, a favor del MMF, para las variables, tiempo hasta el brote renal y la necesidad de terapia de rescate para la NL (HR:<1.00;  $p<0.05$ ). Las tasas de FT fueron de 16.4% (19/116 pacientes) para el grupo de MMF y de 32.4% (36/111 pacientes) para el grupo de AZA. Las tasas de EAs totales (más del 95%) y graves (23%, en MMF y 33.3%, en AZA) fueron similares en ambos grupos, aunque la tasa de retirada del estudio debida a la presencia de EAs fue mayor en el grupo de AZA (39.6% vs 25.2%;  $p=0.02$ ).

## Comentarios

El ácido micofenólico (AMF), como MMF o micofenolato sódico con cubierta entérica (MFS-CE) es el inmunosupresor (IS) más utilizado en la actualidad en el tratamiento de la NL en nuestro País (Cuadernos de Autoinmunidad, 2010;3-3:3-9 y datos propios del estudio EPICA). En este estudio (Nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A) se demuestra, por primera vez, la mayor eficacia del AMF, comparado con otro IS, en este caso la AZA, en el tratamiento de la NL en su FM (36 meses), tras haber obtenido una respuesta en la FI inicial de 24 semanas. El estudio MAINTAIN, que incluyó 105 pacientes que recibieron CF, en la pauta que se ha denominado EuroLupus Nephritis Trial, durante la FI, y no consideró necesario haber obtenido respuesta para su paso a la FM, no mostró diferencias entre el AMF y la AZA en los 60 meses de seguimiento (*Ann Rheum Dis* 2010;69:2083). Los estudios de Contreras, et al. (*N Engl J Med* 2004;350:971) y Chan et, al.

(*J Am Soc Nephrol* 2005;16:1076), tampoco mostraron diferencias estadísticas, pero sus resultados avalan la necesidad de mantener el tratamiento de la NL con un IS durante un periodo prolongado, así como la posibilidad de que el AMF sea la mejor opción, por ser más eficaz y segura que la AZA. Quedan muchos detalles por aclarar, tales como el tiempo que debe mantenerse el tratamiento, la necesidad de controlar los niveles sanguíneos de los fármacos, la utilidad de los fármacos biológicos o la combinación de varios IS, o cómo disminuir las tasas de FT que todavía se producen (16% y 32%, respectivamente), pero el estudio ALMS añade información muy relevante para que los clínicos tratemos mas adecuadamente a nuestros pacientes con NL.

## FISIOPATOLOGÍA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO. ¿HAY MUCHA INFORMACIÓN RECIENTE?

Tsokos GC. *N Engl J Med* 2011;365:1886.  
Rahman A, Isenberg DA. *N Engl J Med* 2008;358:929.

En los últimos tres años, la prestigiosa revista *New England Journal of Medicine* ha revisado en dos ocasiones los mecanismos fisiopatológicos del lupus eritematoso sistémico (LES). ¿Tantas cosas han cambiado en este tiempo? o, alternativamente, ¿el problema es tan complejo?. Nuestra publicación, Cuadernos de Autoinmunidad, también se ha ocupado del tema en varios números (año 1;1:3, año 2;3:9, año 3;1:3). Los factores que se detallan en esta revisión literaria, se enumeran en la tabla 6.

**Tabla 6. Resumen de los factores relacionados con la fisiopatología del LES.**

Factores	Alteraciones detectadas
<b>Genéticos</b>	Alelos nulos del complemento. Diferentes SNPs, en general localizados en regiones “no codificantes” de genes relacionados con la RI. Alteraciones en el número de copias de genes.
<b>Medio-ambientales</b>	Efectos epigenéticos de los fármacos, tabaquismo, radiaciones ultravioletas, infecciones víricas (VEB), hormonas sexuales femeninas, cromosoma X y sexo femenino, gestación, tratamiento con DHEA.
<b>Inmunológicos</b>	Alteración de la activación de los linfocitos T y B mediada por el receptor antigénico, así como en los pasos iniciales de la señalización, que están amplificadas. Déficit de producción de IL-II. Exceso de producción de IL-17, en especial en el riñón. Aumento en la expresión de la molécula de adhesión CD44 en los linfocitos T que dirigen estas células a los lugares con inflamación. Reducción del número de células B naíf y exceso de células plasmáticas en sangre periférica. Aumento del número de células B que ligan ADN y estructuras similares. Aumento de los receptores de señalización de las células B. Alteraciones en la diferenciación y activación de las células dendríticas y producción de IFN tipo I ( $\alpha$ ) (sello del IFN como biomarcador de la enfermedad).
<b>Mecanismos de lesión tisular</b>	Aumento en la producción de IC con material nuclear (ADNn) y disminución de su aclaramiento por defectos en el número y función de los receptores Fc y del Complemento; estos IC activan el complemento y atraen células inflamatorias. Anticuerpos anti-componentes celulares (plaquetas, hematíes, linfocitos), relacionados con citopenias y déficit de producción de IL-II. Anticuerpos anti-Ro, relacionados con el síndrome de lupus neonatal. Anticuerpos anti-DNA que reaccionan de forma cruzada con receptores N-metil-D-aspartato, relacionados con problemas cognitivos. Anticuerpos anti-fosfolípidicos, relacionados con fenómenos trombóticos y patología obstétrica, en la que juega un papel la activación del complemento. Células específicas de los diferentes órganos implicados en la actividad del lupus: renales (células mesangiales, intersticiales, podocitos), cutáneas (queratinocitos), vasculares (endoteliales). Sello de IFN tipo I. Alteraciones en el perfil de expresión de factores de transcripción en los linfocitos T CD8+.

LES: lupus eritematoso sistémico. SNPs: Single Nucleotide Polymorphisms. RI: Respuesta inmune. VEB: Virus de Epstein-Barr. DHEA: Dehidroepiandrosterona. IL-II: Interleuquina II. IL-17: Interleuquina 17. ADN: Acido desoxirribonucleico. IFN: Interferón. IC: Inmunocomplejos. ADNn: Acido desoxirribonucleico nativo (doble cadena). Fc: Fracción constante de las inmunoglobulinas.

### Comentarios

Los factores implicados en la fisiopatología del LES se clasifican como, genéticos, medioambientales e inmunológicos (pérdida de la tolerancia y mecanismo de la lesión patológica). Pueden asociarse con la frecuencia de presentación del LES o con su evolución (expresión clínica, fenotipo), y en general suelen relacionarse con un mayor riesgo y/o una peor evolución de la enfermedad. Estos tres tipos de factores se

imbrican, simultánea o secuencialmente, para dar lugar a la enfermedad que denominamos LES. Por su parte, las características genéticas del paciente no suponen más que una pequeña parte del riesgo de enfermar, y a pesar del gran desarrollo experimentado por la genética en los últimos tiempos, solo conocemos un 15% de los genes implicados. El riesgo restante se debe a otros factores genéticos desconocidos y a factores mediambientales y es mediado por

las alteraciones inmunorregulatorias del paciente, a través de la producción por parte de los linfocitos B de autoanticuerpos, los inmunocomplejos, linfocitos T autorreactivos e inflamatorios, así como citoquinas pro-inflamatorias, entre las que el Interferón  $\alpha$  es primordial. Todos estos factores sistémicos inician y amplifican el proceso de la inflamación responsable de la lesión orgánica, que a su vez se ve modulada por factores locales de los diferentes órganos



afectados en el LES, y que puede ser aguda y eventualmente reversible o crónica y establecida de manera definitiva.

## ¿POR QUÉ EL TRATAMIENTO ANTI-BLyS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO?

Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, et al. *Arthritis Rheum* 2009;61:1168.

Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. *Lancet* 2011;377:721.

Furie R, Petri M, Zamani O, et al. *Arthritis Rheum* 2011;63:3918.

Durante este año 2011 se han publicado los resultados de los dos ensayos clínicos controlados (ECC) en fase III que han evaluado la eficacia y seguridad del Belimumab en el tratamiento del LES. En Cuadernos de Autoinmunidad ya se comentó el ECC en fase II previo (año 3;1:25; año 4;1:45), del que se extrajeron algunas enseñanzas que permitieron introducir diferentes aspectos de mejora en el diseño de estos dos estudios. Ambos fueron aleatorizados, con ocultamiento del grupo de asignación de tratamiento y triple ciego. En total, BLISS-52 y BLISS-76 incluyeron 1.694 pacientes (LES activo, con SELENA-SLEDAI [SS]  $\geq 6$ , y ANA [ $\geq 1/80$ ] o anti-DNA<sub>n</sub> [ $\geq 30$  UI/ml] positivos, sin afectación neuropsiquiátrica o renal graves), de 223 centros, en 31 países de cuatro continentes, que recibían el tratamiento habitual para el LES. Agrupados ambos estudios, BLISS-52 y BLISS-76, en el análisis por intención de tratar, la variable resultado principal (SLE Responder Index [SRI]: conseguir una mejora de la puntuación SELENA-SLEDAI  $\geq 4$  puntos y no presentar un BILAG A o  $\geq 2$  BILAG B y no presentar un incremento  $> 0.3$  en la escala de evaluación del médico), evaluada a las 52 semanas de seguimiento, mostró diferencias significativas en la tasa de respuesta (50.6% vs 38.8% para la dosis de 10 mg/kg; diferencia: 11.8%; NNT: 8) entre los tratados con la dosis de 10 mg/kg (n=563) y los del grupo placebo (n=562). Los resultados también

fueron favorables al fármaco cuando se analizaron los componentes del SRI individualmente, cuando el análisis se realizó considerando el tiempo transcurrido, en la presencia de brotes de actividad (valorados con SFI: SLE flare index), el componente físico de la calidad de vida relacionada con la salud y la astenia, así como en la valoración de los diferentes análisis de sensibilidad, siendo más exigentes en la mejoría de la actividad del LES. Hubo también reducción y no necesidad de aumento de las dosis de prednisona y mejorías en los parámetros analíticos de actividad (reducción de anti-DNA, aumento del complemento), junto con una reducción en los niveles de las diferentes subpoblaciones de células B, salvo en las células B de memoria, en los pacientes tratados con Belimumab frente al grupo de placebo. No se observaron diferencias en la frecuencia de efectos adversos, de los que fueron frecuentes los leves-moderados, ni en la tasa de retiradas por ellos. Las infecciones graves y la mortalidad fueron raras y no hubo tampoco diferencias entre los grupos de tratamiento. En los resultados de extensión, en el seguimiento de pacientes tratados con Belimumab 10 mg/kg, los beneficios se mantuvieron a los 5-6 años (*Arthritis Rheum* 2011;63 Suppl 10:584).

## Comentarios

El Belimumab, anticuerpo monoclonal completamente humanizado, que bloquea al factor BlyS, activador de los linfocitos B, se ha mostrado eficaz y seguro en el tratamiento de pacientes con LES activo. Es el primer fármaco que se aprueba para el LES en las condiciones vigentes en la actualidad y, junto con el ácido micofenólico, son los únicos que han aportado evidencias de clase Ia-Ib y grado de recomendación A para su empleo en esta enfermedad. Ha sido aprobado recientemente en España por la agencia estatal correspondiente y estará disponible en los primeros meses de 2012. ¿En qué pacientes debemos emplearlo?. En principio, en aquellos enfermos lúpicos que

podrían haber sido incluidos en los estudios BLISS-52 y BLISS-76, y cuyas características sociodemográficas y clínicas se detallan en la primera tabla de ambas publicaciones, pero quizá también sea una opción en otras situaciones, tales como las formas de afectación grave de la enfermedad, por ejemplo, renal o neuropsiquiátrica, o como opción inicial en lugar de la prednisona y los inmunosupresores disponibles actualmente, aunque esto está por demostrar. ¿Durante cuánto tiempo podemos mantener el tratamiento con belimumab?. La información disponible nos indica que la eficacia del belimumab se mantiene durante los siguientes 5-6 años desde su instauración, sin que se añadan efectos adversos importantes. Como sucede con todos los fármacos que utilizamos actualmente en el LES, queda un porcentaje de pacientes que no responden al tratamiento y/o que siguen presentando brotes de actividad de la enfermedad. También habrá que buscar solución alternativa para ellos. Aunque los pacientes mejoran, el LES sigue siendo un proceso que supone morbi-mortalidad añadida y debemos buscar soluciones basadas en evidencias.

# ARTRITIS REUMATOIDE



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

## ¿HAY NECESIDAD DE UNA GUÍA INMUNOFARMACOLÓGICA EN LAS TERAPIAS ANTI-TNF?

Bendtsen K. Arthritis Rheum. 2011 Apr; 63(4): 867-70.

En la última década hemos asistido a una auténtica revolución en el tratamiento de algunas enfermedades reumáticas inflamatorias, sobretudo en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil y espondilitis anquilosante. En este sentido, la introducción de biofármacos que inhiben selectivamente citocinas proinflamatorias como los antagonistas del TNF- $\alpha$  han mostrado un cambio en la historia natural de estas enfermedades, con un descenso de actividad inflamatoria y del daño estructural. Sin embargo, no todos los pacientes responden favorablemente a este tipo de terapias, incluso tienen una respuesta insuficiente desde el principio (fracaso primario); otros responden inicialmente pero tienen brotes de la enfermedad a pesar de aumento de dosis y/o aumento en la frecuencia de la administración (fracaso secundario). Los mecanismos subyacentes para explicar estas respuestas no están claros y han carecido de una atención más profunda hasta hace poco. En esta editorial, se comentan ciertos aspectos teórico-prácticos sobre el conocimiento de la inmunogenicidad en terapias biológicas y su utilidad en la práctica clínica.

Los anticuerpos que se generan contra anti-TNF se han asociado a determinados efectos secundarios, además de fracaso terapéutico. Parece que los mecanismos de este fenómeno están mediados por inmunocomplejos. Recientemente se ha publicado un número en *Arthritis & Rheumatism* (2011;63:877-83) que describe 3 casos de tromboembolismo arterial y venoso asociados

a la presencia de anticuerpos anti-adalimumab. Previamente, se había publicado la presencia de estos anticuerpos antiadalimumab en una cohorte de 272 pacientes consecutivos tratados con ADA que habían tenido algún efecto adverso, detectándose anticuerpos hasta en un 28% de casos, y en 8 pacientes que habían tenido eventos tromboembólicos la tasa de incidencia en estos pacientes fue 3 veces mayor si tenían anticuerpos antiadalimumab. Algunos investigadores sostienen la idea de que la presencia de anticuerpos contra inhibidores de TNF tienen una importancia limitada ya que no poseen una repercusión clínica relevante. Sin embargo, otras opiniones son contrarias y se considera muy importante monitorizar en tratamiento de larga duración y con tests sensibles para optimizar respuestas de efectividad y seguridad.

Otra cuestión es la terapia combinada con MTX que ha mostrado incremento de los niveles sanguíneos de infliximab, tanto en pacientes con AR y enfermedad de Crohn. Se ha observado que la incidencia de anticuerpos antifármaco pueden ser reducidos por MTX y se cree que es debido al efecto inmunosupresor y antiinflamatorio que produce un descenso en la producción de TNF en los tejidos inflamados independientemente de la formación de anticuerpos.

## Comentarios

En el momento actual, la medicina personalizada conlleva el desarrollo de técnicas genómicas y proteómicas para el estudio individual más que en grupos de pacientes, y esto incluye el uso de técnicas de laboratorio para hacer más efectivas las terapias. Este concepto no es nuevo, y en la práctica clínica la mitad de los pacientes con AR no mantienen mejoría sostenida y un tercio tienen

fracaso primario con estos tratamientos. ¿Y cuál es nuestra actitud?, varios escenarios posibles: esperar y ver, intensificar terapia, cambiar a otro anti-TNF o retirar y elegir otra diana. Esta forma de actuar no es la mejor, porque mientras se toman decisiones el riesgo de destrucción ósea en el paciente no controlado sigue aumentando de forma irreversible. Por tanto, se hace necesario investigar los factores que provocan fracaso terapéutico y actuar en consecuencia, ya que la bioactividad del fármaco circulante desaparece tan pronto se producen anticuerpos. Esto se consigue con una monitorización de los niveles de fármaco circulante y anticuerpos humanos antifármaco. En este sentido, existe una ayuda económica gubernamental desde Europa para el desarrollo de este campo de investigación, con un objetivo ya necesario para este tipo de tratamientos.

## AUSENCIA DE PROGRESIÓN DE EROSIONES Y REPARACIÓN OCASIONAL A PESAR DE INFLAMACIÓN PERSISTENTE EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADOS CON ADALIMUMAB. RESULTADOS DE UN ESTUDIO COMPARATIVO LONGITUDINAL ENTRE RADIOGRAFÍA, RNM, TAC Y ECOGRAFÍA.

Uffe Møller Døhn, Bo Ejbjerg, Annelies Boonen, et al. Ann Rheum Dis 2011; 70: 252-258.

Los datos de estudios aleatorizados controlados por placebo en AR indican que la progresión radiológica y el daño estructural medido por el número de erosiones puede ser frenado y, ocasionalmente recuperado, cuando se utiliza metotrexato y

antagonistas del TNF. Entre las técnicas disponibles para demostrar este hallazgo, destacan la RNM con la mayor sensibilidad para visualizar erosiones, sinovitis y edema óseo. La ecografía también ha mostrado una mayor sensibilidad respecto a radiología simple para detectar erosiones, pero existen pocos datos a largo plazo. También añade otros hallazgos, mediante variantes de la técnica, como son el engrosamiento de sinovial en modo B y el incremento de flujo sanguíneo en la sinovial mediante Doppler. Sin embargo, la TAC se considera como la técnica de referencia para valorar la destrucción ósea, siendo la más sensible para comparar con el resto. No existen estudios longitudinales comparando estas 4 técnicas en pacientes con AR y en tratamiento con anti-TNF para medir la progresión de sinovitis, erosiones y reparación de éstas últimas. En este trabajo que se comenta, se analiza fundamentalmente el valor predictivo para la progresión de erosiones, medidas por RNM y ecografía y se compara con TAC. Se incluyeron 52 pacientes con AR activa naïve para biológicos que recibieron terapia combinada con adalimumab y metotrexato, en seguimiento durante 1 año, con valoración basal, 6 y 12 meses. Todos los métodos de imagen evaluables se realizaron antes de la primera dosis de adalimumab y se repitieron a los 6 y 12 meses de tratamiento. La Rx, RNM y TAC se realizaron en el mismo día y la ecografía en la semana siguiente. Se calculó mediante método prediseñado la correlación intraobservador y una puntuación para detectar pequeños cambios. Todas las imágenes fueron clasificadas mediante las definiciones del grupo de trabajo OMERACT para RNM en AR. Se valoró la actividad clínica mediante DAS 28, PCR y ACR 20/50/70. Los resultados mostraron una ausencia de progresión en las erosiones y regresión en algunos casos. La puntuación de la sinovitis medida por RNM y ecografía disminuyó a los 6 y 12 meses ( $p < 0.05$ ), así como DAS28. Los pacientes que progresaron, medido por TAC, tenían la mayor puntuación de edema óseo

en RNM basal. El RR del TAC para la progresión del daño óseo en casos con o sin edema basal fue de 3.8 (95% IC; 1.5-9.3), siendo la técnica de referencia al comparar con el resto. El coeficiente de correlación intraobservador fue 0.95 (0.44-0.99).

En conclusión, la terapia combinada adalimumab-metotrexato, actúa frenando la progresión del daño estructural y, ocasionalmente, en algunos pacientes es posible la reparación de las erosiones.

## Comentarios

Diversos grupos de trabajo siguen valorando la eficacia de los distintos biológicos en la detención de las lesiones óseas en AR y otras artropatías inflamatorias y el significado como medida de resultado. Hasta el momento actual, el daño estructural se ha asociado más con repercusión funcional y ha tenido una evolución irreversible, generando una impronta aún mayor de incapacidad para este tipo de enfermedades. Algunos conceptos están cambiando, y futuras investigaciones podrán dilucidar la aplicación clínica de estas intervenciones, además de los cambios ya conocidos sobre los parámetros de inflamación, funcionalidad y calidad de vida.

## LA INCAPACIDAD FÍSICA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE ESTÁ MÁS ASOCIADA AL DAÑO EN EL CARTÍLAGO QUE EN EL HUESO.

Aletaha D, Funovits J, Smolen JS. Ann Rheum Dis. 2011 Feb 14

Las principales características de la AR son la sinovitis, el daño articular y la afectación de la función física. Es sabido que la respuesta inmune e inflamatoria están implicadas en la sinovitis y la invasión de ésta en el hueso adyacente y cartílago dan lugar a la destrucción de estos compartimentos. La incapacidad física resultante es por tanto consecuencia de una actividad inflamatoria mantenida y una cascada de eventos destructivos. Cada uno de estos

parámetros pueden ser cuantificados mediante índices de actividad (DAS 28, SDAI), técnicas de imagen y función (HAQ) que se relacionan con el grado de daño articular y tienen un valor pronóstico. La relación entre incapacidad irreversible y daño articular es casi siempre lineal en el tiempo. Los dos mayores componentes del daño articular son la degradación del cartílago y la destrucción ósea y se producen por distintos mecanismos. Mientras que la afectación ósea está mediada por osteoclastos de la sinovial e invasión directa del pannus al hueso adyacente, el daño en el cartílago es debido a la acción de metaloproteinasas, secretadas en líquido sinovial por fibroblastos y macrófagos, también localmente por condrocitos activados. La degradación del cartílago se mide por el estrechamiento en el espacio articular y el daño en el hueso por las erosiones; la valoración por separado se evalúa con la puntuación total de Sharp (TSS). Recientemente se ha observado que estos dos mecanismos pueden progresar de forma independiente y hasta el momento actual se ha dado más importancia a la valoración y progresión de las erosiones, siendo poco relevante el daño en el cartílago e infraestimado en la evolución de la enfermedad. En este estudio, se valora la contribución de las erosiones y pinzamiento articular en la pérdida de función en AR. Se estudia un pool de 4.602 pacientes que han participado en diferentes ensayos clínicos controlados de adalimumab, etanercept, infliximab y leflunomida. Se evaluó la remisión alcanzada ( $SDAI \leq 3.3$ ) y el HAQ en ese momento, relacionados con la medida de las erosiones y pinzamiento articular mediante estratificación y un modelo de regresión ajustado. Un total de 748 pacientes alcanzaron remisión (16.3%) y en el análisis univariante la media residual de HAQ en pacientes con remisión fue superior en los tertiles más altos de erosiones y estrechamiento del espacio articular. En el análisis estratificado, la media residual de HAQ fueron superiores en los tertiles de la medida del cartílago al com-

parar con las erosiones. En análisis multivariante ajustado por edad, duración de la enfermedad y sexo, mostró una asociación significativa entre el pinzamiento del espacio articular y el daño físico residual. En conclusión, el daño en el cartílago está más asociado que el componente óseo a la incapacidad física irreversible y debería ser un objetivo terapéutico en las intervenciones actuales y futuras sobre la AR.

### Comentarios

Al evaluar el daño articular de una forma dual, degradación de cartílago y destrucción ósea, podemos decir que el componente óseo con las erosiones resultantes ha sido el hallazgo más valorado y específico en últimos años, ocupando incluso un lugar entre los criterios diagnósticos de 1987. Por otro lado, el grado de solapamiento del pinzamiento articular presente en otras artropatías

inflamatorias y degenerativas, ha convertido al cartílago en una diana de menor trascendencia en la AR. Este estudio y otros ya publicados, demuestran el cambio de criterio y como el impacto en la incapacidad de la AR es mayor cuando existe destrucción de cartílago que cuando hay erosiones.

# OFTALMOLOGÍA



Encarnación Jiménez Rodríguez  
Paloma Rivera de Zea  
Mª Ángeles López-Egea Bueno

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

## ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LOS EFECTOS DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN UVEÍTIS ASOCIADA A ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS EN COREA.

S. Y. Lee, W. T. Chung, W. J. Jung, S. W. Lee.  
Rheumatol Int. 2011 Dec 24.

Estudio retrospectivo, llevado a cabo entre 2000 y 2009, que incluye datos de 432 pacientes, y trata de comparar la respuesta al tratamiento inmunosupresor de uveítis asociada o no a enfermedades reumatológicas. Se dividieron los pacientes en dos grupos diferentes según si presentaban uveítis relacionadas (33 pacientes, 7,6%) o no (399 pacientes, 92,4%) a patología reumatológica. La mejoría clínica se midió al final del período de observación. La patología reumatológica incluía espondiloartropatía (31%), enfermedad de Behcet (27%), artritis reumatoide (18%), lupus eritematoso sistémico (15%), síndrome de Sjögren (6%) y enfermedad mixta del tejido conectivo (3%). La veloci-

dad de sedimentación globular y la proteína C reactiva se encontraron elevadas en los casos de uveítis asociadas a enfermedades reumatológicas, pero no en el otro grupo. La respuesta al tratamiento inmunosupresor fue significativamente mejor en el grupo de pacientes con uveítis asociada a patología reumatológica, presentando dicho grupo mejor respuesta al tratamiento y menor frecuencia de complicaciones (sin hallarse diferencias significativas en cuanto a este último aspecto se refiere).

### Comentarios

La decisión de un tratamiento adecuado en pacientes con uveítis es difícil, por la carencia de guías y la escasez de ensayos clínicos controlados y aleatorizados. El tratamiento debe tener en cuenta el compartimento ocular afectado. De este modo, los corticoesteroides tópicos son útiles en uveítis anteriores y las inyecciones perioculares de esteroides se emplean cuando la afectación es unilateral. En uveítis intermedias bilaterales graves o en uveítis posteriores se indica tratamiento inmunosupresor. El fármaco de elección

suelen ser altas dosis de corticoesteroides sistémicos, seguidos de una disminución progresiva, que puede ir acompañada o no por algún otro fármaco inmunosupresor o fármacos ahorradores de esteroides, como el metotrexate o la ciclosporina. Recientemente, las guías sobre el uso de fármacos inmunosupresores para la enfermedad inflamatoria ocular, incluyen: corticoesteroides, azatioprina, metotrexate, micofenolato de mofetilo, ciclosporina, tacrolimus, ciclofosfamida y clorambucilo. La azatioprina y la ciclosporina son efectivas en el manejo de la inflamación ocular en la enfermedad de Behcet, y los ensayos clínicos sugieren una alta tasa de respuesta clínica. La sulfasalacina parece mejorar la gravedad y prevenir recurrencias en uveítis asociada a HLA B27. En pacientes diagnosticados de uveítis, la posible relación con alguna patología autoinmune debería considerarse desde el comienzo, para que, en caso de ser necesario, el paciente pueda ser tratado de forma rápida y apropiada mediante la aplicación de esteroides y agentes inmunosupresores, y así prevenir las posibles complicaciones oculares.



# ESCLERODERMIA



Norberto Ortego Centeno Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.  
Raquel Ríos Fernández Hospital San Cecilio. Granada

## PATRONES CLÍNICOS EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA EN FUNCIÓN DEL SUBTIPO CUTÁNEO Y EL PATRÓN DE AUTOANTICUERPOS. RESULTADOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE ES DEL GEAS

Simeon C-P, Fonollosa V, Tolosa C, et al. Semin Arthritis Rheum. 2011 Dec 12

El objetivo del presente trabajo fue investigar la incidencia de diferentes manifestaciones clínicas y su relación con el subtipo clínico, según una clasificación modificada de la de LeRoy y Medsger (preesclerodermia -preES-, sine escleroderma ESss-, limitada -ESI- y difusa -ESd-) y el perfil de autoanticuerpos.

Se incluyeron un total de 916 pacientes (801; 87,4%, mujeres; ESI 61,8%; ESd 26,5%; ssES 7,5%; pre-ES 4%; anticéntromero -ACA- (+) 44,1%, anti topoisomerasa I-ATA- (+) 21,7%). Solo un 67,7% de los pacientes reunieron los criterios clasificatorios de la ACR, especialmente los afectos de ESI (65,3%) y prees (14,5%). La edad media al inicio de los síntomas fue similar en todos los grupos, pero la edad al diagnóstico fue menor en la ESd. Como era de esperar el fenómeno de Raynaud (FR) fue el primer síntoma en todos los grupos. Las úlceras digitales fueron más frecuentes en la forma ESd. El 92,2% de los pacientes tuvieron ANA (+); los ACA fueron positivos en el 58% de la ESI, el 41,5% de la ESss y el 8,4% de la ESd; los ATA fueron positivos sobre todo en pacientes con ESd (52,7%), pero también en pacientes con formas limitadas (9,4%) y ESss (9,5%). Todos los pacientes con preES tuvieron FR y ANA (+), llamativamente un 27% tuvo úlceras digitales. En cuanto a la afectación orgánica (de cuyo estudio se exclu-

yó a los pacientes con prees), los pacientes con ESd presentaron más fibrosis pulmonar, afectación esofágica y renal. Los pacientes con ESd tuvieron una CVF menor que los de otros grupos. No hubo diferencias en el cociente DLCO/VA. La prevalencia de hipertensión pulmonar mediante eco fue similar en todos los grupos. El grupo SSss presentó con más frecuencia afectación del corazón, que los otros dos grupos. Las crisis renales fueron más comunes (casi exclusivas) de los pacientes con ESd. La HP aislada se detectó en menos del 10% de los casos. En cuanto a la capilaroscopia, el patrón lento fue más frecuente en los pacientes con ESI y ESss y el patrón activo, en los pacientes con ESd. El 82,3% de los pacientes con ACA padecían una ESI y solo 67,1% de los pacientes con ATA una ESd. Los pacientes con ACA se diagnosticaron a una edad más avanzada, con mayor tiempo al diagnóstico. En general, el subtipo cutáneo difuso predijo una afectación cutánea inicial, más afectación digestiva y mas crisis renal, que la presencia de ATA. Los pacientes con ACA tuvieron más síndrome seco y calcinosis que los que tenían una ESI. Un hallazgo interesante del estudio multivariante, fue que la ausencia de ACA fue predictora de una menor CVF.

Los autores encuentran suficientes diferencias clínicas entre los pacientes con ssES y los otros subgrupos, como para recomendar que se tengan en cuenta los tres subgrupos. Además, el subgrupo de afectación cutánea, explicó las variaciones en 15 de las manifestaciones clínicas analizadas, mientras que el subtipo de autoanticuerpos solo explicó 11.

### Comentarios

Se trata de un estudio de notable importancia. No solo por sus hallazgos en relación a la importancia de consi-

derar a los pacientes con ssES como un grupo de características distintas a la ESI, sino también porque está realizado en nuestro país y permite acercarnos al conocimiento de los enfermos de ES en nuestro medio.

## SILICONA Y ESCLERODERMIA: UN TEMA SIN RESOLVER

Lidar M, Agmon-Levin N, Langevitz P, Shoenfeld Y. Lupus 2012; 21: 121-7

El papel de la silicona como posible agente inductor de autoinmunidad sigue siendo una incógnita con casos y series de casos que así lo avalan y metaanálisis que lo refutan. En el artículo que comentamos los autores hacen una revisión actualizada del tema.

Los implantes mamarios de silicona comienzan a utilizarse en los 60 y se popularizaron rápidamente, de tal manera que se han practicado hasta en el 1% de la población femenina por encima de los 15 años. Los implantes están constituidos de una cubierta de un elastómero de silicona con un núcleo de gel de silicona o de solución salina. Tras su implante, el organismo crea una cápsula a su alrededor, como respuesta a un cuerpo extraño, apareciendo una contractura de la cápsula en el 50% de los casos. Con el tiempo, aunque no haya ruptura de la prótesis, se produce una pequeña difusión del gel de silicona (sangrado) que favorece una respuesta inflamatoria. El riesgo de contractura se ve favorecido por las bacterias que normalmente habitan la piel y por una posible reacción alérgica a algunos de los componentes del implante (silicona, platino), en sujetos previamente sensibilizados. Todo esto puede poner en marcha fenómenos autoinmunes que serían más en caso de rotura del implante.

En animales de experimentación

se ha desencadenado una enfermedad autoinmune y autoanticuerpos, tras la administración de silicona. También se observó aumento de autoanticuerpos en mujeres sometidas a implantes. En 1984 se describió la primera serie de pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes (EA) desencadenadas tras el implante. No obstante, amplios estudios posteriores no lograron constatar esa relación con enfermedades autoinmunes concretas. Pero sí se observa una relación con diferentes manifestaciones que no llegan a cumplir criterios diagnósticos de un proceso definido: dolor generalizado, fatiga, deterioro cognitivo, ojos y boca secos, parestesias, tumefacción de glándulas axilares, fiebre inexplicada, pérdida de pelo, cefalea y rigidez matutina. Algunos investigadores han encontrado correlación entre la ruptura de implantes mamarios y Fibromialgia y fatiga

crónica. A estas manifestaciones se les ha denominado "siliconosis" y se ha incorporado al nuevo síndrome denominado ASIA (Autoimmune –autoinflammatory Syndrome Induced by Adjuvants); enfermedades que se desarrollan, aparentemente, tras la estimulación adyuvante por varios compuestos (agentes infecciosos, sales de aluminio y silicona).

En el caso de la esclerodermia (ES), la relación con ciertos agentes ambientales, parece clara (sílice, aceite de colza, polivinilo, etc). Las partículas de sílice favorecerían la puesta en marcha de apoptosis celular y de procesos inmune/inflamatorios. En el caso de los implantes mamarios hay varios estudios caso-control y metaanálisis, el último de 2000, que no encuentran relación estadística, siendo el Women's Health Cohort Study el que quiso encontrar algún tipo de relación (RR: 1,84; IC 95%: 0,96-3,48). Los autores del ar-

tículo consideran que el tiempo de seguimiento, de la mayoría de los estudios, fue demasiado corto. En pacientes con ES, la aparición del primer síntoma puede preceder en 6 años al diagnóstico de la enfermedad. Por tanto, en el caso de los implantes mamarios la posible relación tendríamos que esperar años a verla. Además, en algunos casos podría tratarse de formas incompletas de la enfermedad.

### Comentarios

Como tantos temas en la medicina, el referente a la asociación ES/silicona, sigue un camino en espiral, con fases de alejamiento y otras de acercamiento, lo que, de alguna manera, traduce nuestra dificultad para acercarnos a la realidad de las cosas por lo incompletos de nuestros conocimientos. Es seguro que seguiremos escuchando del tema.

# SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



María Teresa Camps García

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

## RIESGO DE FENÓMENOS TROMBOEMBÓLICOS DESPUÉS DE ABORTOS RECURRENTES ESPONTÁNEOS EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (SAF): UN ESTUDIO CASO – CONTROL

Martínez-Zamora MA, Peralta S, et al. Ann Rheum Dis (2011).

Sabemos que las mujeres con SAF tienen alto riesgo de presentar abortos recurrentes (AR) y fenómenos trombóticos (FT). Pero, a veces, las pacientes con SAF solo tienen como única manifestación AR. Este estudio tiene como objetivo investigar si las

mujeres con SAF y solo AR, tendrán en el futuro mayor riesgo de trombosis que las mujeres con AR de otra causa, no asociada al SAF.

Para ello diseñan un estudio caso-control, donde el grupo de estudio estaba formado por 57 mujeres, diagnosticadas previamente de SAF por tener 3 o más AR, consecutivos antes de la 10 semana de gestación asociadas a algún aPL en sangre (grupo AR-SAF). El grupo control estaba formado por 3 grupos de pacientes: I) 86 pacientes con 3 o más AR antes de la 10 semana de gestación de causa desconocida (Grupo AR-CD); II) 42 pacientes con 3 o más AR de menos de 10 semanas de gestación secundario a defectos congé-

nitos trombofílicos (Grupo AR-CT) y III) 30 mujeres con solo aPL +, sin historia de trombosis ni de abortos (Grupo aPL).

A todas las pacientes se les pasó un cuestionario para conocer la incidencia de los posibles factores de riesgo vascular (FRV) y la existencia o no de FT en el periodo de estudio. El periodo de estudio fue definido como el intervalo transcurrido desde el primer test de laboratorio hasta la realización del cuestionario.

Al analizar los 4 grupos, los autores no encontraron diferencias significativas en cuanto a variables demográficas, número de abortos entre los diferentes grupos, incidencia de los diferentes factores de

riesgo vasculares y periodo de seguimiento (media de 4-12 años); pero sí encuentran que la OR de trombosis en relación a la presencia (Grupo AR-SAF) o ausencia (AR-CD y AR-Gt) de aPL en pacientes con AR fue de 15.06 (IC 95%: 3.2-70.5,  $p < 0.0001$ ). También encontraron que la incidencia trombótica acumulativa a lo largo de los 12 años, en el grupo AR-SAF fue significativamente ( $P < 0.001$ ) mas alta que en el resto de los grupos (19.3% vs 4.8%, 0.0% y 0.0% respectivamente). Los FRV tuvieron gran importancia en los pacientes con trombosis arterial del grupo AR-SAF; 5 de los 7 pacientes con trombosis tuvieron asociados algunos de estos FRV (HTA, tabaco, hipercolesterolemia).

Por todo ello los autores concluyen que una historia de AR asociado al SAF es un factor de riesgo para la trombosis a lo largo del tiempo.

## Comentarios

A pesar de que es un estudio retrospectivo con todas las limitaciones que ello conlleva, los autores concluyen que los pacientes con SAF que solo tienen como manifestación AR tienen mayor incidencia de trombosis a medida que pasa el tiempo, principalmente en aquellos pacientes con FRV tradicionales asociados. Por lo tanto, destacar de nuevo la gran importancia del control de los FRV no solo en este subgrupo de pacientes con SAF, sino en todos los pacientes con SAF por su relación tan directa con las trombosis. Por otro lado quisiera señalar que sería interesante, diseñar estudios que midieran la eficacia de trombotoprofilaxis con aspirina y/o heparina en pacientes con AR asociados a aPL, a lo largo del tiempo, ya que basados en la evidencia existente y en la práctica clínica habitual, lo que hacemos actualmente en este subgrupo de pacientes, una vez terminado el parto (en caso de RN vivo) o haberse producido el aborto, es retirar el tratamiento (antiagregante y/o anticoagulante), no mantenerlo, reanudándolo solo en caso de nuevo embarazo.

## CIRUGÍA VALVULAR CARDIACA EN PACIENTES CON EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (SAF): ANÁLISIS DE UNA SERIE DE 9 PACIENTES

Colli A, Mestres CA, Espinosa G, ET AL.  
European Journal of Cardio-Thoracic Surg  
2010; 37:154-58

La enfermedad valvular cardiaca (endocarditis de Libman Sachs) es un hallazgo clínico conocido del SAF; la regurgitación valvular es el tipo de lesión más frecuentemente descrita y la válvula mitral (VM) la válvula más afectada, seguida de la aórtica (VA). No se conoce bien el pronóstico pero se describe que se asocia de forma importante a fenómenos tromboembólicos (TE) y que el daño valvular que produce, generalmente no es grave, por lo que el reemplazamiento valvular en estos pacientes es necesario en pocas ocasiones; el pronóstico de lo que ocurre en los casos que han precisado cirugía es también poco conocido, ya que los datos que existen son generalmente restringidos a casos aislados. Debido a ello, me ha parecido de interés este artículo, en el que los autores revisan su experiencia en cirugía cardiaca valvular, en 9 pacientes con SAF durante la última década (1997- 2007). Utilizaron by-pass cardiopulmonar y heparinización a dosis plena (tiempo de coagulación  $> 450$  sg). Todos los pacientes, 48 horas después de la cirugía, fueron tratados con anticoagulación oral asociado a heparina hasta alcanzar un INR entre 2.5-3.5. De forma retrospectiva revisaron los datos clínicos, curso operatorio, postoperatorio y los resultados a corto y largo plazo (considerando corto plazo, todas las complicaciones que surgieran en los primeros 30 días del postoperatorio). Los pacientes fueron diagnosticados de SAF según los criterios de Sapporo; 7 fueron SAF primario y 2 SAF asociado a LES); 7 eran mujeres y 2 varones, la edad media fue de  $43.6 \pm 10.4$  años (rango 32-56). Cuatro pacientes presentaban afectación VM grave, 4 (VA) y 1 AMA. El grado de disnea (NYHA) de

los pacientes en el preoperatorio fue de clase II en 2, clase III en 6 y clase IV en 1. El tipo de cirugía valvular realizado fue: reemplazamiento de VM en 4 (3 p. metálica y 1 p. orgánica), reemplazamiento de VA en 3 (2 mecánicas y una orgánica), 1 plastia de VA y 1 un recambio de válvula MA (mecánica). El periodo de seguimiento fue de 8 días a 8 años (md de 66 meses). En el periodo postoperatorio precoz, 2 pacientes murieron debido a ACV agudo y 1 presentó varios episodios TE periféricos. En el periodo tardío, 1 paciente presentó ACV, 5 años después de la cirugía que le causó la muerte, el ACV también estuvo presente en otros 2 pacientes; 1 paciente desarrolló 3 años después de la cirugía fallo cardiaco precisando trasplante cardiaco. Cuatro, no tuvieron problemas durante el periodo tardío de seguimiento. En todo el seguimiento solo 3 pacientes no tuvieron complicaciones, de los cuales 2 eran los portadores de las prótesis orgánicas.

Los autores concluyen que la cirugía valvular cardiaca en pacientes con SAF es responsable de una considerable morbilidad (MM) precoz y tardía, siendo las complicaciones TE las más frecuentes; por otro lado piensan que después de revisar sus datos y de considerar la estrategia general de otros expertos, las prótesis orgánicas pueden ser posibles candidatas a sustituir a las mecánicas, para minimizar el riesgo TE tan presente en estos pacientes con SAF.

## Comentarios

Este artículo me ha parecido de interés, a pesar de que es una serie de solo 9 pacientes, porque hay muy poco descrito sobre cirugía valvular y SAF. Quiero destacar solo dos cosas: dada la MM por fenómenos TE, parece muy importante la necesidad de anticoagular después de la cirugía a estos pacientes con dosis mayores para conseguir INR entre 3,5-4; por otro lado la concienciación por todos nosotros, para utilizar prótesis orgánicas y no metálicas, aunque este puede ser un tema a debatir por la escasa evidencia existente.

# VASCULÍTIS



José Luis Callejas Rubio

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.  
Hospital San Cecilio. Granada

## RITUXIMAB EN LAS VASCULITIS GRAVES ASOCIADAS A CRIOGLOBULINEMIA: CUANTO ANTES MEJOR

De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al. *Arthritis Rheum.* 2011 Dec 6

Estudio multicéntrico fase III aleatorizado y controlado para valorar la eficacia y seguridad del tratamiento con rituximab (RTX) en monoterapia en pacientes con vasculitis crioglobulinémica grave (VCG) tipo II, asociada o no al virus de la hepatitis C (VHC) comparado con tratamiento inmunosupresor convencional en pacientes con fracaso o contraindicación al tratamiento antiviral. Se consideraron manifestaciones graves la presencia de úlceras cutáneas, glomerulonefritis activa o que empeora o neuropatía periférica refractaria. Del total de 57 pacientes incluidos, 29 no recibieron rituximab (no-RTX), tratándose con corticoides (17/29), azatioprina (3/29), ciclofosfamida oral (4/29) o plasmaféresis (5/29); y 28 (grupo RTX) recibieron 1g iv en los días 0 y 14, con o sin corticoides; en caso de recidiva se permitió re-tratamiento con RTX, si había habido respuesta previa. Los pacientes del grupo no-RTX que fracasaron con el tratamiento podían pasarse al grupo RTX. El 93% de los pacientes eran VHC (+), sin diferencias entre ambos grupos; en el 47,2% había fracaso o intolerancia a tratamiento antiviral y en el 52,8% se consideró contraindicada su administración. La respuesta al tratamiento con RTX fue significativamente mayor a los 12 meses (64,3 vs 3,5%.  $p < 0,001$ ). También a los 3 meses (92,9% vs 13,8%,  $p < 0,0001$ ), a los 6 meses (71,4% vs 3,5%,  $p < 0,0001$ ) y a los 24 meses (60,7% vs 3,5%,  $p < 0,0001$ ). Las razones para el fallo del tratamiento en el grupo no-RTX fueron persisten-

cia o empeoramiento de las manifestaciones en 25/29 (86,2%) y efectos secundarios 3/29 (10,45%) y para pacientes en grupo RTX la ausencia o empeoramiento de la respuesta en 4/28 (14,3%) y efectos secundarios en 4/28 (14,3%). Se observó una disminución del BIVAS en el grupo RTX a los 2 meses, que se mantuvo a los 6, 12 y 24 meses. El 79,3% (23/28) de los no-RTX se pasaron al grupo RTX, consiguiéndose una respuesta a los 6 meses en 14/23 (60,9%). La duración media de la respuesta a RTX fue de 18 meses; la duración y el número de recidivas fueron mayores en el grupo inicialmente no tratado con RTX que pasó con posterioridad a RTX. El retratamiento con RTX fue efectivo en 11/15 (73,3%). No hubo diferencias significativas en los efectos adversos graves.

Los autores concluyen que el tratamiento en monoterapia con RTX es una muy buena opción para vasculitis crioglobulinémicas y puede ser mantenida a largo plazo en la mayoría de los pacientes.

### Comentarios

Con los resultados de este estudio creo que está claro, no ya solo la eficacia de RTX en este grupo de enfermos y su respuesta rápida, sino que el retraso en su inicio puede suponer un mayor riesgo de fracasos terapéuticos.

## METAANÁLISIS PARA DETERMINAR EL VALOR DE LOS ANCA EN EL SEGUIMIENTO DE LAS VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA: SÍ PERO NO, NO PERO SÍ, SI PERO SI

Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, LaValley M, Merkel PA. *Rheumatology* 2012 Jan; 51(1): 100-9

Los autores de este metaanálisis lo realizan con el objetivo de responder a dos preguntas concretas: 1) si un aumento en los ANCA durante la remisión es predictor de recidiva, y 2) si los pacientes que mantienen ANCA persistentemente positivos durante la remisión tienen más riesgo de recidiva que aquellos que los negativizan una vez alcanzada la remisión. Para ello hacen revisión MEDLINE y EMBASE hasta Agosto de 2009, seleccionando un total de 18 artículos (9 para cada uno de los objetivos).

Determinan la razón de probabilidad positiva (LR+) que se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado positivo en los pacientes enfermos entre la probabilidad de un resultado positivo entre los sanos, y la razón de probabilidad negativa (LR-) que se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado negativo en presencia de enfermedad entre la probabilidad de un resultado negativo en ausencia de la misma.

Las LR+ y LR- para un aumento en el título de ANCA sobre una futura recidiva fueron estadísticamente significativas. Una elevación de ANCA se asoció con una LR+ de 2,84 (95% CI 1,65, 4,90) y la ausencia de aumento en ANCA con una LR- de 0,49 (95% CI 0,27, 0,87). Con respecto al tipo de ANCA, el aumento de los pANCA/MPO predijo mejor la recidiva que los cANCA /PR3 con LR+ de 10 vs 1,4 y LR- de 0,42 vs 0,52.

Las LR+ y LR- en los pacientes con ANCA persistentemente positivos sobre una futura recidiva estuvo cerca de la significación estadística. Unos ANCA persistentemente positivos durante el seguimiento se asoció con una LR+ de 1,93 (95%CI 1,41, 2,66) y la ausencia de ANCA positivos con una LR- de 0,74 (95% CI 0,51, 1,08).

Los autores concluyen que un aumento en los títulos de ANCA y/o su persistencia durante las recidivas se



asocian con un riesgo de recidiva.

### Comentarios

Aunque los resultados no son especialmente "potentes" como para poder sentar indicaciones terapéuticas en los pacientes que positivizan los ANCA durante el seguimiento, creo que son lo suficientemente interesantes como para que, en la práctica clínica diaria, estemos alerta ante la posibilidad de un brote en este grupo de pacientes.

### PRONÓSTICO GLOBAL Y RENAL A LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES TRATADOS CON CICLOFOSFAMIDA EN PULSOS VS ORAL PARA INDUCIR LA REMISIÓN EN VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA: MÁS RECIDIVAS PERO IGUAL PRONÓSTICO FINAL

Harper L, Morgan MD, Wlasko M, et al. *Ann Rheum Dis* 2011; Nov (29)

Este estudio, realizado por el EUVAS (European Vasculitis Study Group) describe el pronóstico a largo plazo de los pacientes incluidos en el estudio CYCLOPS (estudio aleatorizado de ciclofosfamida oral versus pulsos

intravenosos en pacientes con vasculitis sistémicas asociadas a ANCA), en el que se concluyó que no había diferencias significativas en el porcentaje de remisiones y en la función renal en los pacientes con vasculitis asociadas a ANCA aleatorizadas al tratamiento con ciclofosfamida oral o iv, con una dosis media acumulada significativamente mejor en el grupo tratado con pulsos. En este artículo los autores recogen datos de supervivencia global, supervivencia renal, recidivas, tratamiento inmunosupresor, neoplasias, eventos trombóticos, y morbilidad cardio y cerebrovascular a largo plazo. La función renal medida por las cifras de creatinina fue recogida a los 5 años y en la última visita. A los investigadores se les preguntó sobre la causa de muerte y factores contribuyentes, y sobre la posibilidad de que la actividad de la vasculitis, el tratamiento inmunosupresor o una sepsis contribuyeran a la muerte en una escala de 0 a 5. De los 148 pacientes incluidos inicialmente en el CYCLOPS se dispone de información a largo plazo en 134. La media del seguimiento de los pacientes es de 4,3 años. El 20,8% de los pacientes asignados al tratamiento oral y el 39,5% de los asignados a los pulsos presentaron al menos una recidiva. Hubo un to-

tal de 54 recidivas (12 renales) en el grupo de pulsos y 21 (10 renales) en el grupo oral. El riesgo de recidiva fue significativamente menor en el brazo de tratamiento oral (HR 0,5, p=0,029). Las recidivas fueron 0,08 por paciente/año y 0,18 por paciente/año respectivamente (p=0,001). Sin embargo, a pesar de este aumento en las recidivas, no hubo diferencias significativas en la función renal ni en el desarrollo de insuficiencia renal terminal, con 13% y 11% en cada brazo. No hubo tampoco diferencias significativas en la duración media del tratamiento con esteroides o inmunosupresores, en la aparición de efectos adversos ni tampoco, en la supervivencia entre los dos brazos. Los autores concluyen que su estudio sugiere que los pulsos de ciclofosfamida se asocian con un incremento en el riesgo de recidivas comparado con el tratamiento oral, pero sin una reducción significativa en la supervivencia global o en el pronóstico renal.

### Comentarios

Aunque el estudio tiene algunas limitaciones, los resultados a largo plazo vienen a reforzar la idea ya establecida de apostar definitivamente por la ciclofosfamida intravenosa.

# ENFERMEDAD DE BEHÇET



Ana Celia Barnosi Marín

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.  
Hospital Torrecárdenas. Almería

### EFFECTO DEL METOTREXATO INTRAVITREO Y NIVELES DE CITOQUINAS EN EL HUMOR ACUOSO EN LA VASCULITIS RETINIANA REFRACTARIA EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

Jeong hun bae, md,\*† sung chul lee, md  
*Retina, the journal of retinal and vitreous diseases*, 2011, volume x, number x

Esta publicación de oftalmólogos coreanos nos cuentan los resultados del efecto de metotrexato intravítreo y del comportamiento de las citoquinas en el humor acuoso con este tratamiento. A pesar de que se trata de un estudio retrospectivo, de corto seguimiento (6 meses) y con un pequeño número de pacientes (7), me parece interesante comentarlo.

Se trata de siete pacientes con vasculitis retiniana unilateral refractaria,

en los que había fracasado previamente el tratamiento convencional con prednisona, azatioprina, ciclosporina y metotrexato (MTX) por vía oral, en monoterapia o en tratamiento combinado. Además, tenían un aumento de la presión intraocular o una intolerancia a la administración de corticoides. Se les inyectaba intravítreo una dosis de 400 mcg de MTX mensual hasta que mejorara la agudeza visual y la inflamación. También se

obtuvieron muestras del humor acuoso, donde se midieron los niveles de una serie amplia de citoquinas como control de respuesta al tratamiento. De estos 7 pacientes se consigue con este tratamiento mejorar la agudeza visual en 6 de ellos, sin que se modificaran las presiones intraoculares. Al final del periodo de tratamiento se consiguió retirar el tratamiento inmunosupresor previo y disminuir o retirar la dosis de prednisona oral en

tres de cinco que los estaban tomando. En humor acuoso se encontró un aumento basal de los niveles de IL-6, IL-8, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y de la proteína 1 quimiotáctica monocitaria (MCP-1). Con el MTX intravítreo se consiguió disminuir los niveles de IL-6 e IL-8, no modificándose los niveles de MCP-1, ni de VEGF.

Estos autores, además, sugirieron por el comportamiento de las cito-

quinas, que la combinación de tratamiento con el MTX intravítreo junto con fármaco anti VEGF y MCP-1 como el bevacizumab y ranibizumab, podrían tener efectos aditivos, aunque esto esta pendiente de demostrar.

Me parece una buena alternativa más a tener en cuenta, para estos enfermos, en aquellos centros donde cuenten con una Unidad funcional de Uveítis.

# SÍNDROME DE SJÖGREN



Nuria Navarrete Navarrete  
José Antonio Vargas Hitos  
José Mario Sabio Sánchez

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

## ALTERACIONES EN LA SUSTANCIA BLANCA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN

Akasbi M, Berenguer J, Saiz A, et al. QJM. 2011 Dec 7.

De entre las posibles complicaciones extraglandulares del síndrome de Sjögren (SS), la afectación neurológica es una de las más difíciles de evaluar y de tratar. Mientras que la participación del sistema nervioso periférico está mejor definida, la del sistema nervioso central es menos conocida en cuanto a su prevalencia, expresión clínica y su relación con otras comorbilidades y la presencia de autoanticuerpos.

En este estudio retrospectivo, realizado sobre 312 pacientes con SS primario revisados en una Unidad específica de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, entre 1995 y 2009, se describen las principales características de los pacientes que presentan afectación de la sustancia blanca (ASB), centrándose en las características clínicas del SS, el patrón de autoinmunidad y los factores de riesgo cerebrovascular.

Para ello se evaluaron de forma retrospectiva los estudios de neuroimagen (tomografía computeriza-

da y/o resonancia magnética) realizados a 51 de los 312 pacientes, con sospecha de afectación neurológica. Los síntomas que motivaron dicho estudio fueron: alteración cognitiva (10), síntomas neurológicos focales (6), pérdida de memoria (3), cefalea (3), debilidad muscular (2) y convulsiones en un paciente. Se establecieron 2 grupos: pacientes con y sin ASB, considerándose a estos últimos como grupo control no ajustado. La ASB se evaluó siguiendo criterios estandarizados (Wahlund LO, 2001). En base a estos criterios se definió un patrón vascular y un patrón "inflamatorio/desmielinizante o esclerosis múltiple-like (EM-like).

Los principales resultados fueron los siguientes. La ASB se evidenció en el 46% (25/51) de los pacientes. La edad media en el momento de identificar la lesión neurológica fue 70 años. De los 25 pacientes, 21 (80%) presentaron un patrón vascular y 4 un patrón de EM-like. Estos últimos fueron más jóvenes y tuvieron menos frecuencia de hipertensión arterial (HTA) y una tasa de filtración glomerular más elevada que los pacientes con patrón vascular. En el análisis univariante la presencia de factores de riesgo cardiovasculares tradicionales (FRCVT) (HTA, diabetes,

síndrome metabólico y niveles bajos de HDL colesterol) fue mayor en pacientes con ASB respecto a los que no tenían. Curiosamente, en el grupo con ASB se usaba menos antipalúdicos y la prevalencia de anticuerpos anti-SS/A-Ro y leucopenia fue menor. En el análisis multivariante ajustado por edad y sexo, solo la HTA y niveles bajos de HDL colesterol se asociaron de manera independiente.

## Comentarios

En este artículo, la prevalencia de la ASB en pacientes con SS no se pudo determinar ya que el estudio de neuroimagen solo se realizó en pacientes con sospecha de patología neurológica. En trabajos similares en los que se incluyó pacientes con SS no seleccionados, la prevalencia de ASB fue significativamente menor (Tajima Y, 1997). En los pacientes con sospecha de afectación neurológica, podría dividirse en dos grupos: un grupo pequeño, más joven, con hallazgos tipo EM-like, probablemente en relación con la propia enfermedad de base y un segundo grupo más numeroso, con un patrón vascular, relacionado con la edad y la presencia de FRCVT. Puesto que no se dispuso de un grupo control de sujetos sanos no se puede deter-

minar si la ASB de tipo vascular es más prevalente en los pacientes con SS que en población general. Sin embargo, en un estudio previo realizado por el mismo grupo investigador, la prevalencia de FRCVT fue mayor en una gran cohorte de pacientes con SS respecto a un grupo control sano (Pérez-De-Lis M, 2010), lo que sugiere que podría existir esa mayor prevalencia de ASB tipo vascular en los pacientes con SS. La identificación del tipo de patrón de ASB en los pacientes con SS es fundamental ya que de ello se derivará un tratamiento u otro (inmunosupresor en caso del patrón EM-like, o cambio de estilo de vida e intervención sobre los FRCVT, en el patrón vascular).

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS EN PACIENTES CON LES vs LES-SS

Yao Q, Altman RD, Wang X. *J Clin Rheumatol*. 2012; 18(1):28-32.

Yao Q et al realizan un metaanálisis con el objetivo principal de comparar las características clínicas y analíti-

cas de los pacientes con LES vs LES y SS. Para ello realizan una revisión de 298 estudios publicados entre 1998 y 2010 que comparaban pacientes con LES con y sin SS, de los que son seleccionados 6 estudios de cohortes retrospectivos y prospectivos tras la cumplimentación de unos exigentes criterios de inclusión que contemplaban la existencia de al menos 20 pacientes con SS. Se valoró un total de 2933 pacientes. Entre los resultados que encontraron destacan que los pacientes con LES y SS tenían más edad en el momento de diagnóstico del LES que los pacientes que sólo tenían LES, y presentaban con más frecuencia úlceras orales ( $p < 0,0242$ ), artritis ( $p < 0,0001$ ), anti-SSA/Ro ( $p < 0,0003$ ) y anti-SSB/La ( $p < 0,0004$ ) y menos frecuentemente anti-Sm ( $p < 0,0003$ ) y anti-cardiolipina ( $p < 0,0349$ ). En cuanto a la afectación orgánica o visceral, los pacientes con LES-SS presentaron menos incidencia de proteinuria ( $p < 0,0001$ ), hematuria ( $p < 0,0027$ ) y afectación del sistema nervioso central ( $p < 0,0513$ ). No se registraron diferencias en la presencia de

anti-DNA, anti-RNP y características clínicas como rash facial, fotosensibilidad, miosistis, Raynaud y afectación pulmonar o nerviosa periférica.

### Comentarios

Dada la diversidad de los resultados publicados en estudios previos, es oportuna una revisión exhaustiva y exigente de las características diferenciadoras entre pacientes con LES y pacientes con LES-SS. Sin embargo, persiste una importante heterogeneidad en las características de los estudios revisados. Entre los datos encontrados por los autores destaca la ausencia de diferencias en la incidencia de determinadas características clínicas del LES, tales como el rash facial o la fotosensibilidad, lo que podría explicarse por la falta de dicha información en varios de los estudios analizados (3/6).

Por otro lado, sería interesante conocer si existen diferencias relevantes en la evolución de ambos grupos de pacientes (ej. aparición de otras comorbilidades, respuesta a inmunosupresores en los casos de afectación renal o de otra víscera, etc). Sin embargo, esto no se ha analizado.

# MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



Rocío González León

José Francisco García Hernández

Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar.  
Hospital universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

### NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

The Muscle Study Group. A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. *Ann Neurol* 2011; 70: 427-36.

García Hernández FJ, González León R, Castillo Palma MJ, Sánchez Román J. Rituximab is effective in the treatment of patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29: 363-364.

Narazaki M, Hagihara K, Shima Y, Ogata A,

Kishimoto T, Tanaka T. Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50: 1344-6.

Ya se han comentado en esta sección artículos relacionados con nuevos tratamientos. Creemos que merece la pena revisarlo periódicamente, y por ello traemos 3 artículos publicados durante 2011.

Los resultados del tratamiento de pacientes con miopatía inflamatoria idiopática (MII) con agentes

antiTNF- $\alpha$ , han sido, hasta ahora, discordantes, con un porcentaje de éxito que oscila entre el 25 y 100 % en descripciones de casos y pequeñas series. Además, se han descrito algunos casos de MII en posible relación con el tratamiento antiTNF- $\alpha$ , como se comentó en nuestra revista con anterioridad. Se ha publicado en septiembre un pequeño ensayo clínico de etanercept (50 mg/semana, 11 pacientes) vs placebo (5 pacientes) durante 52 semanas en derma-

tomiositis de nuevo diagnóstico (5) o refractaria a glucocorticoides combinados con metotrexate y/o inmunoglobulinas (11). Los pacientes se trataron con 60 mg/día de prednisona durante 2 meses, con reducción posterior progresiva de la dosis a lo largo de 24 semanas hasta su interrupción, siempre que la evolución lo permitiera. Se produjo un fallo terapéutico en los 5 pacientes del grupo placebo, mientras que a 5 de los 11 pacientes del grupo de etanercept (45'5 %, 2 nuevos y 3 refractarios) se les pudo suspender la prednisona. La tasa de eventos adversos no difirió entre los grupos de tratamiento.

También se comentó en números previos de los Cuadernos la eficacia de rituximab en casos de MII resistente, con especial referencia a los trabajos realizados por miembros de la AADEA. En mayo de 2011 se publicó una actualización de los resultados obtenidos por el Grupo de Colagenosis del Hospital Virgen del

Rocío, en el que trabajamos. En este artículo se confirman los resultados previamente comunicados sobre un número mayor de pacientes (20 casos en vez de 17, todos ellos refractarios a glucocorticoides y al menos un inmunosupresor, y 33 ciclos de tratamiento en vez de 21) y tras un seguimiento más prolongado. El porcentaje de respuestas favorables, completas o parciales, fue del 88'9% y el 63'6 % a los 6 y 12 meses, respectivamente. Los resultados en pacientes con síndrome antisintetasa (8 de los 20 casos) no difirieron. El 50 % de pacientes experimentó alguna recaída (45 % de los ciclos), con un tiempo medio hasta la misma de 13 meses.

Finalmente, y creemos que es la aportación más novedosa, Narazaki et al. comunicaron la inducción de remisión completa con tocilizumab, anticuerpo monoclonal contra el receptor de interleuquina 6, en 2 pacientes con polimiositis resistente a

otros tratamientos (glucocorticoides, azatioprina, ciclosporina y metotrexate). Ambos tenían marcadores de síndrome antisintetasa (anticuerpos anti-Jo1 positivos). Los autores resaltan la existencia de pruebas experimentales sobre la importancia de la interleuquina 6 en la patogenia de la polimiositis, como apoyo a los resultados clínicos obtenidos. Con esta comunicación se abre una puerta a la introducción de un nuevo fármaco biológico para el tratamiento de las MII.

Los 3 artículos comentados son una buena muestra de la búsqueda de nuevas opciones de tratamiento en las MII, sobre todo en los casos en que los recursos terapéuticos habituales fracasan. Queda por valorar la eficacia de estos nuevos tratamientos en ensayos clínicos y en registros multicéntricos de pacientes (como el que está realizando nuestra Asociación, AADEA).

# NEFROLOGÍA



Ana Ávila Bernabeu

Hospital Universitario Dr. Peset.  
Servicio de Nefrología. Valencia

## MICOFENOLATO Y AZATIOPRINA. ¿CON QUE MANTENEMOS REMISIÓN EN NEFRITIS LÚPICA?

Mycophenolate vs azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. Dooley et al. N Eng J Med;365 (20): 1886-95

Se trata de un ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego, fase III, en el que se compara la eficacia de micofenolato mofetil (MMF) frente a azatioprina (AZA) para mantener remisión en nefritis lúpica (NL) clase III, IV o V en pacientes que habían alcanzado remisión en un estudio pre-

vio (ALMS Study) con ciclofosfamida o MMF. Se incluyen 227 pacientes, 116 en el grupo de MMF y 111 en el de AZA. El seguimiento fue de 36 meses y el análisis se realiza por intención de tratar.

El end point de eficacia 1º fue el tiempo hasta fallo de tratamiento (muerte, ERCT, duplicación de creatinina, brote renal o necesidad de terapia de rescate). MMF fue superior a AZA con respecto a este punto (HR 0,44; IC 0,25-0,77; p=0.003). la tasa de fallo fue de 16 % en el grupo MMF frente a 32,4% en el grupo AZA. Esta superioridad fue independiente del

tto de inducción, raza y región geográfica de procedencia. MMF también mostró superioridad en los distintos end point 2º (brote extrarrenal grave, retirada de tto por cualquier razón, sospecha de recaída renal, tiempo hasta remisión renal y/o extrarrenal y variables inmunológicas): HR 0,56; IC 0,35-0,89; p=0,01. El beneficio fue independiente de la función renal al final de la fase de inducción. La incidencia de efectos adversos fue similar en los dos grupos (98% en el grupo de MMF y 97,3% en el grupo de AZA), aunque en el grupo de AZA hubo con más frecuencia re-



tiradas por efectos adversos.

## Comentarios

En el año 2004 se publicó un estudio que comparaba la eficacia y seguridad de ciclofosfamida iv, MMF y AZA para mantener la remisión tras tratamiento de inducción, que mostró la superioridad de los dos últimos frente a la ciclofosfamida, sin observar diferencias significativas entre MMF y AZA. Para comprobar cual de estos 2 fármacos (MMF y AZA) es superior, se han llevado a cabo 2 importantes estudios, el que acabamos de analizar y otro publicado en 2010 por el grupo europeo de estudio de lupus. (Houssiau et al, 2010). En el estudio MAINTAIN no se observaron diferen-

cias entre ambos fármacos.

La diferencia observada entre ambos estudios obedece a múltiples causas. En el estudio ALMS de mantenimiento sólo se incluyeron pacientes que habían conseguido remisión previamente, la población era multi-racial y de diferentes localizaciones geográficas. Por el contrario en el estudio MAINTAIN se incluyeron pacientes fundamentalmente europeos, caucásicos, independientemente de si habían presentado remisión con el tratamiento de inducción o no.

Por tanto, aunque el MMF fue superior a AZA en mantener la remisión en NL en el estudio ALMS de mantenimiento, esta diferencia no se observó en el MAINTAIN, por lo que

no podemos concluir definitivamente sobre cual es el mejor tratamiento de mantenimiento de remisión en la nefritis lúpica, ya que ambos son efectivos. En la elección de uno u otro se deben tener en cuenta otros aspectos, como son la raza (probablemente MMF sea más efectivo que AZA en no caucásicos), el perfil de efectos adversos de cada fármaco en particular, el deseo de las pacientes de quedarse embarazadas a corto plazo (MMF es teratogénico mientras que AZA es seguro en el embarazo) y como no, en el momento actual, el coste de cada uno de los tratamientos.

# INMUNOLOGÍA



Francisco Javier Muñoz Vico

Laboratorio de Inmunología. UGC Biotecnología.  
Complejo Hospitalario Torrecárdenas

## HAPLOTIPOS DE IRF5 COMO PREDICTORES DE RIESGO DE LES

Niewold TB, Kelly JA, Kariuki SN, et al. *Ann Rheum Dis* (2011) doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200463

El lupus eritematoso sistémico (LES) se asocia a la presencia de autoanticuerpos (AA) dirigidos frente al dsDNA y proteínas que unen RNA (Ro, La, Sm y nRNP) y a un incremento en los niveles de IFN $\alpha$ , rasgo que, por otra parte, se comporta como un factor de riesgo para LES. IRF5 es un factor que induce la transcripción de interferón alfa (IFN $\alpha$ ) y genes relacionados. Se han descrito variantes haplotípicas de IRF5 que confieren susceptibilidad o protección frente al LES; algunos de ellos se asocia a niveles elevados de IFN $\alpha$ , elevación que es más acentuada en pacientes con estos AA. La hipótesis de partida es que los AA pueden ser necesarios

para el efecto biológico diferencial entre las diferentes variantes de IRF5, y por tanto, que la susceptibilidad a SLE en relación con IRF5 depende de ellos.

Se estudiaron 4 SNPs en el gen de IRF5 que identifican haplotipos de riesgo y de protección a SLE en 1034 pacientes y 989 controles de ascendencia europea, 555 pacientes y 679 controles afroamericanos y 79 pacientes sudafricanos; en la misma muestra se determinaron los AA anti-Ro, La, Sm, nRNP y dsDNA, así como la actividad de IFN $\alpha$ .

Se halló una fuerte asociación entre AA anti-dsDNA con los haplotipos TACA y TATA y anti-Ro con el haplotipo TACA de IRF5, que explican el 70% del riesgo atribuible a IRF5 de padecer SLE. Estas asociaciones se repiten en los pacientes afroamericanos (aunque en menores proporciones debido a mezclas étnicas), pero no en los procedentes de Sudáfrica, en

los que no aparece dicho haplotipo TACA.

Por otra parte, los haplotipos asociados a AA particulares se acompañan de niveles de IFN $\alpha$  más elevados en presencia del AA: el grupo de enfermos con AA en el que IRF5 ejerce un efecto diferencial en los niveles séricos de IFN $\alpha$  es el mismo que muestra riesgo de LES debido al genotipo IRF5.

## Comentarios

Los autores proponen el siguiente modelo patogénico: ciertos AA cooperan con variantes particulares de IRF5 de riesgo para alterar la regulación de los niveles de IFN $\alpha$ , lo que incrementa el riesgo de SLE. Estos AA formarían inmunocomplejos que contienen antígenos con ácidos nucleicos que podrían activar el sistema TLR de las células dendríticas plasmocitoides estimulando la producción de IFN $\alpha$ . Como IRF5 se

encuentra en la cascada de señalización de los TLR endosómicos, mutaciones que aumenten la función de IRF5 exacerbarían la estimulación endógena crónica producida por estos inmunocomplejos, lo que sugiere que factores genéticos como IRF5 pueden explicar la asociación entre niveles elevados de IFN $\alpha$  y la producción de ciertos AA. Incluso es-

tas variantes IRF5 predispondrían a la síntesis de estos AA, formándose un asa de retroalimentación positiva.

Los autores finalmente enfatizan la capacidad de análisis funcionales (detección de IFN $\alpha$  en este caso) y la variación fenotípica (presencia de determinados AA) para describir la arquitectura genética de enfermedades complejas. La incorporación

del análisis de fenotipos moleculares detallados ayudará en la comprensión de las diversas contribuciones genéticas a la patogenia de estas enfermedades y permitirá identificar subgrupos específicos de enfermos con vistas al pronóstico y tratamiento adecuado.

# HIPERTENSIÓN PULMONAR



Julio Sánchez Román  
María Jesús Castillo Palma  
Celia Ocaña Medina

Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## AMBRISENTÁN PARA EL TRATAMIENTO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A SARCOIDOSIS

Judson MA, Highland KB, Kwon S, et al. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011; 28: 139-45.

La sarcoidosis pulmonar se asocia, con gran frecuencia, a hipertensión pulmonar (HP). Esta circunstancia es muy variable (entre un 1 y un 28 %) y directamente proporcional al grado de fibrosis, bien considerando el estadio radiológico (Gluskowski, 1984) o, bien, considerando el valor de la capacidad vital forzada (CVF), llegando al 100 % cuando esta es <60 % (Handa, 2006). En contadas ocasiones, no obstante, se ha comprobado HP en pacientes con sarcoidosis sin un grado de fibrosis que lo justifique (valorada por métodos radiológicos y espirométricos): en pacientes con disfunción cardíaca sistólica/diastólica (semejantes a los del grupo II de HP, con enfermedad cardíaca izquierda de la clasificación de Dana Point); en pacientes con afectación sarcoidea hepática (hipertensión portopulmonar); en pacientes con lesiones características de enfermedad pulmonar veno-oclusiva (EPVO); o en pacientes con lesiones micro-

trombóticas distales (semejantes al grupo 4, con HP trombótica); en pacientes con compresión central por adenopatías/fibrosis mediastínica (semejante al subgrupo "mediastinopatía" del apartado 5, miscelánea, de la clasificación citada). Por último, muy pocos de estos pacientes se comportan como afectados de HP en todo semejante a la hipertensión arterial pulmonar (HAP; grupo 1 de Dana-Point). La HAP asociada a sarcoidosis se registró únicamente en el 0,5% de la serie del registro español (REHAP). La experiencia con tratamiento vasodilatador en estos pacientes es muy escasa. Se han empleado, en casos aislados o series muy cortas, glucocorticoides (Nunes, 2006), calcioantagonistas (Preston, 2001), epoprostenol (Fisher, 2006), iloprost inhalado (Baugham, 2009), bosentán (Baugham, 2007) o sildenafil (Faraz, 2005).

Judson et al comunican el resultado del tratamiento con ambrisentán en 21 pacientes con sarcoidosis asociada a HP, en clase funcional II (14%) ó III (86%) de la OMS. La dosis empleada fue de 5 mg/día durante 4 semanas y de 10mg/día durante otras 20.

Los resultados fueron muy variables y, en conjunto, bastante modestos. No se observaron cambios

significativos en la distancia recorrida en 6 minutos en el transcurso del estudio (media de cambio: 9,8  $\pm$  54,6 metros, p: NS), en la disnea medida por la escala modificada de Borg, en los niveles de péptido natriurético B (BNP), en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLco), ni en la calidad de vida (cuestionario SF-36). Hubo una alta tasa de abandono (52 %) debido a razones sociales (14%) o médicas (38%): disnea (29% ) y/o edema (19%). En los 10 pacientes que completaron el estudio (48%), hubo una mejoría en la clase funcional (OMS) y de la calidad de vida relacionada con la salud (cuestionario HRQoL) aunque los cambios en ambos parámetros no alcanzaron significación estadística, lo que los autores atribuyen al pequeño tamaño de la muestra. Pese a ello sugieren que ambrisentán podría ser útil en pacientes seleccionados.

## Comentarios

Una adecuada selección de los pacientes. Esta parece ser la clave para le utilización correcta de ambrisentán en pacientes con HP asociada a sarcoidosis: su empleo debe restringirse a aquellos que presentan unas características semejantes a las de los pacientes con HAP (Dana Point) y no las otras variantes de HP que men-

cionábamos más arriba. En todos los pacientes del estudio de Judson se descartó HP postcapilar (presión capilar pulmonar [PCP] < 15 mm). Sin embargo no queda claro que se excluyera también patología pulmonar intersticial como causa de HP. El 50 % de los pacientes estaba en estadio radiológico III ó IV de la clasificación radiológica de Wurm. Los valores basales bajos que comunican, con respecto a lo previsto, de la CVF (61,5 %  $\pm$ 16,5), del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1; 59,2  $\pm$  20,8) y de la DLco (33,0  $\pm$  11,1) van a favor de la existencia de patología parenquimatosa pulmonar importante. El 81% de los pacientes precisaba suplementos de O2. Por otro lado, los valores relativamente poco elevados de la presión arterial pulmonar media (PAPm; 32,73  $\pm$  7,28) son los que se observan habitualmente en pacientes con HP del grupo 3 de Dana Point (hipoxemia/enfermedad pulmonar crónica). No se aclaran, en el trabajo que comentamos, las diferencias en las características basales existentes entre los pacientes que respondieron a ambrisentán

y el resto. Cabe pensar que, probablemente, eran pacientes con mayor afectación “vascular” que “fibrótica”.

En un trabajo previo de estos mismos autores (Baughman, 2009), empleando iloprost inhado, también se comprobó una respuesta muy dispar entre diferentes pacientes con HP asociada a sarcoidosis. Estos pacientes tenían, en situación basal, un valor medio de CVF aún menor que los del trabajo que comentamos (50%) pero con una amplísima dispersión de los valores (de 41 a 101 %), prueba de la escasa homogeneidad de la muestra en cuanto a los factores determinantes de HP.

Consideramos que la utilización de terapia vasodilatadora en HP asociada a sarcoidosis debe limitarse a aquellos pacientes que tienen características semejantes a los del grupo I de la clasificación de Dana Point, evitando su empleo en los que presentan datos de afectación parenquimatosa pulmonar predominante, en los que este tratamiento puede ser más perjudicial que beneficioso. En estos últimos, solo estaría justificado ensayar dicha terapia en aque-

llos que presenten una HP “desproporcionada” (disnea no explicable por alteraciones pulmonares y cifras de PAPm >40-45 mm Hg) aunque se recomienda que estos tratamientos deben llevarse a cabo siempre en el contexto de ensayos clínicos controlados. En pacientes con EPVO asociada a sarcoidosis se ha comprobado el desencadenamiento de edema agudo de pulmón con el empleo de vasodilatadores pulmonares (Fisher, 2006) por lo que siempre hay que estar atentos a los signos radiológicos de sospecha antes de decidir este tratamiento.

Por otra parte, está en marcha un estudio (BOSSA) acerca de tratamiento con bosentan, en pacientes con sarcoidosis pulmonar resistente a tratamiento con glucocorticoides. Pero, a diferencia del trabajo que comentamos, la utilización de bosentan estaría encaminada aquí no al control de la HP sino al de la afectación intersticial, debido a los supuestos efectos antifibróticos de este agente.

## GENÉTICA



María Teruel Artacho

Javier Martín Ibáñez

Lara Bossini Castillo

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

### UN ANÁLISIS EXHAUSTIVO DE LOCI COMPARTIDOS ENTRE EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y DIECISÉIS ENFERMEDADES AUTOINMUNES REVELA LIMITADA SUPERPOSICIÓN GENÉTICA

Ramos PS, Criswell LA, Moser KL, et al. Plos Genet 2011;7(12): e1002406

Los estudios clásicos de genes candidatos han acumulado evidencias de variantes genéticas comunes asociadas a múltiples enfermedades autoinmunes (EAs). Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han confirmado con claridad la existencia de un componente genético común de autoinmunidad. En función de este hallazgo, actualmente se está evaluando el efecto que una variante genética o un gen tiene

sobre varias EAs.

El principal objetivo del trabajo fue identificar asociaciones genéticas pleiotrópicas entre lupus eritematoso sistémico (LES) y 16 enfermedades autoinmunes (EAs): artritis reumatoide (AR), diabetes tipo 1 (DT1), espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU), enfermedad celiaca, esclerosis múltiple, esclerosis sistémica (ES), psoriasis, artritis psoriásica, artritis

idiopática juvenil (AIJ), enfermedad de Kawasaki, sarcoidosis, vitiligo, alopecia areata y enfermedad de Behcet (EBe). Para ello, se seleccionaron 446 variantes genéticas fuera de la región HLA previamente asociadas en GWAS de estas enfermedades en caucásicos. Estas variantes fueron genotipadas en la cohorte de SLEGEN (International Consortium for Systemic Lupus Erythematosus Genetics), la cohorte de GWAS de Minnesota y la cohorte del proyecto genético de lupus de la Universidad Californiana de San Francisco, en total 1.500 pacientes de LES y 5.706 controles. La cohorte Lupus Large Association Studies (LLAS) con 2.085 LES y 2.854 controles fue utilizada como cohorte de replicación.

Los resultados obtenidos muestran nuevos loci asociados con la susceptibilidad a LES. El gen *VTNCN1* (V-set domain containing T cell activation inhibitor 1), previamente asociado a AIJ, es la asociación más fuertemente encontrada ( $rs12046117$ ,  $PFDR = 5.33 \times 10^{-05}$ ) y la región *ZGPAT* (zinc finger, CCH-type with G patch domain), identificada en un GWAS de EC y CU, aparece también asociada ( $rs2297441$ ,  $PFDR = 8.33 \times 10^{-03}$ ) aunque requiere validación. Asimismo, los genes *IL23R*, *OLIG3/TNFAIP3* e *IL2RA* son loci de susceptibilidad de muchas de las enfermedades incluidas en el estudio, apoyando un papel importante de las células T y la respuesta inmune innata en autoinmunidad. Sin embargo, no son loci universales, por lo que quizás la autoinmunidad resulte de múltiples y específicos efectos pleiotrópicos.

Los resultados más interesantes surgen al comparar las diferentes variantes genéticas entre las 17 EAs. Así, las enfermedades que más se parecen desde el punto de vista genético son EC y CU ya que comparten 15 loci de susceptibilidad. Este solapamiento genético quizás sea el reflejo del solapamiento clínico de ambas enfermedades. Además, se observa que AR y DT1 comparten 11 loci. En cuanto al solapamiento genético de LES con las otras 16 EAs el resultado obtenido es más modesto de lo ini-

cialmente esperado, siendo la AR la única enfermedad que comparte un mayor número de genes con LES, tal vez debido a la existencia de rasgos clínicos comunes entre ambas enfermedades. La heterogeneidad clínica de LES puede explicar en parte el bajo número de genes compartidos con las otras EAs. Sin embargo, no hay que descartar el hecho de que loci previamente asociados a otras enfermedades sistémicas, como EBe y ES, están mal representados o ausentes, como en el caso de el Síndrome de Sjögren y el Síndrome antifosfolípido, en este estudio.

### Comentarios

Se trata de un estudio de gran envergadura en el que están implicados los grupos de investigación más relevantes en el campo de la genética del LES. Sin embargo, como ellos mismos hacen notar, presenta algunas limitaciones. La más destacada es que sólo seleccionan polimorfismos de nucleótido simple (single-nucleotide polymorphisms, SNPs) previamente asociados en GWAS. Por tanto, no incluyen ningún otro tipo de variaciones de genoma, como los microsatélites o variaciones de número de copia (copy-number variations), ni tampoco variaciones identificadas en estudios de genes candidatos o, incluso, en metaanálisis. Siguiendo este criterio de selección, se incluyen un gran número de SNPs asociados a aquellas enfermedades que han sido más intensamente estudiadas y se dejan fuera polimorfismos o genes que han sido asociados a otras enfermedades menos estudiadas o estudiados principalmente mediante estudios de genes candidatos. De esta manera, el presente trabajo incluye 49 loci asociados a AR de 7 GWAS diferentes, 3 loci asociados con ES y 2 loci asociados a EBe obtenidos de los únicos GWAS realizado en estas enfermedades en ese momento. Además, no se incluyen en el estudio enfermedades sistémicas que a priori, por observaciones clínicas y epidemiológicas, pudieran estar más relacionadas con LES como pueden ser el síndrome de Sjögren o el Síndrome antifosfolípido, porque

de ellas aún no hay datos de GWAS. Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, la importancia de este estudio es alta porque ayuda a esclarecer la base genética de LES con la identificación de loci específicos y de nuevas variantes de susceptibilidad compartidas con otras EAs. Además, pone de manifiesto el valor de los estudios de genes potencialmente pleiotrópicos en las enfermedades autoinmunes.

### IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS MARCADORES GENÉTICOS ASOCIADOS CON LOS FENOTIPOS CLÍNICOS DE ESCLEROSIS SISTÉMICA MEDIANTE UNA ESTRATEGIA DE ESTUDIO DE GENOMA COMPLETO

Gorlova O, Martin JE, Rueda B, et al. PLoS Genet. 2011 Jul; 7(7):e1002178

Gracias al esfuerzo de diferentes grupos de investigación, el número de marcadores genéticos asociados a la esclerosis sistémica o esclerodermia (ES) ha crecido de forma explosiva en la última década. Sin embargo, a pesar de las características clínicas propias de la enfermedad, los pacientes de ES presentan una alta variabilidad tanto en su afectación de los órganos internos como en su respuesta al tratamiento y pronóstico. Tanto es así, que se suelen clasificar en dos grupos mayoritarios, aquellos pacientes que sufren la forma limitada de la enfermedad (ESI) y los que presentan la forma difusa (ESd). Es conocido que ambos subtipos difieren tanto en sus manifestaciones clínicas como en la evolución de la enfermedad. También es común en los casos de ES la aparición de autoanticuerpos, especialmente anticuerpos anticentrómero (ACA) y anti-ADN topoisomerasa (ATA). Estos autoanticuerpos suelen ser mutuamente excluyentes y estar relacionados con los subtipos clínicos previamente mencionados y con manifestaciones clínicas específicas. Debido a la heterogeneidad fenotípica de los pacientes, el interés por encontrar marca-



dores genéticos específicos de cada subtipo (clínico y/o serológico) o de las diferentes características clínicas es cada vez mayor.

En el estudio objeto de esta revisión, se analizaron 4 cohortes de origen caucásico (2296 pacientes de ES y 5171 controles), provenientes de un estudio de genoma completo (GWAS) previo. Pero esta vez, el análisis se realizó incidiendo en las asociaciones específicas de cada uno de los subgrupos seleccionados: ESI (1400 casos), ESd (740 casos), pacientes con título positivo de ACA (ACA+, 761 casos) y pacientes con título positivo de ATA (ATA+, 447 casos). Es necesario aclarar que, para evitar el solapamiento entre los diferentes subtipos, los autores establecieron las asociaciones exclusivas de cada grupo teniendo en cuenta la correlación existente entre ESI y ACA+ y entre ESd y ATA+.

Merece la pena resaltar que en los resultados se observó que las asociaciones dentro de la región HLA eran equivalentes entre los subgrupos clínicos y los anticuerpos asociados a ellos, siendo más fuertes en los grupos serológicos. Por consiguiente, el estudio de esta región se centró en el análisis de los grupos ACA+ y ATA+. En el grupo ACA+ la mayor asociación se observó en un haplotipo del gen HLA-DQB1. Este haplotipo está ligado al alelo HLA-DQB1\*0501, cuya asociación con ES ha sido descrita previamente. En el caso de los pacientes ATA+ se identificaron 3 asociaciones significativas. La primera en el gen HLA-DQA1/DRB1, correspondiéndose con el alelo HLA-DRB1\*1104, previamente asociado con ES. La segunda en un haplotipo en la región HLA-DPA1/DPB1, que en este caso se corresponde con el alelo HLA-DPB1\*1301, cuya asociación con ES ya era conocida. Y finalmente en el gen del HLA-DRA, en alto desequilibrio de ligamiento con HLA-DQB1, que no ha sido previamente descrito como factor de riesgo para ES. En ambos grupos se observaron señales independientes de las anteriormente descritas en la región del gen NOTCH4 (en el locus del HLA de clase III). Cabe destacar que este

gen codifica una proteína de membrana implicada en el desarrollo vascular, renal y hepático, y que también se ha implicado en la vía del TGF- $\beta$ , relacionada a su vez con fibrosis pulmonar. Además, NOTCH4 se ha asociado a otras enfermedades autoinmunes como diabetes tipo I, artritis reumatoide y alopecia areata.

En cuanto a las nuevas señales de asociación fuera de la región del HLA, se consideró necesaria una segunda fase de replicación (3175 pacientes y 4971 controles caucásicos adicionales) para eliminar los posibles falsos positivos. Tras esta fase, se confirmaron 2 nuevos locus asociados en el grupo de los pacientes con ESI: IRF8 y GRB10. IRF8 (interferon regulatory factor 8), un locus asociado a esclerosis múltiple, se induce vía IFN- $\gamma$  y está involucrado en el desarrollo y compromiso celular de las células B, así como en la modulación de los TLR (Toll-like receptors). El gen GRB10 (growth factor receptor-bound protein 10) codifica una proteína adaptadora implicada en la regulación de los procesos apoptóticos. En el caso del grupo ACA+, fue el gen SOX5 el que se definió como exclusivo de este subgrupo. Se ha descrito que SOX5 (SRY-related HMG-box 5) interviene en el desarrollo embrionario y la condrogénesis. Ya que el proceso de depósito de colágeno y condrogénesis es inhibido por los interferones tipo I y II, los autores sugieren que tanto IRF8 como SOX5 podrían estar afectando a la formación aberrante de matriz extracelular en los pacientes de ES.

En el subtipo de ESd, ninguna de las señales preliminares pudo ser confirmada como una asociación firme y homogénea entre todas las cohortes incluidas en el estudio. Lo mismo ocurrió en el subgrupo de los pacientes ATA+.

Por lo tanto, este estudio revela en primer lugar un patrón de asociación de los genes del HLA de clase II determinado principalmente por el subtipo serológico. Y finalmente, aporta 3 nuevos loci de susceptibilidad específicos de subtipo fuera de la región HLA (IRF8, GRB10 y SOX5) y uno dentro de ella (NOTCH4).

## Comentarios

La identificación de marcadores genéticos específicos de subtipos o características clínicas es cada vez una tarea más factible gracias al aumento del tamaño de las cohortes de estudio y de la caracterización clínica exhaustiva de los pacientes. Este estudio constituye un paso adelante en la búsqueda tanto de marcadores de diagnóstico precoz como de pronóstico de la enfermedad y de afectación de los órganos internos. La investigación de este tipo de factores de susceptibilidad exclusivos de subtipo será la base de futuras dianas terapéuticas y de medicina personalizada para los pacientes.

# DERMATOLOGÍA



David Sánchez Cano Servicio de Dermatología.  
Ricardo Ruiz Villaverde Complejo Hospitalario de Jaén.

## LUPUS ERITEMATOSO TÚMIDO. ¿SABEMOS ENCUADRARLO?

Rodríguez Caruncho C, Bielsa I. Actas Dermosifiliogr 2011; 102: 668-674.

El lupus eritematoso túbido (LET) es una forma de lupus eritematoso cutáneo (LEC) que hasta hace relativamente poco tiempo no ha cobrado especial importancia. Los brotes se suelen desencadenar a principios de primavera y verano con un periodo de latencia tras la exposición solar. Serológicamente tiene escasa asociación con los anticuerpos antinucleares (ANA), anti Ro, anti La y anti DNA. No suelen existir citopenias o anomalías en la función renal y tiene una escasa asociación a complicaciones sistémicas. La principal característica del LET es su fotosensibilidad que se ha comprobado por medio de diferentes estudios fotobiológicos. Esta es incluso superior a la del lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS). Resulta curioso que esta fotosensibilidad no se asocia a la existencia de anticuerpos anti Ro. Posiblemente el factor etiopatogénico implicado sean las células dendríticas plasmocitoides (CDp) y su producto, el interferón tipo I ( $\alpha$  y  $\beta$ ). Los criterios diagnósticos para encuadrar entonces al LET oscilan entre los propuestos por Kuhn en el año 2000 y los de Vieira en el año 2006, por lo que los autores establecen una adaptación personal.

### Comentarios

Artículo realmente interesante y trabajado de este grupo catalán que encuadra al LET como una forma independiente de lupus eritematoso cutáneo intermitente (LECI) con características clínicas, microscópicas y pronósticas bien diferenciadas. Es

importante su diagnóstico diferencial con otras fotodermatosis no lúpicas (pe. Erupción solar polimorfa) para saber cómo diagnosticarlo.

## ¿SABEMOS QUÉ HACER CUANDO UN PACIENTE CON TERAPIA BIOLÓGICA SE VA A SOMETER A UNA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA PROGRAMADA?

Moreno-Ramirez D, Ferrandiz L, Peral-Rubio F. Piel 2011: 341-5.

Las controversias sobre el posible efecto perjudicial de los anti TNF en pacientes quirúrgicos se basan en el riesgo potencial de infección de la herida quirúrgica y la interferencia con el proceso de cicatrización. Las fichas técnicas de los antiTNF incluyen recomendaciones genéricas sin recomendar la suspensión del biológico en el perioperatorio. El documento de consenso de la AEDV de 2009 indica que en caso de infección grave o intervención quirúrgica mayor con riesgo de infección debe suspenderse el tratamiento. Las guías británicas si recomiendan suspender el biológico 4 semanas antes y reanudar tras una correcta y completa cicatrización, compartidas por numerosos grupos de trabajo.

### Comentarios

Excelente revisión que ilustra mediante un adecuado cuadro resumen la clasificación de los diferentes tipos de cirugía (describe de forma general los procedimientos) y que recomendación se desprende respecto a la suspensión del biológico. Si bien la decisión es individualizada para cada paciente, estos factores deben recordarse periódicamente a nues-

tros pacientes y médicos de atención primaria.

## METOTREXATE, UN FÁRMACO DE NUESTRO ARSENAL QUE NOS SEGUIRÁ DANDO MUCHO JUEGO

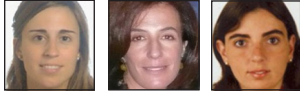
Naldi L, Saunes M. British J Dermatol 2011; 165: 230-1.

A pesar de la introducción de las terapias biológicas para el manejo del psoriasis, el metotrexate (MTX) es un fármaco de primera línea en su manejo, por su efectividad, seguridad, rango terapéutico flexible y precio. Curiosamente a pesar de ser utilizado para el psoriasis desde el año 1960 no ha sido hasta la realización del estudio CHAMPION-2003, que lo compara con Adalimumab, cuando se ha incluido en un ensayo clínico para valorar su eficacia. Los resultados que se desprenden del estudio, referentes a MTX deberían según los autores ser analizados de forma independiente y establecen las 12 semanas como punto de corte para valorar si el paciente debe continuar o cambiar a otra terapia diferente.

### Comentarios

En un momento crucial en las políticas sanitarias actuales los autores dan un giro de tuerca más sobre el uso de MTX en el psoriasis y aprovechan su comparación con adalimumab para solicitar más estudios en un fármaco a veces infrutilizado en dermatología. Me gustaría leer un editorial de los mismos autores a un año vista para saber qué ha pasado.

# PEDIATRÍA



Estíbaliz Iglesias Jiménez

Marisol Camacho Lovillo

María José Lirola Cruz

Servicio de Pediatría.

Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla.

## UN TRATAMIENTO AGRESIVO Y PRECOZ DE LA DERMATOMIOSITIS JUVENIL MEJORA EL PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

Kim S, El-Hallak M, Dedeoglu F et al. *Arthritis and Rheumatism* 2009;60(6):1825-1830.

Este estudio muestra como un tratamiento agresivo escalonado de la dermatomiositis juvenil (DMJ) mejora su pronóstico y se relaciona con un mayor control de la enfermedad. Para ello estudian una cohorte de 49 pacientes diagnosticado de DMJ y tratados entre 1994 y 2004 en un hospital terciario según un protocolo específico de tratamiento y seguimiento. Los pacientes con enfermedad leve fueron tratados con dosis altas de prednisona oral y los que tenían enfermedad moderada-severa con bolos de metilprednisolona intravenosa (iv), prednisona oral y metotrexate. Si a los 3 meses de tratamiento no habían normalizado enzimas musculares/fuerza se añadieron ciclosporina e inmunoglobulinas iv de forma secuencial. Miden respuesta clínica completa (no actividad de la enfermedad durante 6 meses o más con tratamiento) y remisión clínica (no actividad durante el mismo tiempo pero sin tratamiento). 28 de los 49 pacientes alcanzaron la remisión clínica en un tiempo medio de 38 meses, no presentando ninguno de ellos brote de la enfermedad. El 10% de los pacientes presentaron recaída tras iniciar el tratamiento y en estos pacientes el tiempo medio en alcanzar la remisión fue mayor que en los que no la presentaron. Sólo un 4% desarrollaron calcinosis persistente. Concluyen que un tratamiento agresivo escalonado se relaciona

con mayor tasa de remisión clínica, menor número de brotes y menor morbilidad.

### Comentarios

El pronóstico de la DMJ ha mejorado con la introducción de los corticoides, aunque si no se utiliza un tratamiento precoz agresivo, el tiempo en alcanzar la remisión es mayor, aumentando las complicaciones en relación con la enfermedad y el tratamiento. Antes de iniciar la retirada debemos esperar a que el paciente esté asintomático y la analítica normal para intentar evitar la aparición de recaídas.

## EFICACIA DE LA TERAPIA CON INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS EN LA DERMATOMIOSITIS JUVENIL

Lam CG, Manlhiot C, Pullenayegum EM, Feldman BM.

*Ann Rheum Dis.* 2011 Dec;70(12):2089-94

El objetivo de este estudio fue comparar grupos similares de pacientes con dermatomiositis juvenil (DMJ) para determinar si los que recibieron inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) alcanzaron la inactividad antes y presentaron una enfermedad menos activa. Se utilizó un modelo estructural marginal para ayudar a establecer las inferencias causales utilizando datos observacionales, con la intención de considerar la confusión por indicación. Se analizaron de forma retrospectiva 78 pacientes diagnosticados de DMJ entre junio de 1999 y diciembre de 2005, considerando grupo control a los 48 que respondie-

ron a la terapia de 1ª línea y no recibieron IgIV. De los 30 que recibieron IgIV, 14 eran cortico-resistentes (CR) y 16 cortico-dependientes (CD). No existieron diferencias demográficas entre ambos grupos. Los tratados con IgIV presentaban una mayor debilidad y fotosensibilidad al inicio y alcanzaron la inactividad más tarde en el análisis no ajustado. Después de ajustar la confusión, estos mantenían una actividad menor o similar que los controles. La mejoría era más marcada en los pacientes CR.

### Comentarios

En este estudio, el de mayor cohorte de pacientes tratados con IgIV hasta la fecha, con métodos estadísticos reductores de sesgos, se proporciona una evidencia preliminar de la eficacia de las IgIV en el tratamiento de las DMJ severas o refractarias a tratamiento, particularmente en los pacientes CR.

# VI Congreso de la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes

**CEUTA**  
21 al 23 de Junio  
2012

Con la colaboración de:



Asociación Andaluza de  
Enfermedades Autoinmunes