

Cuadernos de **Autoinmunidad**

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

REPORTAJE

■ ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LAS UVEÍTIS ENDÓGENAS AUTOINMUNES

REPORTAJE

■ FACTORES GENÉTICOS COMUNES EN AUTOINMUNIDAD

2. EDITORIAL

Primer número
de la revista
Cuadernos de
Autoinmunidad

3. REVISIONES

Lupus Eritematoso Sistémico · Artritis Reumatoide · Síndrome Antifosfolípido ·
Esclerodermia · Vasculitis Sistémicas · Enfermedad de Behçet · Síndrome de Sjögren ·
Miopatías Inflamatorias · Embarazo en Enfermedades Autoinmunes · Inflamación Ocular ·
Patología Digestiva Autoinmune · Hipertensión Pulmonar · Patología Hematológica Autoinmune

**Cuadernos de
Autoinmunidad**
Año 1 Volumen 1

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



Comité Científico

Coordinador:

Norberto Ortego Centeno

Revisores:

María Ángeles Aguirre Zamorano
Ana-Celia Barnosi Marín
José-Luis Callejas Rubio
María Teresa Camps García
Ildefonso Espigado Tocino
Francisco José García Hernández
Javier Martín Ibáñez
Enrique de Ramón Garrido
Paloma Rivera de Zea
Daniel Sánchez Cano
Julio Sánchez Román
José Mario Sabio Sánchez
Manuel Valenzuela Barranco
Rosa García Portales

Edición y maquetación

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

Bravo Murillo, 81, 4º C
28003 Madrid
Telf. 91 553 74 62
Fax: 91 553 27 62
E-mail: ci@ibanezplaza.com
Web: www.ibanezplaza.com

Impresión

Alba impresores

Soporte Válido: Solicitado
Depósito legal:

Esta publicación no se identifica necesariamente con las opiniones y criterios expuestos por sus colaboradores.

Con la colaboración de:



Cuadernos de **Autoinmunidad** *Primer número*

Queridos amigos,

Es un auténtico placer presentaros este número 1 de "Cuadernos de Autoinmunidad", la nueva publicación de nuestra Asociación que, en principio, saldrá con una periodicidad cuatrimestral. Creo que es fundamental para toda asociación científica disponer de una revista que sirva de medio de cohesión entre sus miembros y la identifique desde el exterior. Aunque eran muchas las opciones, hemos optado por un formato mixto, con dos artículos de fondo: uno de ellos de aspectos clínicos y otro de aspectos básicos, y varios comentarios de artículos publicados en revistas de impacto y seleccionados por un grupo de expertos miembros (y "miembras") de la AADEA. No se trata de que esos comentarios sustituyan al original. Se trata de que nos induzcan, si el contenido nos parece interesante, a buscar y leer los originales, y se trata, además, de hacerlo con un espíritu de colaboración entre diferentes especialistas y de un modo amigable, expresión, si me permitís el término, del "buen rollo" que caracteriza a esta Asociación. Ese formato, no obstante, no tiene por qué ser estático y, en un futuro, podrá modificarse y adaptarse a nuestros deseos y posibilidades.

En este primer número contamos con dos artículos de fondo excelentes: uno dedicado a aspectos genéticos, del grupo del CSIC de Granada (Blanca Rueda, Gisela Orozco, Elena Sánchez, Javier Oliver y Javier Martín), y otro sobre uveítis, firmado por Paloma Rivera de Zea, Encarnación Jiménez Rodríguez y M^a Ángeles López-Egea Bueno, del Servicio de Oftalmología del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga.

Detrás de cada "obra nueva", por modesta que sea, siempre hay un esfuerzo que hay que agradecer, y en este caso hay que hacerlo, no solo con los revisores y los autores de los artículos de fondo, sino también con la industria farmacéutica que nos ha ayudado (Abbott), y muy en especial Carmen y Laura que han hecho posible que esta idea se plasme en papel.

Espero que este número sea del agrado de todos y también vuestros comentarios, sugerencias y críticas a fin de mejorar los venideros.

Un fuerte abrazo
Norberto Ortego Centeno



Blanca Rueda, Gisela Orozco, Elena Sanchez, Javier Oliver and Javier Martín.

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

FACTORES GENÉTICOS COMUNES EN AUTOINMUNIDAD

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes (AIDs) son patologías inflamatorias crónicas iniciadas por una pérdida de tolerancia inmunológica hacia lo propio. Afectan al 5-10% de la población general e incluyen, entre otras, a patologías como la diabetes tipo 1 (T1D), la artritis reumatoide (RA), el lupus eritematoso sistémico (SLE) o enfermedad inflamatoria intestinal (IBD). El fenotipo de las AIDs es muy heterogéneo pudiendo afectar a casi cualquier órgano o tejido, como las articulaciones en la RA, el intestino en la IBD y la enfermedad celíaca o la piel en el lupus. Sin embargo, a pesar de su diferente presentación clínica, todas las enfermedades autoinmunes se caracterizan por tener una etiología compleja, en la que la combinación de distintos factores genéticos de susceptibilidad y factores ambientales (como el tabaco o las infecciones)

resulta en la alteración de la regulación del sistema inmune^{1, 2}.

Varias líneas de evidencia sugieren la existencia de elementos genéticos comunes de predisposición a las AIDs³. En primer lugar destacan los resultados procedentes de estudios familiares en los que se ha observado un alto grado de agregación familiar para autoinmunidad. Así, puede ocurrir la presentación de varias enfermedades autoinmunes en miembros de la misma familia o en un mismo individuo⁴. Otro dato muy interesante es el que aportan los denominados rastreos sistemáticos del genoma. En este tipo de estudios se analiza todo el genoma humano mediante un rastreo físico con el objeto de identificar regiones cromosómicas concretas asociadas con enfermedad. Así, se han identificado numerosas regiones cromosómicas que se asocian con varias AIDs, como la región 1p13 que se relaciona con predisposición genética a la RA, el SLE y la enfermedad

de Crohn⁵. Además, estudios de expresión génica han mostrado la existencia de patrones de expresión génica alterados muy similares para diversas AIDs⁶. Todos estos datos sostienen la hipótesis de una base etiopatogénica común compartida entre diversas AIDs.

La identificación de los genes implicados en la predisposición a las AIDs es de gran relevancia puesto que contribuiría al mejor conocimiento de las vías fisiopatológicas de estas enfermedades, al desarrollo de nuevas estrategias de diagnóstico a nivel molecular que podrían ser utilizadas como herramientas de prevención/pronóstico y a la identificación de nuevas dianas terapéuticas.

Por el momento, el factor genético que mejor se ha caracterizado como marcador común de autoinmunidad son los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) o genes HLA. Desde hace años se ha descrito que diversos alelos HLA-DR o HLA-

DQ se asocian con susceptibilidad a numerosas enfermedades autoinmunes como la RA, la T1D y el lupus⁷. Sin embargo, al ser las AIDs enfermedades genéticamente complejas, se espera que junto con los genes HLA, otros factores genéticos sean responsables de la predisposición genética a estas patologías².

En la identificación de factores genéticos asociados con enfermedades complejas, una de las estrategias más utilizadas es la realización de estudios de asociación caso-control de genes candidatos, que se basan en la comparación de marcadores genéticos de riesgo entre individuos afectados y controles sanos seleccionados de la misma población. Uno de los pasos fundamentales en este tipo de estudios es la selección del gen candidato que se va a analizar. Para ello se puede seguir una estrategia posicional, en la que los genes se seleccionan en función de su localización en regiones cromosómicas que previamente se han asociado con enfermedad, en rastreos sistemáticos del genoma. También se puede utilizar una estrategia funcional, en la que el gen candidato es seleccionado por su implicación en los mecanismos patogénicos de la enfermedad⁸. En el caso de las AIDs serían buenos candidatos los genes implicados en los mecanismos moleculares y celulares alterados que dan lugar a autoinmunidad (como la activación de las células T y la presentación antigénica) o los relacionados con el desequilibrio entre mediadores pro y anti-inflamatorios.

EL GEN PTPN22 COMO MARCADOR GENÉTICO DE AIDs

El gen PTPN22 (protein tyrosin phosphatase non receptor 22) codifica

para una fosfatasa específica de linfocitos que cataliza la defosforilación en residuos de tirosina a nivel intracelular y de esta manera contribuye a la inhibición de la activación de las células T⁹. En el gen PTPN22 se describió una variante genética consistente en el cambio de una sola base (single nucleotide polymorphism o SNP) en la posición 1858 (C1858T) que da lugar a un cambio de aminoácido de arginina a triptófano (R620W) y que se asociaba con susceptibilidad a T1D¹⁰. Se ha demostrado recientemente que el alelo T del polimorfismo 1858 causa una ganancia de función enzimática de PTPN22 que daría lugar a un aumento en el umbral para la activación de los linfocitos T. Esto podría causar un escape de células T autorreactivas a nivel tímico o bien una menor actividad de los linfocitos T reguladores, procesos que darían lugar a la autoinmunidad¹¹. Todos estos hallazgos hacen del gen PTPN22 un candidato muy interesante en autoinmunidad.

Así, se ha estudiado ampliamente la posible implicación del gen PTPN22 en la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes como RA, SLE, IBD, enfermedad celíaca o espondilitis anquilosante (AS). Cabe destacar que un amplio número de trabajos llevados a cabo en poblaciones independientes han demostrado una fuerte asociación del gen PTPN22 con susceptibilidad a RA, SLE y T1D¹⁰. En todos ellos se observa cómo el alelo 1858 T del gen PTPN22 se encuentra significativamente aumentado en el grupo de pacientes. En el caso concreto de la RA, la asociación con el gen PTPN22 se ha convertido en la más sólida y replicada después de la asociación con los genes HLA, convirtiéndose de

este modo en un importante marcador genético de esta patología^{10,12}. Sin embargo, no se ha observado que el gen PTPN22 esté asociado con predisposición genética a otras AIDs como IBD, enfermedad celíaca, AS o esclerodermia (SSc)¹⁰.

Por lo tanto, se especula que el gen PTPN22 es un importante marcador genético de susceptibilidad que define ciertos subgrupos de AIDs. En concreto, se ha sugerido que PTPN22 podría ser un factor de riesgo implicado en la producción de autoanticuerpos, ya que las AIDs en las que muestra una asociación más significativa los autoanticuerpos juegan un papel sumamente importante en la patogénesis de la enfermedad².

GENES IMPLICADOS EN EL BALANCE DE CITOQUINAS

Entre los mecanismos patogénicos que se encuentran alterados en las patologías autoinmunes destaca la alteración del balance entre citoquinas pro- y anti-inflamatorias.

Una de estas citoquinas es el **factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF)**, importante regulador de la inmunidad innata y adquirida. MIF se produce tras la inducción de las células T y macrófagos por mediadores proinflamatorios como la IL-2, el TNF- α y el IFN- γ . Además, MIF estimula la producción de otros mediadores como COX2, prostaglandinas y metaloproteinasas. De esta forma MIF contribuye a los procesos inflamatorios, el daño tisular y la producción de auto-anticuerpos. En diferentes estudios se ha observado que los niveles de expresión de MIF están aumentados en pacientes afectados de diversas AIDs comparados con controles sanos¹³.

En base a estas evidencias, el MIF se ha considerado como un gen candidato muy interesante en la susceptibilidad a AIDs. Se han descrito diversos polimorfismos que afectan al gen MIF entre los que han cobrado gran interés dos variantes genéticas localizadas en su región promotora, un microsatélite consistente en un número variable de repeticiones CAAT y un SNP que consiste en el cambio de una G por una C en posición -173. Ambos polimorfismos parecen ejercer relevancia funcional y tanto el alelo CAAT 7 del microsatélite como el alelo -173 C se han asociado con mayores niveles de expresión de MIF14. La posible implicación de estos polimorfismos del gen MIF en diferentes AIDs se ha estudiado recientemente. En varios estudios caso-control independientes, se ha descrito que el alelo C del SNP -173 confiere susceptibilidad a SLE, RA, IBD y enfermedad celíaca¹⁵⁻¹⁸. Es de destacar, que este alelo es el que se asocia con mayores niveles de producción de MIF. El gen MIF también se asocia con predisposición genética a otras patologías autoinmunes como artritis idiopática juvenil, SSC o psoriasis. Por tanto podría proponerse el gen MIF como un marcador genético común de autoinmunidad.

CONCLUSIONES

En los últimos años se ha producido un gran avance en el estudio de los factores genéticos que contribuyen a autoinmunidad. Entre los genes que se han definido como importantes marcadores genéticos comunes para diversas enfermedades autoinmunes destaca el gen PTPN22. Además, nuevos genes como MIF o CTLA-4 se perfilan como nuevos marcadores genéticos comunes en autoinmunidad.

Sin embargo, tratándose de enfermedades complejas aún son numerosos los genes que se espera estén implicados en la susceptibilidad a AIDs y que permanecen aún por identificar. Por lo tanto, se hace necesario un gran esfuerzo y colaboración interdisciplinar para continuar avanzando en el conocimiento de los factores genéticos que son determinantes en el desarrollo de las AIDs.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pearce SH, Merriman TR. Genetic progress towards the molecular basis of autoimmunity. *Trends Mol Med.* 2006;12:90-8.2.
2. Rioux JD, Abbas AK. Paths to understanding the genetic basis of autoimmune disease. *Nature* 2005;435:584-9.
3. Becker KG. The common genetic hypothesis of autoimmune/inflammatory disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:399-405.
4. Wandstrat A, Wakeland E. The genetics of complex autoimmune diseases: non-MHC susceptibility genes. *Nat Immunol.* 2001;2:802-9.
5. Yamada R, Ymamoto K. Recent findings on genes associated with inflammatory disease. *Mutat Res.* 2005 Jun 3;573(1-2):136-51.
6. Aune TM, Maas K, Parker J, Moore JH, Olsen NJ. Profiles of gene expression in human autoimmune disease. *Cell Biochem Biophys.* 2004;40:81-96.
7. Rose N and Mackay IR. *The autoimmune diseases.* Academia Press London, 1999.
8. Cordell HJ, Clayton DG. Genetic association studies. *Lancet.* 2005 30;366:1121-31.
9. Gregersen PK, Lee HS, Batliwalla F, Begovich AB. PTPN22: setting thresholds for autoimmunity. *Semin Immunol.* 2006;18:214-23.
10. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, Rahmouni S, Nika K, Rostamkhani M, et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet.* 2004;36:337-8.
11. Bottini N, Vang T, Cucca F, Mustelin T. Role of PTPN22 in type 1 diabetes and other autoimmune diseases. *Semin Immunol.* 2006;18:207-13.
12. Orozco G, Sanchez E, Gonzalez-Gay MA, Lopez-Nevot MA, Torres B, Caliz R, et al. Association of a functional single-nucleotide polymorphism of PTPN22, encoding lymphoid protein phosphatase, with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005;52:219-24.
13. Gregersen PK, Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor, MIF alleles, and the genetics of inflammatory disorders: incorporating disease outcome into the definition of phenotype. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1171-6.
14. Radstake TR, Sweep FC, Welsing P, Franke B, Vermeulen SH, Geurts-Moespot A, et al. Correlation of rheumatoid arthritis severity with the genetic functional variants and circulating levels of macrophage migration inhibitory factor. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3020-9.
15. Martinez A, Orozco G, Varade J, Sanchez Lopez M, Pascual D, Balsa A, Garcia A, et al. Macrophage migration inhibitory factor gene: influence on rheumatoid arthritis susceptibility. *Hum Immunol.* 2007;68:744-7.
16. Nunez C, Rueda B, Martinez A, Lopez-Nevot MA, Fernandez-Arquero M, de la-Concha EG, et al. Involvement of macrophage migration inhibitory factor gene in celiac disease susceptibility. *Genes Immun.* 2007;8:168-70.
17. Sanchez E, Gomez LM, Lopez-Nevot MA, Gonzalez-Gay MA, Sabio JM, Ortego-Centeno N, de Ramon E, Anaya JM, Gonzalez-Escribano MF, Koeleman BP, Martin J. Evidence of association of macrophage migration inhibitory factor gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus. *Genes Immun.* 2006;7:433-6.



Dra. Rivera de Zea P., Jiménez Rodríguez E., López-Egea Bueno M.A.

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.

ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LAS UVEÍTIS ENDÓGENAS AUTOINMUNES

La uveítis es la tercera causa de pérdida visual irreversible en los países desarrollados y suele afectar a adultos jóvenes. En la mayoría de los casos el curso de la enfermedad puede ser bien controlado con un tratamiento adecuado, de ahí la importancia de un diagnóstico precoz y un manejo correcto.

Lo primero que debemos tener claro antes de iniciar el tratamiento es que se trata de una enfermedad inflamatoria de origen autoinmune, descartando uveítis infecciosas o traumáticas, neoplasias malignas u otras patologías que deben ser incluidas en el diagnóstico diferencial por poder simular uveítis¹.

Como pilar básico en el manejo de las uveítis hay que destacar los fármacos midriáticos y ciclopléjicos tópicos, como la Atropina y el Ciclo-pentolato, útiles para disminuir el dolor del paciente y prevenir la aparición de sinequias.

Además, hay que tener en cuenta un algoritmo terapéutico que nos ayude a protocolizar el tratamiento de estos pacientes. Encontramos así cuatro posibles peldaños, en los que se engloban, por orden, los corticoesteroides, inmunomoduladores de baja toxi-

cidad, fármacos biológicos y agentes alquilantes^{1, 2}. Un resumen de todos ellos puede verse en la tabla 1.

Los corticoesteroides pueden administrarse vía tópica, periocular, intravítrea o sistémica. Actúan suprimiendo los factores de transcripción proinflamatorios e inhibiendo la producción de Fosfolipasa A2. Están indicados en el tratamiento de la inflamación activa, para prevenir o tratar complicaciones como el edema macular cistoideo y para disminuir la infiltración inflamatoria de la retina, la coroides y el nervio óptico.

Dentro de los fármacos inmunomoduladores de baja toxicidad diferenciaremos entre los antimetabolitos y los inhibidores de la señalización de los linfocitos T. Estos fármacos están indicados en casos de inflamación intraocular que suponga una amenaza para la visión, tras fracaso terapéutico con corticoesteroides, o cuando éstos estén contraindicados, así como en pacientes en tratamiento crónico con corticoesteroides durante más de tres meses a dosis mayores de 5-10 mg/día. También deben administrarse de forma precoz ante ciertas patologías ocula-

res de mal pronóstico, para disminuir su morbilidad visual².

Entre los antimetabolitos, los más utilizados por el oftalmólogo son el Metotrexato, la Azatioprina y recientemente, el Micofenolato de Mofetilo. Actúan inhibiendo la síntesis del DNA y del RNA. Se consideran fármacos seguros por su amplia experiencia, y aunque se han descrito efectos adversos asociados a su uso, éstos son poco frecuentes en pacientes oftalmológicos por las bajas dosis a las que se emplean^{2, 3}.

El Metotrexato, muy empleado en el tratamiento de uveítis del adulto, es el fármaco de elección en la infancia, por su amplia experiencia y su demostrada seguridad y eficacia^{4, 5}. Entre los efectos adversos que puede producir destacan la hepatotoxicidad, neumonitis intersticial y teratogenicidad, así como molestias abdominales^{2, 3}.

La Azatioprina es de elección ante casos de uveítis crónicas de cierta entidad, como la uveítis intermedia, el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, la oftalmía simpática, la enfermedad de Behçet y la coriorretinitis serpinginosa. Sus complicaciones más comunes

TABLA 1

FÁRMACO	DOSIS	EFFECTOS ADVERSOS	MONITORIZACIÓN
ANTIMETABOLITOS			
Metotrexate	7,5-25 mg/semana vo ó sc	Náuseas, alopecia, úlceras orales y hepatotoxicidad	Hemograma, bioquímica, perfil hepático y creatinina cada 4 semanas hasta dosis estable, después cada 8 semanas
Azatioprina (Imurel®)	50-150 mg/día vo	Leucopenia, náuseas y vómitos, hepatotoxicidad e infecciones	
Micofenolato de Mofetilo (Cellcept®)	0,5-1 g/ 12 h	Diarrea y vómitos, leucopenia e infecciones	
Micofenolato Sódico (Myfortic®)	0,360-0,720 mg/12h vo		
INHIBIDORES DE LT			
Ciclosporina (Sandimmun Neoral®)	3-5 mg/Kg/día vo	Nefrotoxicidad; hirsutismo, HTA, hiperplasia gingival	Hemograma, bioquímica completa con perfil hepático, iones y sistemático de orina cada 2 semanas durante 3 meses, después cada 2 meses
Tacrolimus (Prograf®)	0,1-0,15 mg/kg/día vo	Cefalea, vértigo, alteraciones gastrointestinales y nefrotoxicidad	
TERAPIAS BIOLÓGICAS			
Infliximab (Remicade®)	5 mg/Kg IV en la 0, 2 y 6 semanas, después cada 8 semanas	Reactivación de TBC, infecciones, hipersensibilidad a la infusión (Infliximab), reacción local (Adalimumab)	Hemograma, bioquímica con perfil hepático cada 2 semanas el primer mes, después cada 3 meses. Al inicio RX de tórax y Mantoux
Adalimumab (Humira®)	40 mg/15 días sc		
AGENTES ALQUILANTES			
Ciclofosfamida (Genoxal®)	1-2 mg/Kg/día vo	Supresión medular, cistitis hemorrágica (ciclofosfamida), alteraciones gastrointestinales, infección	Hemograma, bioquímica, perfil hepático y creatinina, s. orina cada 2 semanas 1 mes, después mensual
Clorambucil (Leukeran®)	6-12 mg/día vo		

son la molestias gastrointestinales, la hepatotoxicidad y la mielosupresión^{2, 3}.

Algunos trabajos no controlados han descrito que el Micofenolato de Mofetilo permite evitar la

administración de corticoesteroides hasta en dos terceras partes de los pacientes con uveítis crónica. Su perfil de efectos secundarios lo convierte en un fármaco de primera línea en el tratamiento inmuno-

modulador^{2, 6}. Puede producir molestias gastrointestinales hasta en un tercio de los pacientes³.

Para la monitorización de estos fármacos se recomienda hemograma, bioquímica con perfil hepático



“En la mayoría de los casos el curso de la enfermedad puede ser bien controlado con un tratamiento adecuado, de ahí la importancia de un diagnóstico precoz y un manejo correcto”

co y creatinina, análisis de orina cada cuatro semanas hasta alcanzar la dosis estable, y después cada ocho semanas³.

Como fármacos inhibidores de la señalización de linfocitos T empleamos la Ciclosporina y el Tacrolimus. Ambos actúan inhibiendo la activación de linfocitos T, al inhibir la producción de citoquinas, principalmente la IL-2. La Ciclosporina suele emplearse en casos de uveítis intermedia y posterior, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada y la enfermedad de Behçet. A ella se han asociado múltiples efectos secundarios, entre los que destacan hipertensión arterial, nefrotoxicidad, y otros menos frecuentes como el hirsutismo, la hipertrofia gingival, molestias gastrointestinales, temblor, cefalea, hiperpotasemia, hiperuricemia y anemia moderada. Respecto al Tacrolimus, no cuenta con tanta experiencia de uso,

pero ha demostrado una eficacia similar a la Ciclosporina, aunque con mejor perfil de seguridad, por lo que cada vez es más empleado. El efecto adverso más frecuente es la nefrotoxicidad, aunque otros también descritos son hipertensión arterial, cefalea o vértigo, alteraciones gastrointestinales, hipertrigliceridemia e hiperglucemia. Como monitorización de estos fármacos se recomienda el control de la tensión arterial, hemograma, bioquímica con glucosa, creatinina, perfil hepático, iones, colesterol y triglicéridos y sistemático de orina, cada dos semanas durante tres meses, y después mensual^{2,3,7,8}.

En el tercer peldaño de esta escalera terapéutica, se encuentran los fármacos biológicos. Dentro de ellos diferenciamos fármacos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral (TNF), como Infliximab, Etanercept y Adalimumab;

anticuerpos receptores de IL-2 (Daclizumab) y fármacos dirigidos contra subtipos específicos de linfocitos (Rituximab).

El Etanercept es una proteína dimérica de fusión. Controla eficazmente la inflamación articular en ARJ/AIJ poliarticular y artritis reumatoide. Sin embargo, en el control de la iridociclitis asociada a estos trastornos los resultados son contradictorios^{2,9,10,11}.

El Infliximab es un Ac monoclonal IgG1 quimérico, con alta afinidad por el TNF- α , formando complejos altamente estables. Es capaz de unirse a la forma soluble y transmembrana del TNF- α , llevando a la lisis de las células presentadoras de esta citoquina. Se administra vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 6-8 semanas. Diversos estudios demuestran una buena tasa de respuesta al Infliximab en casos de uveítis refractarias, espe-

cialmente asociadas a la enfermedad de Behçet. Existe una alta tasa de toxicidad asociada a este fármaco, incluyendo lupus inducido por fármacos, trombosis vasculares sistémicas, insuficiencia cardíaca congestiva, desarrollo de neoplasias malignas y hemorragia vítrea. Hasta un 75% de los pacientes con más de tres infusiones pueden inducir anticuerpos dirigidos contra el componente quimérico (HACA). Este efecto se puede reducir administrando metotrexate a bajas dosis simultáneamente^{2, 9, 11, 12}.

El Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano. Al igual que el Infliximab está dirigido contra las dos formas de TNF- α . Su principal ventaja frente a otros anti-TNF es su administración subcutánea cada dos semanas. Entre los efectos adversos más frecuentes se han descrito infecciones, principalmente del tracto respiratorio y urinarias, trastornos del sistema nervioso como mareo, cefalea y parestesias, exantema, alteraciones gastrointestinales, aumento de las transaminasas y reacción local en el lugar de la inyección^{13, 14}.

Los fármacos anti-TNF están contraindicados en casos de tuberculosis activa y otras infecciones graves como sepsis e infecciones oportunistas, así como en casos de insuficiencia cardíaca moderada a grave. En este sentido, los pacientes deben ser monitorizados antes, durante y tras el tratamiento con estos agentes, debido a que pueden tardar meses en su completa eliminación. Además, se ha descrito la nueva aparición o exacerbación de enfermedad des-

mielinizante en pacientes tratados con estos fármacos¹⁴.

Otros fármacos biológicos son el Daclizumab, Efalizumab y Alefacept, pero cuentan con menor experiencia clínica en el tratamiento de las uveítis.

Como última elección podemos recurrir a los agentes alquilantes, como la Ciclofosfamida y el Clorambucilo, que actúan alquilando el ADN y el ARN, induciendo de esta forma la muerte celular. Están indicados en casos de uveítis crónicas que comprometen la agudeza visual no respondedoras a otros tratamientos, pero dada la alta tasa de efectos secundarios graves que pueden asociar se emplean cada vez con menor frecuencia. Entre estos efectos adversos cabe destacar mielosupresión, aumento del riesgo de neoplasias malignas, teratogenicidad, esterilidad y en el caso de la Ciclofosfamida, además, cistitis hemorrágica^{2, 3, 15}.

En conclusión, el oftalmólogo actual cuenta con un amplio arsenal terapéutico con el que combatir la inflamación intraocular. No se debe permitir ningún grado de inflamación mantenida, por mínimo que sea, ya que ello podría conducir a una pérdida permanente de agudeza visual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Principios básicos del tratamiento y algoritmo terapéutico en las uveítis endógenas autoinmunes. Méndez-Fernández R, Díaz-Valle D. In: Díaz-Valle D, Méndez-Fernández R, Benítez del Castillo-Sánchez JM. Actualización en el tratamiento de las uveítis. Comunicación solicitada 83 Congreso de la

Sociedad Española de Oftalmología; 2007; 39-47.

2. American Academy of Ophthalmology. Intraocular inflammation and uveitis. Elsevier: Madrid; 2008.

3. Inmunosupresores. Pato-Cour E, López-González R. In: Díaz-Valle D, Méndez-Fernández R, Benítez del Castillo-Sánchez JM. In: Actualización en el tratamiento de las uveítis. Comunicación solicitada 83 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología; 2007; 65-74.

4. Malik AR, Pavesio C. The use of low dose methotrexate in children with chronic anterior and intermediate uveitis. Br J Ophthalmol 2005;89:806-808.

5. Samson CM, Waheed N, Baltatzis S, Foster CS. Methotrexate therapy for chronic noninfectious uveitis: analysis of a case series of 160 patients. Ophthalmology 2001;108:1134-1139.

6. Thorne JE, Jabs DA, Qazi FA, Nguyen QD, Kempen JH, Dunn JP. Mycophenolate mofetil therapy for inflammatory eye disease. Ophthalmology 2005;112:1472-1477.

7. Murphy CC, Greiner K, Plskova J. Cyclosporine vs tacrolimus therapy for posterior and intermediate uveitis. Arch Ophthalmol 2005;123:634-641.

8. Vitale AT, Rodriguez A, Foster CS. Low-dose cyclosporine A therapy in treating chronic, noninfectious uveitis. Ophthalmology 1996;103:365-373.

9. Terapias biológicas. Muñoz-Fernández S, Castillo-Gallego C. In: Díaz-Valle D, Méndez-Fernández R, Benítez del Castillo-Sánchez JM. In: Actualización en el tratamiento de las uveítis. Comunicación solicitada 83 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología; 2007; 75-81.

10. Foster CS, Tufail F, Waheed NK. Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveitis controlled by methotrexate. Arch Ophthalmol 2003;121:437-440.

11. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



REVISOR: Enrique de Ramón Garrido.

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

LA FALTA DE ACUERDO EN LA CARACTERIZACIÓN DE LAS BIOPSIAS RENALES EN LA NEFRITIS LÚPICA (NL) PUEDE DIFICULTAR LA TOMA DE DECISIONES DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES

Grootscholten C, Bajema IM, Florquin S, Steenberg EJ, Peutz-Kootstra CJ, Goldschmeding R, Bijl M, Hagen ECh, van Houwelingen HC9, Derksen RHWM, Berden JhM. Interobserver agreement of scoring of histopathological characteristics and classification of lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:223–30.

Recientemente se ha publicado un estudio en el que se evaluó la variabilidad interobservador en la evaluación de las biopsias renales de pacientes con NL. Cinco nefropatólogos especializados puntuaron 54 características de 126 biopsias (87 primeras y 39 repetidas) de 87 pacientes con NL proliferativa demostrada incluidos en un ensayo clínico ale-

atorizado (Dutch Lupus Nephritis Study I [Grootscholten C, et al. *Kidney Int* 2006;70:732]). El periodo de inclusión se inició en 1995 y terminó en 2001. También llevaron a cabo una comparación entre los sistemas de clasificación de la NL, WHO1995 e ISN/RPS2003, con una atención especial en comparar los hallazgos de los pacientes con lesiones de NL proliferativa difusa segmentaria (IV-S) o global (IV-G). Hubo un amplio rango de resultados en la medida del acuerdo, que se midió mediante el coeficiente de correlación intraclass (CCI). Hubo un buen acuerdo interobservador ($CCI > 0.6$) en el 15%, y un acuerdo moderado ($CCI = 0.4-0.6$) en el 31% de los ítem puntuados; el acuerdo fue bajo ($CCI < 0.04$) en el 54% de los ítem. El índice de actividad de Austin mostró un buen acuerdo interobservador ($CCI = 0.72$), y el de cronicidad, un acuerdo moderado ($CCI = 0.49$). Ambos sistemas de clasificación tenían un acuerdo escaso, aunque se obtuvo consenso entre los evaluado-

res con facilidad. Como medida de validez discriminante, los pacientes clasificados como IV-S ($n = 15$) tuvieron características clínicas más favorables al inicio del estudio que aquellos con clase IV-G ($n = 57$). Como indicación de la validez de criterio discriminante, no se encontraron diferencias significativas en la evolución de ambos grupos, que presentaron frecuencias de remisión completa y parcial, similares, aunque tras una mediana de seguimiento de 77 meses, 5 pacientes con clase IV-G, frente a ninguno de clase IV-S, habían duplicado su creatinina sérica. Concluyen los autores que, a pesar de que las características histopatológicas de las lesiones renales en el LES están bien definidas, incluso los nefropatólogos especializados pueden tener dificultades para puntuarlas.

COMENTARIOS:

Cuando nos preguntamos por la necesidad de practicar una biopsia renal en un paciente con NL, lo que nos planteamos es si la in-

formación que esta prueba añade a los datos que ya hemos obtenido de la historia clínica, junto con las pruebas analíticas e inmunológicas, tiene alguna utilidad. En este sentido, una prueba diagnóstica debe ser válida (diferenciar pacientes con distintas características o predecir su curso evolutivo), pero también debe ser reproducible, es decir, si la situación del paciente no ha cambiado, los resultados obtenidos en un mismo sujeto en diferentes momentos (intraevaluador) y por diferentes evaluadores (interevaluador), deben ser similares. Este estudio indica que en el caso de las formas más graves de NL puede haber dificultades en la interpretación de los hallazgos de la biopsia renal. Esto puede dificultar la toma de decisiones terapéuticas en los pacientes.

¿TIENE ALGUNA UTILIDAD LA NUEVA CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE LA NEFRITIS LÚPICA (NL) (ISN/RPS 2003)?

Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ; Collaborative Study Group. The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1298-306.

El Lupus Nephritis Collaborative Study Group inició un ensayo clínico controlado para valorar la eficacia y seguridad de la plasmáferesis en el tratamiento de la NL en 1986 (Lewis EJ. *N Engl J Med* 1992;326:1373-9.). No encontraron diferencias entre los dos grupos de intervención, pero

continuaron el seguimiento durante un total de 120 meses. La publicación que aquí comentamos trata de valorar si la patogénesis y los resultados clínicos en estos pacientes con NL grave son similares cuando las biopsias se clasifican según la ISN/RPS 2003 frente a cuando se utiliza la clasificación de WHO, que las separa en las formas segmentaria grave (WHO-III \geq 50%) y difusa global (WHO-IV). Se analizaron 39 biopsias renales con lesiones WHO-IV y 44 con WHO-III \geq 50%, que fueron reclasificadas utilizando el sistema ISN/RPS 2003, relacionándolo con la patogénesis y la evolución. Hubo 22 biopsias que se reclasificaron como clase IV-S. Las 61 biopsias que se reclasificaron como clase IV-G, comprendían dos tipos bien diferenciados morfológicamente: 39 que originalmente se habían clasificado como WHO-IV y 22 que habiéndose clasificado como clase WHO-III \geq 50% cambiaron a clase IV-G (IV-Q). Las biopsias WHO-IV tenían más inmunoagregados que las IV-S y las IV-Q. Los pacientes con biopsias WHO-IV, tenían menos niveles séricos de C3 ($p=0.05$) y C4 ($p=0.05$) que las de los pacientes con IV-Q. Los pacientes con WHO-IV tuvieron más remisiones (56%) que aquellos con IV-Q (23%) ($p=0.01$). La función renal se mantuvo estable durante el seguimiento con menos frecuencia en pacientes con IV-Q (18%) que en aquellos con IV-S (50%; $p=0.05$) y WHO-IV (62%; $p=0.001$). La supervivencia renal y la supervivencia sin desarrollo de insuficiencia renal crónica

terminal fueron también diferentes cuando los pacientes se diagnosticaron como clases WHO III \geq 50% y IV, pero la evolución de las clases IV-S y IV-G de la clasificación ISN/RPS no fueron diferentes. Los autores concluyen que las clasificaciones de NL WHO, III \geq 50% y IV no son congruentes con las clases IV-S y IV-G. La clasificación ISN/RPS infravalora las diferencias patológicas y evolutivas entre las clases IV-S y IV-G, lo que significa una pérdida de la información que aporta la biopsia renal.

COMENTARIOS:

La reciente reclasificación de la NL establecida por la International Society of Nephrology y la Renal Pathology Society (ISN/RPS 2003), divide la Glomerulonefritis Difusa (NL que afecta a más del 50% de los glomérulos), en segmentaria (IV-S) y global (IV-G) (Weening JJ. *Kidney Int* 2004;65:521-30). Esta nueva clasificación pretendía, según sus autores, mejorar la categorización y terminología de las biopsias renales en la NL, permitiendo una adecuada estandarización, que no se había conseguido con las anteriores (Churg J. *Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Diseases*, 1995). El objetivo final planteado fue el de obtener una correlación clínico-patológica para establecer el pronóstico del paciente y evaluar los resultados obtenidos con las diferentes intervenciones. Como los autores indican, a la vista de sus resultados, no está claro que se haya conseguido este resultado.

LA RESPUESTA COMPLETA Y PARCIAL AL TRATAMIENTO EN LA NEFRITIS LÚPICA (NL) GRAVE PREDICE EL CURSO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD A LARGO PLAZO

Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ; Collaborative Study Group. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 3:46-53.

En esta otra publicación, el Lupus Nephritis Collaborative Study Group, analiza la importancia de obtener al menos una remisión parcial (RP) en pacientes con NL. El objetivo de este estudio fue evaluar el pronóstico a largo plazo de la obtención de una remisión completa (RC) o una RP en este grupo bien definido de pacientes con NL grave (Lewis EJ. *N Engl J Med* 1992;326:1373-9.), seguidos durante más de 10 años y tratados inicialmente con ciclofosfamida oral. Se revisaron los 86 pacientes con NL difusa para evaluar el valor de una RP (50% de reducción de la proteinuria basal a niveles ≤ 1.5 g/día e incremento $\leq 25\%$ de la creatinina basal) y de una RC (proteinuria de 0.33 g/día y creatinina sérica de 1.4 mg/dl) en los resul-

tados finales, comparado con los pacientes que no presentaron remisión (NR). Se obtuvo RC en 37 (43%) pacientes, RP en 21 (24%) y NR en 28 (32%). Las características clínicas y serológicas basales fueron similares entre los grupos de tratamiento, pero los pacientes con RC tuvieron niveles menores de creatinina sérica e índice de cronicidad, comparado con aquellos que obtuvieron una RP o NR. La supervivencia de los pacientes a los 10 años fue de 95% para aquellos con RC, 76% para los que obtuvieron una RP y 46% para los que presentaron NR. La supervivencia renal a los 10 años fue de 94% para la RC, 45% para la RP, y 19% para la NR. La supervivencia de los pacientes sin desarrollar insuficiencia renal crónica terminal

(IRCT) a los 10 años fue de 92% para la RC, 43% para la RP, y 13% para la NR. Los autores concluyen que en pacientes con NL, incluso una RP se asocia con mejor evolución con respecto a la supervivencia del paciente y del riñón comparado con aquellos pacientes que no presentan remisión.

COMENTARIOS:

Este estudio es un buen ejemplo del curso clínico actual de las formas graves de NL. Con los tratamientos actuales podemos obtener una RC o RP en el 67% de los pacientes y sus características clínicas y serológicas basales pueden ser factores pronósticos de la respuesta. Como medida de la eficacia de una intervención en la NL podemos utilizar diferentes resultados, entre los que la supervivencia global y el desarrollo de IRCT son los más importantes. La forma de respuesta del paciente a corto plazo (meses) puede servir como medida subrogada de estos resultados finales que tardan años en producirse.

ARTRITIS REUMATOIDE



REVISORA: Rosa García Portales. Servicio de Reumatología.

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

PREDICTORES DE DISCONTINUACIÓN DE INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Sandeep K. Agarwal, Roberta J. Glass, Nancy A. Shadick, Jonathan S. Coblyn, Ronald J. Anderson, Nancy E. Maher, Michael E. Weinblatt, and Daniel H. Solomon. *The Journal of Rheumatology* 2008;35:9

Este estudio procede de un grupo de trabajo de Boston y su objetivo

es determinar el porcentaje de interrupción de inhibidores del TNF e identificar las variables predictoras asociadas, siendo realizado en el seno de la cohorte del *Brigham RA Sequential Study*. Esta cohorte está formada por 960 pacientes con AR atendidos en un

único centro y trata de identificar biomarcadores e indicadores genéticos que predigan la actividad y gravedad de la enfermedad, así como la respuesta al tratamiento y la posible aparición de toxicidad con el mismo.

Los pacientes son tratados sin un protocolo específico y cada 6 meses rellenan un cuestionario estructurado. Sus reumatólogos hacen una valoración completa anual.

Se incluyeron un total de 503 pacientes que fueron todos los tratados con cualquier anti-TNF y con al menos 6 meses de seguimiento. Como posibles predictores se analizaron una serie de variables clínicas y demográficas en situación basal y 6 meses antes del final del estudio.

De los 503 pacientes, 210 (42%) interrumpieron el tratamiento. Una mayor puntuación en la valoración global del médico (HR 1.27; IC95%: 1.18-1.38), el índice DAS 28 6 meses antes de la discontinuación del tratamiento (HR 1.13; IC95%: 1.05-1.22) y el número de anti TNF previos (HR 1.30; IC 95%: 1.03-1.66) fueron las variables predictoras más importantes.

El uso previo de FAMES y el tiempo, en años, de tratamiento previo con MTX, se asociaron inversamente con la interrupción de anti TNF (HR 0.50; IC 95%: 0.34-0.72 y HR 0.24; IC95%: 0.12-0.47).

Estos datos demuestran que una alta proporción de pacientes con AR interrumpen la terapia anti TNF por falta de eficacia. Algunas variables clínicas se asocian, de una forma modesta, con

una probabilidad menor de interrumpir el tratamiento.

COMENTARIOS:

En los grandes registros europeos de terapias biológicas (español, alemán, británico, danés,...), entre un 30-50% de pacientes con AR interrumpen el tratamiento anti-TNF en el primer año y un 40% lo hacen por no ser efectivos. En este estudio el porcentaje fue similar. Una de las variables de mayor importancia a la hora de interrumpirlo fue el uso previo de otro anti-TNF, dato que ya es conocido por la variable respuesta clínica con el cambio a otro anti-TNF.

Al contrario, la enfermedad de larga duración, el uso previo de FAMES y el tiempo prolongado de tratamiento con MTX se asociaron a un menor riesgo para la discontinuación. Los pacientes que abandonan el anti-TNF por ineficacia, emergen como un reto clínico importante por la necesidad de nuevas alternativas terapéuticas, algunas ya aprobadas, y otras en avanzado desarrollo clínico previo a su comercialización. Las nuevas moléculas nos proporcionarán más información sobre la inmunopatología de esta enfermedad y el perfil del paciente según la expresión de citoquinas, células implicadas en el proceso, moléculas de adhesión, coestimuladoras, etc.

En definitiva, conocer los mecanismos biológicos es clave para crear modelos de investigación clínica que puedan predecir qué estrategia terapéutica tendrá el mayor beneficio para un paciente individual con AR.

PREDICTORES DE RESPUESTA A TERAPIA ANTI-CD20 EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment. Petra Roll, Thomas Döner, y Hans-Peter Tony. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1566-1575.

La depleción de células B ha demostrado eficacia en pacientes con AR activa y refractaria a otros fármacos biológicos. Los efectos en la homeostasis celular después de ciclos repetidos, y la asociación entre determinadas subpoblaciones de células B y la respuesta clínica o recidiva no son conocidos en su totalidad. En este estudio abierto de Petra Roll y cols., se incluyen 17 pacientes con AR refractaria a terapia con FAMES y/o anti TNF, de los cuales 4 eran FR negativo y 5 anti-CCP negativo. El periodo de seguimiento fue de 24 meses. Todos recibieron al menos un ciclo de rituximab (RTX), y 11 pacientes dos ciclos. Se hicieron valoraciones clínicas basales y cada 3 meses (DAS 28) después de recibir RTX. Las determinaciones de laboratorio basal, día 15 y al tercer mes, incluyeron VSG, PCR, determinación de IgG, IgA e IgM, FR y anti-CCP. Se realizó análisis en sangre periférica en todos los pacientes para citometría de flujo y análisis de fenotipo con objeto de calcular el número total de células B y diferentes fenotipos en fases de depleción y reconstitución en cada paciente.

Después del primer ciclo de RTX, 12/17 pacientes fueron respondedores (descenso DAS 28 desde puntuación basal ≥ 1.2). Este grupo tenía mayor actividad al inicio que el gru-

po no respondedor (DAS 28: 6 vs 5; $p = 0.04$), así como mayor descenso en niveles de anti-CCP a los 6 meses. La mayoría de pacientes FR + (9/13) mostraron descenso de actividad FR después de cada tratamiento y las concentraciones séricas de IgG e IgM se redujeron (15 y 22%, respectivamente); no hubo cambios en la IgA. Otros biomarcadores como VSG y PCR no mostraron diferencias entre pacientes con repuesta precoz o tardía, aunque sí descendieron gradualmente en respondedores a los 24 meses. Los patrones de reconstitución de células B de memoria tras un primer ciclo, comparados con dos ciclos, fueron similares. La fase inicial se caracterizó por la presencia de células B inmaduras CD 24+, IgD+ CD 38+. En una fase más tardía, se incrementó, de forma continua, el pool de células B naíve (IgD +, CD 38+). La duración de la depleción fue similar en respondedores/no respondedores, media 7.6 - 8 meses (rango 5.9-10.2/ 5.6-8.9 meses, respectivamente). El tamaño de las subpoblaciones de células B de memoria difirió, según este estudio, entre pacientes respondedores y no respondedores, siendo 3 veces mayor, en números absolutos, las células B CD 27+, IgD+ en los casos sin respuesta. Al contrario, en pacientes con respuesta clínica, dosis repetidas reducen estos fenotipos, pero no el número total de células B de memoria.

COMENTARIOS:

En resumen, en este estudio se detalla el comportamiento de las subpoblaciones de células B después del primer y segundo ciclo de RTX y se analiza su posible papel predictor en la respuesta clínica. A pesar de que son pocos pacientes, la depleción es cla-

ve para el efecto clínico y forma parte del mecanismo de acción de este fármaco. La búsqueda de biomarcadores de respuesta clínica en AR es un tema de gran interés y necesidad para mejorar la efectividad de los nuevos fármacos. No se conoce con exactitud la influencia de ciclos repetidos de RTX y la depleción de células B sobre el sistema inmune en diferentes compartimentos (naíve, células memoria y células plasmáticas), aunque sí es conocida su implicación en la respuesta clínica.

EL TRATAMIENTO PRECOZ REDUCE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DE INICIO RECIENTE

Athanasios N. Georgiadis MD, Paraskevi V. Voulgari, MD, Maria I. Argyropoulo, MD, Yannis Alamanos, MD, Moses Elisaf, MD, Alexandros D. Tselepis, and Alexandros A Drosos, MD, FACR. *Sem Arthritis Rheum* 2008; 38: 13-19.

En este estudio, de origen griego, se investiga la aterosclerosis subclínica y el efecto sobre la misma, del tratamiento precoz en pacientes con AR de inicio reciente, mediante un estudio de casos y controles. Se incluyeron 40 pacientes con AR de < 1 año de evolución y 45 controles sanos apareados por edad y sexo. Se excluyeron fumadores y pacientes con alguno de los factores de riesgo cardiovascular clásicos. Se hicieron determinaciones, basales y al año del tratamiento, de los siguientes parámetros: concentraciones séricas de colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol ligado a lipoproteínas de alta y

baja densidad (HDL-c y LDL-c), apolipoproteínas B y A-I (apo B y apo A-I), PCR, FR, IgM, VSG, hematimetría y bioquímica completa, estudio ecográfico para valorar grosor íntima-media (IMT) de arteria carótida y medición de placa de ateroma, y DAS-28. Todos los pacientes fueron tratados con dosis estables de MTX (0,2 mg/kg/semana) y dosis variables de prednisona según respuesta clínica. El período de estudio fue de 1 año, con valoración mensual los 3 primeros meses y después cada 3 meses.

Al comienzo del tratamiento, los casos mostraron una moderada dislipemia respecto a controles, con aumento de CT, LDL-c, TG y apo B y disminución de HDL-c y apo A-I, y una ratio aterogénica de CT/HDL-c, así como LDL-c/HDL-c significativamente mayor. Al año de tratamiento, los valores de VSG, PCR y DAS-28 descendieron respecto al valor basal, los valores de HDL-c y Apo A-I aumentaron y no hubo cambios en LDL-c y TG ($p < 0.01$). La ratio aterogénica fue significativamente más baja después de 1 año de tratamiento en los pacientes con AR ($p < 0.05$). También hubo reducción significativa en el IMT de carótida ($p < 0.001$).

Una de las conclusiones más importantes de este trabajo es el considerar el perfil lipídico aterogénico y la aterosclerosis subclínica como manifestaciones extraarticulares de AR de inicio y demostrar que la intervención precoz y el control eficaz de la enfermedad pueden reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en esta enfermedad.

COMENTARIOS:

En las últimas dos décadas, la enfermedad coronaria prematura y la enfermedad cardiovascular, se en-

cuentran entre las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en pacientes con AR. La disfunción del fenotipo Th1 conlleva un estado de inflamación crónica asociado a arterioesclerosis precoz, que se suma a los factores de riesgo cardiovascular clásicos. Otros factores implicados, en pacientes con AR, son: tratamiento prolongado con corticosteroides, inicio de la enfermedad en edad avanzada, enfermedad de larga evolución, manifestaciones extraarticulares, actividad persistente y el uso de cualquier clase de AINES.

El estudio comentado representa un modelo sencillo de intervención eficaz de tratamiento y reducción de factores de riesgo cardiovasculares. En los próximos años y con la introducción de nuevos tratamientos en la AR, la supresión efectiva de la actividad debe llevar consigo un descenso en la morbilidad y mortalidad por la asociación entre actividad, inflamación y aterosclerosis. Presentes y futuras publicaciones sobre datos de eficacia revelarán la disminución de factores de riesgo y eventos clínicamente significativos en la enfermedad cardiovascular asociada a la AR.

PREDICTORES DE DISCONTINUACIÓN DE INHIBIDORES DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Sandeep K. Agarwal, Roberta J. Glass, Nancy A. Shadick, Jonathan S. Coblyn, Ronald J. Anderson, Nancy E. Maher, Michael E. Weinblatt, and Daniel H. Solomon. *The Journal of Rheumatology* 2008;35:9

Este estudio procede de un grupo de trabajo de Boston y su objetivo es determinar el porcentaje de interrupción de inhibidores del TNF e identificar las variables predictoras asociadas, estando realizado en el seno de la cohorte del Brigham RA Sequential Study. Esta cohorte está formada por 960 pacientes con AR atendidos en un único centro y trata de identificar biomarcadores e indicadores genéticos que predigan la actividad y gravedad de la enfermedad, así como la respuesta al tratamiento y la posible aparición de toxicidad con el mismo. Los pacientes son tratados sin un protocolo específico y cada 6 meses rellenan un cuestionario estructurado. Sus reumatólogos hacen una valoración completa anual. Se incluyeron un total de 503 pacientes que fueron todos los tratados con cualquier anti-TNF y con al menos 6 meses de seguimiento. Como posibles predictoras se analizaron una serie de variables clínicas y demográficas en situación basal y 6 meses antes del final del estudio.

De los 503 pacientes, 210 (42%) interrumpieron el tratamiento. Una mayor puntuación en la valoración global del médico (HR 1.27; IC95%: 1.18-1.38), el índice DAS 28 6 meses antes de la discontinuación del tratamiento (HR 1.13; IC95%: 1.05-1.22) y el número de anti TNF previos (HR 1.30; IC 95%: 1.03-1.66) fueron las variables predictoras más importantes. El uso previo de FAMES y el tiempo, en años, de tratamiento previo con MTX, se asociaron inversamente con la interrupción de anti TNF (HR 0.50; IC 95%: 0.34-0.72 y HR 0.24; IC95%: 0.12-0.47).

Estos datos demuestran que una alta proporción de pacientes con AR interrumpen la terapia anti

TNF por falta de eficacia. Algunas variables clínicas se asocian, de una forma modesta, con una probabilidad menor de interrumpir el tratamiento.

COMENTARIOS:

En los grandes registros europeos de terapias biológicas (español, alemán, británico, danés,...), entre un 30-50% de pacientes con AR interrumpen el tratamiento anti-TNF en el primer año y un 40% lo hacen por no ser efectivos. En este estudio el porcentaje fue similar. Una de las variables de mayor importancia a la hora de interrumpirlo fue el uso previo de otro anti-TNF, dato que ya es conocido por la variable respuesta clínica con el cambio a otro anti-TNF. Al contrario, la enfermedad de larga duración, el uso previo de FAMES y el tiempo prolongado de tratamiento con MTX se asociaron a un menor riesgo para la discontinuación. Los pacientes que abandonan el anti-TNF por ineficacia, emergen como un reto clínico importante por la necesidad de nuevas alternativas terapéuticas, algunas ya aprobadas, y otras en avanzado desarrollo clínico previo a su comercialización. Las nuevas moléculas nos proporcionarán más información sobre la inmunopatología de esta enfermedad y el perfil del paciente según la expresión de citoquinas, células implicadas en el proceso, moléculas de adhesión, coestimuladoras, etc. En definitiva, conocer los mecanismos biológicos es clave para crear modelos de investigación clínica que puedan predecir qué estrategia terapéutica tendrá el mayor beneficio para un paciente individual con AR.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDICO



REVISORA: María Teresa Camps García.

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

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE TROMBOPROFILAXIS SECUNDARIA EN PACIENTES CON ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. Guillermo Ruiz Irastorza, Beverley J. Hunt y Munther Khamashta. *Arthritis Rheumatism* 2007; 57: 1487-1495

La trombosis es la manifestación principal en pacientes con Síndrome Antifosfolípido (SAF). La trombosis venosa y el ACV son las causas mayores de morbimortalidad. Hay patrones diferentes de enfermedad pero se sabe que la recurrencia es frecuente. Por ello, la anticoagulación indefinida es ampliamente utilizada como tromboprolifaxis secundaria, sin existir ningún consenso sobre la intensidad de la misma. El objetivo del artículo es revisar la eficacia y seguridad de las diferentes aproximaciones terapéuticas existentes en la literatura en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (aPL) y trombosis. Los autores usan el Medline como búsqueda bibliográfica. Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían, al me-

nos, un fenómeno trombótico previo a la inclusión y los estudios seleccionados fueron 2 Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA), 9 estudios observacionales de cohortes, prospectivos y retrospectivos, y 5 análisis de subgrupos. Se analizaron todos los pacientes independientemente de si estaban tomando o no medicación anticoagulante. Los casos aislados, las series de casos y los estudios de cohortes pequeños (menores a 15) fueron excluidos. Se analizó el tipo de estudio, el número de pacientes, el cumplimiento de criterios para SAF definido, el tipo de trombosis inicial, el tratamiento recibido, la duración del seguimiento, la frecuencia y tipo de recurrencias y de sangrados. El SAF fue definido siguiendo los criterios de Sapporo, insistiendo en que para el diagnóstico de SAF debían existir aPL persistentemente positivos, con títulos moderados o altos de aCL y/o anticoagulante lúpico (AL) repetidos en el tiempo y separados en más de seis semanas.

COMENTARIOS:

El tema del tratamiento de la trombosis en el SAF es muy discutido y muchas dudas se nos presentan en el momento de decidir la anticoagula-

ción en un paciente con trombosis y SAF. Esta incertidumbre es debido a que todos los estudios enfocados a aclarar la tromboprolifaxis secundaria tienen importantes limitaciones. Por ello debemos tener claro que cualquier recomendación en este tema debe ser tomada con cautela y siempre teniendo en cuenta el contexto clínico que nos ocupa. Las limitaciones más importantes que podemos encontrar al leer estos trabajos, es que son retrospectivos; los pacientes no cumplen de forma estricta los criterios de SAF (se analizan de igual forma a pacientes con SAF definido y los que solo han tenido un título aislado y bajo de aPL); las trombosis arteriales se analizan junto a las venosas.

De las conclusiones de los autores pueden derivarse estas recomendaciones (pero con cautela, ya que no hay consenso):

1) Los pacientes con SAF de bajo riesgo (primer evento venoso) deben ser tratados con warfarina con INR entre 2-3. Esta recomendación se fundamenta en ECA y, debido a los problemas metodológicos, se considera 1B.

2) Los pacientes con eventos arteriales o recurrencias venosas deben

ser anticoagulados con INR entre 3-4. Esta recomendación es 1C y se fundamenta en estudios de cohorte, debido a que los ECA incluyen pocos pacientes con este perfil.

3) Los pacientes con trombosis venosas o ACV, con una sola determinación positiva de aPL, deben ser tratados igual que la población general (anticoagulación con INR entre 2-3 de forma transitoria para las trombosis venosas y aspirina para los ACV). Recomendación 1C fundamentada en análisis de subgrupos.

4) No está clara la asociación de aspirina a la warfarina en los casos refractarios.

Debido a todas las limitaciones que hemos comentado estas recomendaciones pueden cambiar a la luz de futuros estudios.

ASPIRINA PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE TROMBOSIS EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. Doruk Erkan, Melanie J. Harrison, Roger Levy, Margaret Peterson, Michelle Petri, Lisa Sammaritano, et al. *Arthritis and Rheumatism* 2007; 56:2382-2391

Hasta el momento no hay publicado ningún estudio prospectivo y controlado que estudie la prevención primaria de trombosis en pacientes clínicamente asintomáticos con anticuerpos antifosfolipidos (aPL) persistentemente positivos. Con el fundamento de que la aspirina, a bajas

dosis, es recomendada para la prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo, en la población general, los autores se plantean el objetivo de determinar su eficacia en la prevención primaria de trombosis en pacientes con aPL positivos. Para ello diseñan un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. El grupo de estudio lo formaban pacientes aPL positivos, asintomáticos, con o sin enfermedad autoinmune asociada. En un estudio paralelo, observacional, se incluían pacientes aPL positivos y asintomáticos, que ya estaban tomando aspirina en el momento del estudio, o los que no querían participar en el mismo. Así, 98 pacientes fueron aleatorizados, 48 recibían aspirina y 50 placebo (media de seguimiento de $2,3 \pm 0,95$ años). En el estudio paralelo, 74 individuos, no aleatorizados, fueron seguidos prospectivamente (media $2,4 \pm 0,76$ años); 61 de los cuales recibían aspirina y 13 nada. Los pacientes debían tener AL y/o anticuerpos anticardiolipina IgG, IgM o IgA, mayores a 20 (no a 40 como marcan los criterios de Sapporo), en dos ocasiones, separadas al menos por seis semanas (no 12 semanas). En cada brazo, el 42% de los pacientes tenían perfil de aPL de bajo riesgo y el 58% el perfil de alto riesgo. Padecían LES 2/3 de los sujetos. La media de seguimiento fue de 2,3 años. En el grupo de aspirina, tres pacientes tuvieron trombosis aguda (una arterial y dos venosas). No hubo trombosis aguda en el grupo placebo ($p=0,83$). Hubo 2 TIAS en el grupo de aspirina y uno en el grupo placebo ($p=0,68$). La incidencia de trombosis aguda en el grupo de la aspirina fue de 2,75 por 100

pacientes/año, y en el grupo placebo de 0 por 100 pacientes/año. En el estudio observacional, la incidencia de trombosis aguda fue de 2,7 por 100 pacientes/año en el grupo de aspirina (3 venosas y una arterial) y cero por 100 pacientes/año en el grupo de no tratamiento. Por todo ello, los autores concluyen que la aspirina, a bajas dosis, no es útil para la profilaxis primaria de la trombosis en pacientes con aPL.

COMENTARIOS:

A pesar de que el diseño del estudio es un ensayo clínico, observo varias limitaciones. En primer lugar, el tamaño muestral me parece pequeño; llegan a la conclusión de que la aspirina no es eficaz, integrando el grupo que la toma tan solo 50 pacientes. El periodo de seguimiento es corto, teniendo en cuenta el carácter crónico de ésta enfermedad. Los pacientes incluidos no cumplían los criterios actuales de SAF. El 42% tenían un bajo perfil de riesgo de aPL. Los pacientes eran incluidos con AL (-) y aCL a títulos bajos; incluyendo el aCL IgA, que está demostrado que no juega ningún papel en el SAF. Un dato muy importante, es que los pacientes del grupo de la aspirina tenían más factores de riesgo vascular (sobre todo tabaco), que los del grupo placebo, aunque la significación no fuera significativa.

Por último, los autores cuentan como falta de eficacia de la aspirina, la aparición de trombosis venosas. La evidencia demuestra que la aspirina es eficaz para prevenir eventos arteriales, no venosos. Por tanto, en mi humilde opinión, creo que hay que esperar el resultado de otros estudios para dar validez a los encontrados por estos autores.

ESCLERODERMIA



REVISOR: Norberto Ortego Centeno.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

LA ECO DE ESFUERZO EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A LA ESCLERODERMIA

Virginia Steen, Maria Chou, Victoria Shanmugam, Martin Mathias, Tunay Kuru, Richard Morrissey. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Chest* 2008; 134:146-51

En este trabajo, el grupo de Virginia Steen analizó la utilidad de la ecocardiografía de esfuerzo con el fin de identificar, de forma precoz, a los pacientes con esclerodermia (ES) que pueden desarrollar una HP y que pueden ser, por tanto, candidatos a una intervención terapéutica precoz.

Para ello estudiaron a 54 pacientes con datos clínicos, de función pulmonar y/o ecocardiográficos que permitían clasificarlos como de riesgo elevado para desarrollar HP: disnea de esfuerzo, capacidad de difusión de CO < 60%, CVF < 70%, ratio FVC%/CVF% > 1.6 y/o presión de VD en reposo > 35 mmHg. A todos ellos se les realizó una ecocardiografía de ejercicio, siguiendo el protocolo de Bruce. De forma arbitraria, establecieron la existencia de una prueba positiva cuando se

apreció un incremento de al menos 20 mmHg en la presión sistólica de ventrículo derecho (PSVD). En aquellos pacientes con una prueba positiva se realizó un cateterismo de esfuerzo.

La PSVD media basal fue de 34.5 mmHg y la de esfuerzo de 51.4 mmHg. El 44% de los pacientes tuvieron una prueba positiva. Un mayor incremento en la PSVD con el ejercicio se correlacionó significativamente con una DLCO baja, una mayor ratio CVF%/DLCO%, la presencia de Ac anticentrómero o antinucleolares positivos y una PSVD > 35 mmHg en reposo. Un subgrupo de 23 pacientes con más alto riesgo de HP (DLCO < 50%; FVC/DLCO > 1.8) presentaron una prueba positiva en el 83% de los casos. En el 81% de los pacientes con una prueba positiva se confirmó la presencia de HAP mediante cateterismo: 19% con el reposo y 62% con ejercicio. En otros tres pacientes con eco positiva, durante el cateterismo de esfuerzo se encontró una disfunción diastólica de VI que había pasado desapercibida en los estudios ecocardiográficos, y solo una paciente (que además no hizo un esfuerzo máximo) con eco positiva, no tuvo hipertensión de esfuerzo mediante cateterismo

Los autores concluyen que la hipertensión pulmonar inducida por ejercicio es muy frecuente en los pacientes con ES y que, efectivamente, puede ser un arma para identificar a los pacientes que van a desarrollar HP en reposo de forma precoz, si bien concluyen que hacen falta estudios a largo plazo que lo confirmen y que nos digan si el tratamiento precoz se sigue de una mayor supervivencia.

COMENTARIOS:

Este estudio es de gran interés porque demuestra que la ecocardiografía de esfuerzo tiene una gran utilidad para diagnosticar a los pacientes con ES que tiene HP, bien de reposo, bien de esfuerzo y que, por tanto, puede ser mejor técnica que la eco de reposo para seleccionar a los pacientes que deben someterse a cateterismo. También nos deja claro que la ecografía no puede sustituir a la hemodinámica, hoy por hoy, en el diagnóstico definitivo de HP. Pero, lo más interesante se espera en el futuro puesto que los autores nos dicen que se ha puesto en marcha un ensayo clínico a fin de evaluar la utilidad del tratamiento precoz sobre la supervivencia de estos pacientes, lo que al fin y a la postre, es lo que nos interesa. Habrá que estar al tanto de los resultados.

UTILIDAD DE LA ECOCARDIOGRAFÍA DE ESFUERZO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A LA ESCLERODERMIA

José-Luis Callejas-Rubio, Eduardo Moreno Escobar, Pilar Martín de la Fuente, Lourdes López Pérez, Raquel Ríos Fernández, Daniel Sánchez Cano, José Pomares Mora y Norberto Ortego Centeno. Prevalence of Exercise Pulmonary Arterial Hypertension in Scleroderma. *J Rheumatol*. First Release July 15 2008

Se trata de un estudio transversal realizado en Granada en el que se analiza la prevalencia de Hipertensión Pulmonar (HP), medida mediante ecocardiografía, en una cohorte de pacientes afectos de Esclerodermia (ES) y se analizan los posibles factores de riesgo para su aparición.

Se incluyeron pacientes con criterios diagnósticos internacionales de ES. Se excluyeron los ya diagnosticados de HP, los que presentaban enfermedad cardiovascular conocida u otra enfermedad que se pudiera asociar a HP, los que hubieran recibido prostanoïdes, bosentan o sildenafilo en los tres meses previos al estudio, y aquellos con una capacidad pulmonar total (TLC) < 60%, o entre 60-70% y con fibrosis significativa en la TACAR pulmonar. Se consideró Raynaud grave cuando había provocado úlceras digitales previamente. Aparte del estudio de función pulmonar, a todos los pacientes se les realizó determinación de péptido natriurético (BNP) y ecocardiografía basal y tras ejercicio, según protocolo WHO. La PAPs se midió según la ecuación de Bernoulli y se asumió

una presión de aurícula derecha de 5mmHg.

Se incluyeron un total de 48 pacientes de los que siete se excluyeron por falta de reflujo tricuspídeo basal o durante el ejercicio. En reposo, los 41 pacientes tuvieron una PAPs < 35mmHg. Con el esfuerzo, el 26.8% de los pacientes alcanzaron una PAPs > 50mmHg, el 19.5% > 55mmHg y el 9.8% > 60 mmHg. La PAPs durante el ejercicio se correlacionó significativamente con la concentración de BNP y, de forma inversa, con la DLCO. Una DLCO < 72% predijo, con una sensibilidad del 79.9% y una especificidad del 76.3%, el desarrollo de una PAPs > 55mmHg con el ejercicio. Los pacientes con Raynaud grave tuvieron una PAPs más elevada.

Los autores concluyen que la prevalencia de HP ecocardiográfica en los pacientes con ES, independientemente del punto de corte que se utilice para definirla (algo que todavía está en debate), es alta; y describen un perfil de pacientes en el que sería más probable: aquellos con DLCO más baja (en ausencia de afectación intersticial importante) y con Raynaud más grave. Como puntos débiles del trabajo se señalan, fundamentalmente, el no haberse realizado hemodinámica de forma paralela y el no tener seguimiento a largo plazo.

COMENTARIOS:

La aparición de nuevos tratamientos efectivos en la HP asociada a la ES, y la idea de que un tratamiento precoz mejorará su pronóstico, hacen que cada vez sea más necesario el disponer de herramientas útiles para un diagnóstico precoz. La ecocardiografía de esfuerzo pudiera ser una de esas herramientas. La idea de los au-

tores es que, casi con certeza, no todos los enfermos con ES que presentan hipertensión con el esfuerzo la desarrollarán en reposo, en el futuro, pero que, posiblemente, la mayoría de los que la van a desarrollar se encuentran en ese grupo de pacientes con una respuesta exagerada al ejercicio y que, por lo tanto, precisarían un seguimiento más estrecho. El tema nos parece de gran utilidad potencial y es seguro que, en los próximos meses, se convertirá en uno de los ítems de mayor interés en los pacientes con ES.

UTILIDAD DEL LAVADO BRONCOALVEOLAR A FIN DE PREDECIR LA RESPUESTA A LA CICLOFOSFAMIDA EN LA AFECCIÓN INTERSTICIAL PULMONAR ASOCIADA A LA ESCLERODERMIA

Charlie Strange¹, Marcy B. Bolster², Michael D. Roth³, et al, and the Scleroderma Lung Study Research Group*. Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:91-98.

El Scleroderma Lung Study Research Group, realizó un ensayo clínico multicéntrico con ciclofosfamida oral (CY) en pacientes con neumopatía intersticial asociada a esclerodermia (ES), cuyos resultados a un año se publicaron en 2006 (*N Engl J Med* 2006; 354:2655-66), y a dos años en 2007 (*Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:1026-1034). Este es un subestudio en el que se analiza si los hallazgos del lavado broncoalveolar predicen los resultados obtenidos.

Se incluyeron pacientes con una

evolución de la enfermedad (excluyendo Raynaud) de menos de 7 años, con una CVF entre 45 y 85%, que hubieran dejado de fumar al menos 6 meses antes, y que tuvieran un patrón de vidrio deslustrado en la TACAR o un BAL con $\geq 3\%$ de neutrófilos y/o $\geq 2\%$ de eosinófilos. El grupo activo recibió CY en una dosis $\leq 2\text{mg/kg/d}$ durante 1 año. Se aleatorizaron un total de 158 pacientes, de los cuales 141 tenían BAL y TACAR realizados y son los que se analizan en el artículo que comentamos.

El BAL, realizado en lóbulo medio o llingula, fue anormal en 101 (71.6%) pacientes (BAL+). De estos, el 15,8% no tuvieron vidrio deslustrado o fibrosis en la TACAR. Los pacientes con BAL+, fueron hombres con más frecuencia, tuvieron una peor función pulmonar (CVF, FEV1,

CPT y DLCO) y mayor afección en la TACAR en los lóbulos donde se realizó el BAL. Al año de seguimiento hubo una modesta diferencia en la CVF entre ambos grupos. Las únicas variables basales que se correlacionaron con una respuesta diferencial al tratamiento fueron la CVF y el índice de fibrosis en la TACAR. La presencia o ausencia de un BAL+ no fue un predictor independiente de la respuesta al tratamiento o la progresión de la enfermedad.

COMENTARIOS:

La neumopatía intersticial asociada a la ES sigue un curso variable. En algunos pacientes no progresa y apenas interfiere con la calidad de vida, mientras que en otros sigue un curso agresivo que llega incluso a provocar la muerte. El BAL se ha utilizado como herramienta para in-

tentar identificar a los pacientes que se van a beneficiar del tratamiento. Este estudio pone en entredicho la utilidad del BAL con esos fines. No obstante se han destacado algunas limitaciones del mismo. Fundamentalmente el hecho de que el BAL se hiciera en una zona definida del pulmón, independientemente de que en la TACAR esa zona mostrara o no afección pulmonar, lo que pudiera no traducir el grado de "inflamación" subyacente en cada paciente. Indudablemente este tema seguirá dando que hablar en el futuro porque lo que parece fuera de toda duda, es que es fundamental identificar a los pacientes que se van a beneficiar del tratamiento. Lo que, por supuesto, no cuestiona el artículo es la utilidad del BAL a la hora, por ejemplo, de descartar infecciones.

VASCULITIS SISTÉMICAS



REVISOR: José-Luis Callejas Rubio.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

ECO-DOPPLER O RESONANCIA MAGNÉTICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ARTERITIS DE LA TEMPORAL: EL ETERNO DILEMA DEL DIAGNÓSTICO NO INVASIVO

Bley TA, Reinhard M, Hauenstein C, Markl M, Warnatz K et al. Comparison of duplex sonography and high-resolution magnetic resonance imaging in the diagnosis of giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2574-8

Estudio retrospectivo en el que se compara la utilidad del eco-Doppler color (EDC) y la resonancia magnética

nuclear de alta definición (RMN) en el diagnóstico de arteritis de la temporal (AT) en 59 pacientes con sospecha diagnóstica, 41 con biopsia. Para su inclusión las 2 técnicas debían haberse realizado en un período no superior a 2 semanas y los pacientes no podían llevar con tratamiento con corticoides más de 2 semanas. Para el diag-

nóstico de AT se usaron criterios ACR con confirmación del mismo a los 6 meses de seguimiento. El diagnóstico se estableció finalmente en 36 de los 59 pacientes, 24 (59%) con biopsia compatible. Se consideró AT por EDC, si se observaba un halo oscuro concéntrico alrededor de una señal de bajo flujo, en al menos un segmento de la arteria temporal superficial o alguna de sus ramas. Para la RMN se definió como criterio diagnóstico el engrosamiento mural con captación de contraste en la superficie de la arteria temporal. El valor predictivo positivo (VPP) de la RMN fue del 93% con respecto al diagnóstico clínico, y del 80% respecto a la biopsia; el del EDC de 92 y 73% respectivamente. El VPN de la RMN fue del 66% con respecto al diagnóstico clínico y del 75% respecto a la biopsia; el del EDC fue del 64 y 67% respectivamente. La RMN y el EDC coincidieron en el mismo resultado en 42 pacientes (71%)

COMENTARIOS:

Este estudio muestra una utilidad comparable entre la RMN y el EDC para el diagnóstico no invasivo de la AT, con una tendencia a una mayor sensibilidad y especificidad de la RMN. Otros hallazgos del EDC en pacientes con AT, como son la presencia de estenosis u oclusiones, no fueron incluidas como criterios diagnósticos, lo que puede haber influido en la sensibilidad. La desventaja del EDC es la conocida variabilidad interobservador y de la RMN su precio y falta de disponibilidad. Ambas técnicas podrían ayudar también a la hora de seleccionar el mejor lugar para la realización de la biopsia, si bien aun no hay ningún estudio que lo demuestre.

En cualquier caso está claro que ninguna de las 2 técnicas puede susti-

tuir a la realización de la biopsia de la arteria temporal, si bien podría ayudar al diagnóstico en casos seleccionados.

TRATAMIENTO CON CORTICOIDES EN VASCULITIS DE CHURG-STRAUSS SIN FACTORES DE MAL PRONÓSTICO

Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arene JP, Lauque D et al. Treatment of Churg-Strauss Syndrome without poor-prognosis factors. A multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum* 2008; 58:586-94

Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, del grupo EUVAS (European Vasculitis Study), liderado por Guillevain, para valorar la eficacia del tratamiento sólo con corticoides en 72 pacientes con Churg-Strauss con un FFS (five-factors score) de cero en el momento de la inclusión. En el grupo de pacientes no respondedores, en los que no se pudo reducir la dosis de prednisona por debajo de 20mg/día o en los que recidivan durante el seguimiento se estudia de forma aleatoria y prospectiva la eficacia de azatioprina (AZA) (2mg/kg/día) frente a ciclofosfamida (CYC) intravenosa en bolus; la exacerbación del asma y/o sinusitis con o sin aumento en el recuento de eosinófilos no se consideró recidiva.

El 93% de los pacientes alcanzaron la remisión sólo con corticoides, pero el 35% recidivaron durante el seguimiento. En este grupo no se observaron diferencias significativas en el porcentaje de remisión entre los asignados a AZA o CYC. La supervivencia global al año fue del 100% y a los 5 años del 97% en este grupo de pacientes con FFS de cero.

COMENTARIOS:

En mi opinión, el porcentaje de recidivas observado, siguiendo tratamiento sólo con corticoides, es excesivamente elevado, más aun sin considerar como recidiva la reaparición de asma y/o sinusitis con eosinofilia. Se vuelve a confirmar el FFS como marcador pronóstico de la enfermedad, siendo la supervivencia del 100% al año en pacientes con una puntuación de cero. De los resultados comparativos de AZA frente a CYC iv los autores se plantean evaluar AZA como primera línea junto a los corticoides en un nuevo ensayo clínico. Quizá resultase interesante hacer un brazo con metotrexate.

MICOFENOLATO DE MOFETILO COMO ALTERNATIVA PARA LA INDUCCIÓN DE LA REMISIÓN EN VASCULITIS ANCA POSITIVO

Hu W, Liu C, Xie H, Chen H, Liu Z, Li L. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 23:1307-12

Estudio prospectivo aleatorizado no ciego en el que se compara la eficacia de ciclofosfamida iv (CYC), en pulsos mensuales (0,75-1g/m²), con micofenolato de mofetilo (MFM) a dosis de 1,5-2 g/d en 30 pacientes con vasculitis ANCA (+): 28 con especificidad anti mieloperoxidasa (MPO), 2 anti proteinasa 3 (PR3) y 5 con biopsia renal compatible con vasculitis paucinmune ANCA (-). Se excluyen pacientes con insuficiencia renal grave definida como una cifra de creatinina (Cr) > 500umol/L o con hemorragia pulmonar. La Cr media en ambos grupos al

inicio del tratamiento fue de 3,5mg/dl y la proteinuria en orina de 24h superior a 3g. El período de seguimiento es de 6 meses y para valorar la actividad se utiliza BVAS a los 3 y 6 meses.

En ambos períodos las puntuaciones BVAS fueron significativamente menores en el grupo de pacientes tratado con MFM y, al final del seguimiento, el porcentaje de pacientes en remisión completa, fue significativamente mayor (77,8% vs 47,1%) en este grupo. Así mismo, el porcentaje de pacientes que normalizaron la función renal ($Cr < 1,5\text{mg/dl}$) fue signifi-

cativamente mayor en el grupo tratado con MFM (44,4% vs 15,4%). No se observaron diferencias significativas en los efectos adversos entre ambos tratamientos.

COMENTARIOS:

Interesantes resultados los de este estudio en el que MFM se muestra como una alternativa eficaz y rápida en la inducción de la remisión de la actividad en pacientes con vasculitis ANCA (+). No obstante, tiene varias limitaciones. La primera de ellas es la de excluir a pacientes con hemorragia pulmonar o

con afectación renal grave, y la segunda, el escaso tiempo de seguimiento. Llama la atención el escaso porcentaje de remisiones observadas en los pacientes con CYC, muy inferior a lo esperado, lo que puede provocar errores en la interpretación de los resultados. Destacar también que, a pesar de incluir a pacientes con afectación renal moderada, casi en la mitad de los casos se mantenían en insuficiencia renal. Creo que son necesarios aún más estudios para poder asumir MFM como tratamiento de elección en este grupo de pacientes.

ENFERMEDAD DE BEHÇET



Ana Celia Barnosi Marín.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Torrecárdenas. Granada.

DACLIZUMAB PARA TRATAR LAS COMPLICACIONES OCULARES RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

Buggage RR, Levy-Clarke G, Sen HN, Ursea R, Srivastava SK, et al. *Ocul Immunol Inflamm.* 2007; 15:63-70.

El propósito de este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fue investigar la seguridad y la eficacia de Daclizumab (Zenapax®), en el control de las manifes-

taciones oculares de la enfermedad de Behçet (EB).

Se incluyeron a 17 participantes con EB que habían sufrido previamente al menos dos episodios de uveítis y que habían requerido tratamiento con fármacos inmunosupresores.

Un brazo del estudio recibió placebo por vía intravenosa, y el otro Daclizumab i.v. (1 mg/kg) cada dos semanas durante seis semanas, continuando después con una dosis cada cuatro semanas junto a su tratamiento inmunosupresor previo. De estar clínicamente indicado, se realizó una reduc-

ción de la medicación inmunosupresora a partir de los seis meses de la entrada al estudio. Se realizaron, basalmente y previa a cada infusión, una exploración física y oftalmológica, valorando, además, la aparición de efectos adversos.

Nueve participantes fueron asignados a Daclizumab y ocho a placebo. El seguimiento varió de 1 a 34 meses, con una media de seguimiento de 15 meses. Ningún participante sufrió efectos adversos graves y la agudeza visual se mantuvo estable en todos los participantes a lo largo del estudio.

Diez pacientes (seis del grupo Daclizumab y cuatro del grupo placebo) tuvieron ataques oculares que precisaron tratamiento. La tasa media de ataques oculares durante el estudio fue mayor en el brazo de Daclizumab que en el brazo placebo (media de 1,27 vs 0,17 ataques/año, respectivamente).

Los participantes en el brazo placebo pudieron reducir el tratamiento inmunosupresor en mayor medida que los que recibieron Daclizumab (media -4,0 vs -1,0, respectivamente). Los autores concluyen que los resultados observados en el grupo placebo demuestran que un cuidadoso seguimiento y tratamiento estándar de combinación con terapia inmunosupresora puede ser efectivo en las complicaciones oculares de la enfermedad de Behçet. En este pequeño estudio, no hubo sugerencia de que Daclizumab fuera mejor que placebo. Sin embargo, la baja tasa de ataques limita la capacidad para establecer una comparación definitiva entre ambos grupos de tratamiento.

COMENTARIOS:

El trabajo recuerda la importancia del seguimiento en una enfermedad recurrente como ésta, y del tratamiento inmunosupresor convencional. También resalta la necesidad urgente de realizar ensayos clínicos aleatorizados sobre las nuevas terapias biológicas en escenarios clínicos concretos para no caer en la práctica basada en la experiencia clínica, ni en la espera innecesaria a dos o más recaídas por año de uveítis posterior para la introducción de un tratamiento biológico. De no ser eficaz, se evitaría, además, el sostener un coste innecesario que podría ser empleado en mayores recursos para el seguimiento.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

Interrelated modulation of endothelial function in Behcet's disease by clinical activity and corticosteroid treatment. Proterou AD, Sfikakis PP, Stamatelopoulos KS, Papamichael C, et al. *Arthritis Res Ther.* 2007; 9:R90.

Los corticosteroides se usan comúnmente en el tratamiento empírico de la enfermedad de Behçet (EB), una enfermedad inflamatoria sistémica asociada con disfunción endotelial reversible. Este estudio tiene por objeto conocer los efectos de la actividad clínica y la utilización, aguda o crónica, de corticoides sobre la función endotelial en la EB. Se trata de un estudio caso-control, en el que se valoró la función endotelial a través de la dilatación mediada por flujo dependiente del endotelio (FMD) en la arteria braquial de 87 pacientes, que recibían o no glucocorticosteroides y manifestaban una actividad clínica variable. Se compararon con controles sanos de la misma edad e igual sexo. La función endotelial fue valorada también, en un estudio prospectivo de 11 pacientes, antes y después de 7 días de tratamiento con prednisolona (20 mg/día), administrada con motivo de alguna recaída clínica. En el componente transversal del estudio, los autores encontraron que el FMD fue inferior en los pacientes que en los controles, y que hubo una interacción significativa entre los efectos de los corticoides y la función endotelial en la fase activa de la enfermedad. Entre los pacientes con EB inactiva, aquellos que no estaban tratados con glucocorticosteroides tuvieron un FMD comparable al de los individuos sanos del grupo control, mientras que

los tratados con corticosteroides tuvieron un deterioro de la función endotelial. En contraste, entre los pacientes con un EB activa, aquellos que no estaban tratados con corticosteroides tuvieron un FMD inferior al de los individuos control; mientras que los que sí los recibían, el FMD fue comparable a los controles. En el estudio prospectivo, el FMD mejoró significativamente después de 7 días de administración de prednisolona. En conjunto, estos resultados apuntan a que si bien los corticoides pueden deteriorar, por sí mismos, la función endotelial durante la fase de remisión del proceso inflamatorio, sí restablecen la función endotelial durante la fase activa de la enfermedad, contrarrestando los efectos nocivos del proceso inflamatorio.

COMENTARIOS:

Aunque todavía faltan estudios que confirmen el valor pronóstico de la disfunción endotelial periférica, evaluada por ecografía vascular, y que la reversión de la misma se traduzca en un mejor pronóstico clínico, este artículo refuerza la necesidad de realizar profilaxis primaria con estatinas ± IECAs en pacientes con enfermedad de Behçet.

EL TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS VENOSA EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET: TERAPIA INMUNOSUPRESORA SOLA, VERSUS TERAPIA INMUNOSUPRESORA MÁS ANTICOAGULACIÓN

Joong Kyong Ahn & You Sun Lee & Chan Hong Jeon & Eun-Mi Koh & Hoon-Suk Cha. Treatment of venous thrombosis associa-

ted with Behcet's disease: immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation. Clin Rheumatol 2008; 27:201-205

Los autores de este trabajo se marcan como objetivo comparar la eficacia del tratamiento inmunosupresor (I) solo, frente a la combinación de tratamiento inmunosupresor y anticoagulación (I+A), o la anticoagulación sola, en el tratamiento de la trombosis venosa en la enfermedad de Behçet (BD). Para ello se sirven de un análisis retrospectivo, en el que incluyen a 37 pacientes con trombosis venosa, a los que clasifican en tres grupos: uno de 16 pacientes que incluyó a los pacientes que solo habían recibido tratamiento inmunosupresor; otro grupo compuesto por 17 enfermos que recibieron tratamiento combinado (I+A) y un tercero integrado por 4 pacientes que re-

cibieron sólo anticoagulación. Se valoraron parámetros clínicos, de laboratorio y la ocurrencia de nuevos eventos trombóticos. Se observó que las localizaciones más frecuentes fueron los miembros inferiores en las venas femorales superficial y común. Encontraron que la recurrencia de trombosis venosa fue del 12.5% en el grupo inmunosupresor, del 5,9% en el grupo combinado y del 75% en el grupo de solo anticoagulación. No encontraron ninguna diferencia en la recurrencia entre los dos primeros grupos. Este estudio concluye que el tratamiento inmunosupresor es esencial y que la anticoagulación puede no ser necesaria para el tratamiento de la trombosis venosa de la enfermedad de Behçet.

COMENTARIOS:

Este trabajo cuenta con una limitación de diseño y de tamaño muestral

para poder concluir que la anticoagulación puede no ser necesaria en estos pacientes. Aunque la causa específica de la trombosis en la DB aún no es conocida, sabemos que la lesión endotelial y la vasculitis son fundamentales, y de ahí la importancia del tratamiento inmunosupresor y los corticoides en su tratamiento. Sin embargo, los pacientes con BD, no están exentos de presentar eventos tromboembólicos de etiología multifactorial, al igual que la población general, existiendo abundante bibliografía sobre este hecho. Por tanto, es conveniente investigar en esta población, al igual que en la general, las causas heredadas y adquiridas conocidas que aumentan el riesgo de trombosis y eventos tromboembólicos antes de asumir que la anticoagulación pueda no ser necesaria en el tratamiento de la trombosis venosa en la BD.

SÍNDROME DE SJÖGREN



REVISOR: José Mario Sabio Sánchez.

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

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA PAUTA CORTA DE RITUXIMAB EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Devauchelle-Pensc V, Pennec Y, Morvan J, et al. Improvement of Sjögren's syndrome

alter two infusions of Rituximab (anti-CD20). Arthritis and Rheumatism 2007; 57:310-317

En este estudio abierto se analizó el efecto clínico, inmunológico e histopatológico de 2 dosis de rituximab (RTX) (375 mg/m²) separadas por una semana, sin premedicación con

corticoides, en pacientes con síndrome de Sjögren primario (SS), tras 36 semanas de seguimiento. Se incluyeron 16 pacientes con actividad clínica pero que no hubiesen tomado inmunosupresores en el último mes. Un paciente fue excluido en la semana 24 de seguimiento por des-

arrollar un linfoma. Se evaluó la actividad de la enfermedad mediante 4 escalas visuales analógicas (EVA: 0-100 mm) referentes a la actividad global de la enfermedad (incluyendo las manifestaciones extraglandulares), el dolor, la sequedad y el cansancio. Se consideró que la enfermedad estaba activa cuando la puntuación de la EVA fue >50 mm al menos en 2 de ellas. Se evaluaron los siguientes parámetros: puntos dolorosos (n=18), articulaciones dolorosas o inflamadas (n=42), flujo salivar no estimulado, pruebas oculares, depleción de linfocitos B en sangre periférica y en glándulas labiales menores, calidad de vida mediante el test SF-36 parámetros bioquímicos e inmunológicos como inmunoglobulinas, ANA, FR, PCR y VSG. La infusión de RTX a un ritmo de 100 mg/h fue en general bien tolerada. Se objetivó una dramática depleción de linfocitos B, tanto en sangre periférica como en las glándulas salivales. En la semana 12 habían mejorado de manera significativa parámetros subjetivos como la fatiga, la sequedad global (aunque no se alcanzó significación estadística cuando la sequedad oral y ocular se analizaron de manera separada), el número de puntos dolorosos y la calidad de vida. En la semana 36, la mejoría subjetiva seguía siendo significativa en cuando a la actividad global de la enfermedad, el dolor, el cansancio y la calidad de vida. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mayoría de los parámetros objetivos como flujo salivar, pruebas oculares, reactantes de fase aguda o títulos de anticuerpos. Un paciente con neumonitis intersticial experimentó una mejoría significativa de la tos y de las

pruebas de imagen. Resaltar que los pacientes que experimentaron una mayor mejoría fueron los que la duración del SS fue menor.

COMENTARIOS:

Algunos estudios abiertos previos habían sugerido la eficacia de RTX según la pauta empleada en el tratamiento del linfoma (4 dosis semanales de 375 mg/m², más dosis altas de corticoides) en el tratamiento de las manifestaciones sistémicas graves de los pacientes con SS. En este estudio, los autores plantearon la posibilidad de que pautas con dosis menores de RTX podrían ser igualmente eficaces. Sin embargo, el tipo de paciente incluido corresponde a un paciente con afección glandular, articular y cansancio. Sólo 2 de los 15 pacientes presentaron afección de órganos mayores. Por lo tanto, los resultados obtenidos con esta pauta de RTX no pueden extrapolarse a pacientes con afección extraglandular grave.

Por otro lado, los efectos beneficiosos con esta pauta sólo fueron significativos en los parámetros subjetivos medidos mediante EVA. Sin embargo, no se correlacionaron con la mejoría de los parámetros objetivos sugerentes de actividad como los reactantes de fase aguda o las pruebas oculares o de flujo salivar, lo que podría ser explicado en parte por el efecto placebo del tratamiento. Así, sorprendentemente RTX mejoró el número de puntos dolorosos fibromiálgicos.

En definitiva, aunque los resultados obtenidos son interesantes, no deja de ser un estudio abierto, sin grupo control y con un número limitado de pacientes, por lo que los resultados son preliminares y deben interpretarse con precaución.

SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO EN ESPAÑA

Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, et al, fir the GEMESS Study Group. Primary Sjögren syndrome in Spain: Clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87:210-219.

En este estudio (1) transversal se analizaron las características clínicas e inmunológicas de 1010 pacientes con síndrome de Sjögren (SS) primario incluidos entre 1994 y 2007, procedentes de 12 hospitales españoles, integrados en el grupo de estudio GEMESS.

COMENTARIOS:

Una de las principales características de este estudio es que constituye la cohorte de pacientes con SS más grande estudiada hasta la fecha. El elevado número de pacientes incluidos permitió analizar la expresión clínica e inmunológica de algunos subgrupos de pacientes. Así, la expresión clínica e inmunológica fue menos marcada en los varones (7% de la cohorte) que en las mujeres, incluyendo una menor frecuencia de pruebas oculares alteradas, fenómeno de Raynaud, tiroiditis y títulos elevados de anticuerpos antinucleares (ANA), lo que podría llevar al retraso del diagnóstico en estos pacientes. Los pacientes con SS diagnosticados antes de los 35 años presentaron un menor grado de sequedad oral y ocular pero tuvieron una mayor expresión sistémica (más vasculitis, leucopenia, hipocomplementemia y alteraciones inmunológicas). Por el contrario, los pacientes diagnosticados después de los 70 años presentaron un patrón diametralmente opuesto: mayor sequedad

y una menor expresión sistémica e inmunológica. También encuentran diferencias significativas dependiendo de la existencia o no de ANA, factor reumatoide (FR) y de anticuerpos anti-Ro/La. En este sentido, los autores defienden la importancia que como criterio diagnóstico del SS tienen la presencia de ANA y de FR, independientemente de la existencia o no de anticuerpos anti-La/Ro. Es más, consideran que la inclusión de los anticuerpos anti-Ro/La como criterio obligatorio para la clasificación de SS podría no abarcar el amplio y heterogéneo abanico de pacientes con esta enfermedad, ya que estos anticuerpos parecen identificar un subgrupo de pacientes con una enfermedad más sistémica y activa desde un punto de vista inmunológico. En cambio, los varones, los pacientes cuya enfermedad debuta de manera tardía y los que tienen sólo afección glandular (sicca-limited disease), en los cuales la frecuencia de anticuerpos anti-Ro/La es menor, podrían ser parcialmente excluidos, según los criterios de clasificación de 2002 (Ann Rheum Dis 2002; 61:554-558.). También apuntan a que los ANA y el FR podrían ayudar a distinguir entre pacientes con síndrome seco de naturaleza autoinmune de otras causas de sequedad de mucosas. A la luz de estos y otros resultados, los autores sugieren la necesidad de revisar los criterios diagnósticos y clasificatorios actuales del SS.

Por último, como habían sugerido previamente otros estudios, los autores observaron una asociación estrecha entre la presencia de hipocomplementemia y crioglobulinemia al diagnóstico y el desarrollo de vasculitis y linfoma.

FACTORES CLÍNICOS, INMUNOLÓGICOS Y MOLECULARES QUE PREDICEN EL DESARROLLO DE LINFOMA EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN

Volugarelis M, Skopouli FN. Clinical, Immunologic, and molecular factors predicting lymphoma development in Sjögren's syndrome patients. Clin Rev Allerg Immunol 2007; 32:265-274

COMENTARIOS:

En este interesante trabajo los autores realizan una pormenorizada revisión de los factores clínicos e inmunológicos que predicen el desarrollo de linfoma en los pacientes con síndrome de Sjögren (SS), así como los mecanismos patogénicos implicados en este proceso.

La prevalencia de LNH en pacientes con SS es del 4,3%, la edad media de 58 años y el tiempo medio de aparición, desde el diagnóstico de la enfermedad, de 7.5 años. La mayoría de los linfomas asociados al SS son de células B extraganglionares de la zona marginal tipo MALT (linfoma no Hodgkin, LNH). El órgano afectado con mayor frecuencia son las glándulas salivales aunque pueden verse afectados otros órganos. Un 20% de los casos pueden presentar más de un órgano afectado en el momento del diagnóstico, lo que obliga a descartar esta circunstancia en el estudio de extensión.

El mecanismo por el que se produce la transformación de la sialoadenitis linfoepitelial, característica del SS, a la expansión monoclonal del linfoma no se conoce con precisión. Se han propuesto al menos 4

posibles vías. En primer lugar, se ha sugerido que el estímulo crónico antigénico (tanto de exoantígenos como de autoantígenos) induciría la proliferación de los linfocitos B aumentando la frecuencia de su transformación. En segundo lugar, podría existir una inhibición en la apoptosis de los linfocitos, incluyendo las clonas de linfocitos autorreactivos que pueden degenerar en células transformadas. Algunos hallazgos sugieren que la producción local de algunas citoquinas, en particular aquellas que están fuertemente implicadas en la proliferación de los linfocitos B como las IL-3, IL-6 e IL-10, podría jugar un papel en la progresión de los estadios prelinfomatosos a linfomas de células B. Por último, se han observado en pacientes con SS ciertas anomalías en los genes supresores de tumores y en protooncogenes como consecuencia de translocaciones, trisomías, o el bloqueo de las proteínas inducidas por estos genes por anticuerpos (p. ej: anticuerpos anti-p53).

La clínica del linfoma suele ser atípica (ausencia de signos B); en cambio, la aparición de *novi* de aumento significativo de las glándulas salivales, adenopatías, vasculitis cutánea, neuropatía periférica, anemia, linfopenia, hipergammaglobulinemia monoclonal en sangre u orina o crioglobulinemia debería hacernos considerar la posibilidad de un LNH.

Algunos hallazgos clínicos y de laboratorio parecen identificar un subgrupo de pacientes con SS con un alto riesgo de desarrollar un linfoma a lo largo de la evolución de la enfermedad. Estos son: púrpura palpable, niveles bajos de C4 y crioglobulinemia mixta. Otros hallazgos

que se han asociado con el desarrollo de linfoma son: inflamación persistente de las glándulas parotídeas, úlceras en miembros inferiores, neu-

ropatía periférica, esplenomegalia, adenopatías, niveles elevados de $\beta 2$ microglobulina, descenso de la concentración de IgM y desaparición

del factor reumatoide previamente positivo. Los autores recomiendan el seguimiento estrecho de estos pacientes.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



REVISOR: Francisco J. García Hernández.

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

RITUXIMAB PARA EL TRATAMIENTO DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS PRIMARIAS

1. Mok CC, Ho LY, To CH. Rituximab for Refractory Polymyositis: An Open-label Prospective Study. *J Rheumatol.* 2007; 34: 1864-8.

2. Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, French AR, Shih FF, White AJ. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 3107-11.

Durante los últimos años hemos experimentado una pequeña "revolución" en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas con el desarrollo de las terapias biológicas, fundamentalmente los fármacos anti-TNF y rituximab (anticuerpo monoclonal contra CD20 que determina depleción de los linfocitos B). Rituximab se ha introducido fundamentalmente en el tratamiento de formas resistentes al tratamiento convencional de citopenias

autoinmunes, lupus eritematoso sistémicos y vasculitis asociadas a ANCA, pero cada vez se extiende más su uso hacia otras entidades, como se constata en el registro de pacientes tratados con rituximab que desarrolla activamente nuestra Sociedad desde hace algunos años. Traigo aquí 2 publicaciones que inciden en su utilidad en el tratamiento de pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas, un grupo de procesos que suponen un gran problema terapéutico cuando la respuesta al tratamiento con los fármacos convencionales no es favorable.

Mok y cols.¹ comunican los datos de un estudio abierto prospectivo sobre la eficacia de rituximab en 4 pacientes con polimiositis refractaria al tratamiento convencional, uno de ellos con anticuerpos anti-JO1. Todos habían recibido previamente glucocorticoides, azatioprina y mifephenolato de mofetilo; además, se utilizó ciclosporina e inmunoglobulinas en 3 de ellos, y metotrexate y ta-

crolimus en 1. En todos los casos se asoció rituximab al tratamiento previo según el esquema de administración más utilizado (una dosis semanal de 375 mg/m² durante 4 semanas). Se evaluó la evolución hasta la semana 28, tanto de la fuerza como de las enzimas musculares, además de otros parámetros (evaluación global de médico y paciente según una escala analógica visual, índices de discapacidad y calidad de vida, recuento linfocitario y reacciones adversas). Se comprobó una respuesta favorable, tanto clínica como analítica, en todos los pacientes, si bien la fuerza muscular sólo se normalizó en 2 de ellos. La mejoría no fue clara hasta la semana 20 post-tratamiento. También tendieron a mejorar las escalas de evaluación global y los índices de discapacidad y calidad de vida. La cifra de linfocitos totales cayó inicialmente para recuperarse durante el seguimiento. No se observó ninguna reacción adversa. Tras revisar otras comunicaciones similares

(series cortas o casos de pacientes con polimiositis o dermatomiositis tratados con rituximab por fracaso terapéutico), los autores concluyen que rituximab se perfila como una buena alternativa terapéutica en pacientes con estas características.

Por su parte, Cooper y cols revisan de forma retrospectiva la respuesta al tratamiento con rituximab de 4 pacientes con dermatomiositis juvenil (una dosis semanal de 375 mg/m² durante 4 semanas). Los tratamientos previos consistieron en glucocorticoides en todos los pacientes, metotrexate en 2 e inmunoglobulinas en 1. El tratamiento asociado a rituximab fue diverso, e incluyó bolos de glucocorticoides intravenosos (250 ó 500 mg por bolo, en número y momento de administración variables) y posteriormente orales en todos los casos, ciclofosfamida en 1 y metotrexate en 2, con inmunoglobulinas asociadas en 1. Se comprobó una respuesta favorable en 3 pacientes, si bien 2 de ellos precisaron de la administración de ciclos adicionales de rituximab por nuevos brotes de actividad (uno recibió 3 ciclos y otro 2). Aunque la mejoría clínica y analítica se inició durante los 2 primeros meses, la respuesta completa se alcanzó más tardíamente (entre 6 y 12 meses después del tratamiento). Se consiguió reducir o suspender el tratamiento corticoideo en los 3 pacientes. El cuarto paciente mantuvo actividad clínica persistente, incluso con aparición de nuevas manifestaciones como vasculitis cutánea y enfermedad pulmonar intersticial, a pesar de la introducción sucesiva en el tratamiento de inmunoglobulinas y ciclosporina. Se obtuvo una depleción completa de linfocitos B en 3 pacientes con el ciclo de tratamiento inicial,

y en el otro tras la administración de un segundo ciclo. No se produjeron reacciones adversas graves.

COMENTARIOS:

Aunque se trata de 2 series de pocos pacientes, sus resultados se asemejan a los comunicados por otros autores en casos similares y a la experiencia acumulada por algunos de nosotros, y permiten avalar a rituximab como una alternativa terapéutica de segunda línea de alta eficacia y con escasos efectos adversos en pacientes con miopatía inflamatoria primaria.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS EN ESPAÑA

Vargas Leguás H, Selva O'Callaghan A, Campins Martí M, Hermsilla Pérez E, Grau Junyent JM, Martínez Gómez X, Vaqué Rafart J. Polimiositis y dermatomiositis: incidencia en España (1997-2004). *Med Clin (Barc)* 2007; 129: 721-4.

Recientemente se ha publicado el primer trabajo que estima la incidencia de las miopatías inflamatorias idiopáticas en nuestro país. Abarca un período de tiempo suficientemente amplio para aportar información sobre las tendencias de evolución temporal de estas enfermedades en nuestro medio. La estimación se ha basado en los datos contenidos en el Conjunto Mínimo Básico de Datos al Alta Hospitalaria (CMBDAH), dada la ausencia de un registro nacional. Según la fuente de datos utilizada, durante el período de estudio se registraron 1.288 nuevos casos de polimiositis, con una edad media (DE) al diagnóstico de

57,3 (19) años, y 1.641 nuevos casos de dermatomiositis, con una edad media de 56 (20) años. Ambas entidades fueron significativamente más frecuentes en mujeres. La tasa de incidencia total de miopatía inflamatoria idiopática fue de 8,9 nuevos casos por millón de habitantes y año (3,9 para la polimiositis y 4,9 para la dermatomiositis). La tasa de incidencia de polimiositis por grupos de edad fue de 0,8, 3,3 y 10,1 casos por millón de habitantes y año en pacientes menores de 15 años, de 15 a 65 años y mayores de 65 años, respectivamente. En los mismos grupos de edad, la tasa de incidencia para la dermatomiositis fue 2,1, 4,1 y 13 casos por millón de habitantes y año, respectivamente. Las diferencias en la tasa de incidencia por grupos de edad entre ambas enfermedades resultaron significativas en todos los casos. Se apreció una disminución significativa de la tasa de incidencia anual de ambas enfermedades a lo largo del periodo analizado. Cuando se analizan los datos por comunidades autónomas, la tasa de incidencia en Andalucía es muy similar al valor estimado para el conjunto de la población nacional (3,5 nuevos casos de polimiositis por millón de habitantes y año, y 4,5 nuevos casos de dermatomiositis por millón de habitantes y año).

COMENTARIOS:

Tal y como reconocen los autores, la validez de los resultados del estudio está limitada por 2 circunstancias fundamentales. Por un lado, se basan exclusivamente en datos de pacientes hospitalizados. Por otro, se desconoce el grado de ajuste del diagnóstico a los criterios de Bohan y Peter. Sin embargo, el estudio que

se presenta supone un buen punto de partida para conocer la importancia del problema en nuestro país. Los autores destacan los siguientes resultados como los más relevantes del estudio: la frecuencia significativamente mayor de dermatomiositis que de polimiositis; el predominio femenino de las 2 entidades; la dis-

minución de la incidencia a lo largo del tiempo, que ellos relacionan con factores como mayor pericia diagnóstica y mayor conocimiento de la enfermedad con exclusión de otras enfermedades (como la miopatía por cuerpos de inclusión y miopatías hereditarias), y que también debe estar influida por una ten-

dencia menor a ingresar a los pacientes al generalizarse los hospitales de día, que permiten realizar tratamientos parenterales en régimen ambulatorio; y la similitud de los datos con los previamente comunicados por otros autores en otros países mediante el empleo de una metodología similar.

EMBARAZO EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Mª Angeles Aguirre Zamorano.

Servicio de Reumatología. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS: GUÍA PARA LA SELECCIÓN DE MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS EN MUJERES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Therapy Insight: guidelines for selection of contraception in women with rheumatic diseases. Lisa R Sammaritano. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2007; 3:273-281

Revisión que repasa, de forma clara y didáctica, los diferentes métodos anticonceptivos, sus riesgos y beneficios y su aplicación a mujeres con enfermedades reumáticas, en especial, mujeres con Lupus Eritemato-

so Sistémico (LES) y Síndrome Antifosfolípido (SAF).

En la introducción, la autora expone que el uso de anticonceptivos en mujeres con enfermedades reumáticas, especialmente en el LES, conlleva ciertos riesgos, como brotes de la enfermedad, trombosis y otros efectos adversos. Es por ello que en estas enfermas se evitan estos tratamientos, a pesar de que la mayoría se encuentran en edades reproductivas de la vida. El conocimiento de los riesgos y beneficios de los métodos anticonceptivos ha mejorado en la población general, así como su seguridad y efectividad.

Posteriormente, se describen los diferentes métodos de contracepción que existen actualmente en el merca-

do, centrándose especialmente en los dispositivos intrauterinos (DIU) y la contracepción hormonal, con sus grados de efectividad, ventajas e inconvenientes. En cuanto a los DIU, se centra en los dispositivos que contienen cobre y en el DIU secretor de levonorgestrel (Mirena), y en cuanto a la anticoncepción hormonal, describe las diferentes generaciones de anticonceptivos hormonales con sus ventajas e inconvenientes, en especial su riesgo tromboembólico.

Posteriormente, la autora revisa los idoneidad de los diferentes métodos de contracepción en los casos concretos de pacientes con SAF, LES, Artritis Reumatoide y otras enfermedades autoinmunes.

La revisión contiene unas excelentes Tablas de gran utilidad práctica: efectividad de los diferentes métodos anticonceptivos, estudios publicados sobre el riesgo de brote de LES con el uso de anticonceptivos orales, las interacciones medicamentosas con anticonceptivos orales y por último, los riesgos y beneficios de los métodos anticonceptivos en pacientes con enfermedades reumáticas.

Como conclusiones más relevantes del artículo pueden destacarse:

- a) Los anticonceptivos orales combinados no aumentan el riesgo de brote en pacientes con LES estable.
- b) Los anticonceptivos que contienen estrógenos están contraindicados en pacientes con alto riesgo de trombosis, incluyendo pacientes con anticuerpos antifosfolípido.
- c) Los anticonceptivos que contienen únicamente progestágenos (oral, intramuscular o DIU), no incrementan el riesgo de trombosis y se recomiendan para aquellas pacientes en las que está contraindicados los estrógenos
- d) El acetato de medroxiprogesterona y el DIU Mirena, disminuyen el sangrado menstrual por lo que pueden ser de utilidad en las pacientes en tratamiento con warfarina.

COMENTARIOS:

Se trata de una revisión que es recomendable guardar para todos aquellos profesionales de la medicina que tratan habitualmente a pacientes con enfermedades reumáticas que, sobre todo en el caso del Lupus Eritematoso Sistémico y el Síndrome Antifosfolípido, afectan principalmente a mujeres en edades reproductivas de la vida

que con frecuencia van a demandar métodos anticonceptivos eficaces y seguros.

REDUCCIÓN DEL CRECIMIENTO PLACENTARIO Y DE LA SECRECIÓN DE β hCG IN VITRO INDUCIDO POR ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS PERO NO POR ANTI-Ro O ANTI-La: ESTUDIOS CON SUEROS DE MUJERES CON LES/SAFP

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. N Schwartz, Y Shoenfeld, O Barzilai, R Cervera, J Font, M Blank, S Yacobi, N Patlas, A Cohen, D Mevorach and A Ornoy. *Lupus* 2007;16:110-120

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y el Síndrome Antifosfolípido primario (SAFP) son enfermedades autoinmunes que causan pérdidas recurrentes del embarazo. El papel de los anticuerpos antifosfolípidos (aPL), en la producción de abortos recurrentes, puede atribuirse a una pobre perfusión placentaria, debido a trombosis localizada y a efectos directos sobre la invasión trofoblástica y sobre la producción hormonal causando insuficiencia útero-placentaria.

La hipótesis de los autores fue que los aPL, pero no los anticuerpos anti-Ro y anti-La, pueden tener un papel en los abortos recurrentes a través de un daño directo sobre la placenta.

Con el objeto de demostrar su hipótesis, cultivaron tejido placentario de 5.5 a 7.5 semanas de gestación, procedentes de 10 donantes sanas que abortaron por causas psicossocia-

les, con sangre de 13 mujeres con LES no gestantes (5 de ellas con Síndrome Antifosfolípido secundario), 8 mujeres con SAFP no gestantes y 9 mujeres sanas no gestantes que actuaron como control. Se valoró la tasa de apoptosis, análisis hormonal (estradiol, progesterona y β hCG), proliferación del trofoblasto y perfil de autoanticuerpos: anti-DNA de doble cadena y de cadena simple, anti-Ro, anti-La, y antifosfolípidos (anticardiopina, anti β 2GPI, antifosfatidilserina, antifosfatidilcolina y antifosfatidiletanolamina)

Los autores encontraron una reducción significativa de la proliferación del trofoblasto en las placentas cultivadas con suero de pacientes con LES/SAFP comparadas con el grupo control. La tasa de apoptosis de las células trofoblásticas cultivadas con sueros de pacientes con LES/SAFP fue mayor que en los controles.

No hubo diferencias en los niveles de estradiol y progesterona. Los niveles de β hCG fueron menores en el grupo LES/SAFP comparado con los controles, aunque la diferencia fue estadísticamente significativa solo entre el grupo control y el grupo SAFP. La concentración de β hCG fué el marcador más sensible para examinar los efectos de los diferentes autoanticuerpos. Los títulos altos de anticuerpos antifosfolípidos causaban las mayores reducciones de β hCG. Los anticuerpos anti-Ro y anti-La no inducían daño placentario. Se demostró una fuerte correlación entre el aumento en el número de anticuerpos en el suero y la incidencia de pérdidas recurrentes del embarazo y esto se acompañaba de una disminución en los niveles de β hCG.

Los autores concluyen que los anticuerpos antifosfolípidos, y no los anti-Ro y anti-La, pueden causar daño placentario in vitro. Los niveles de β hCG

podrían ser un marcador predictivo de riesgo de daño placentario y pérdida del embarazo en mujeres con LES/SAFP.

COMENTARIOS:

Este es un interesante trabajo que estudia, *in vitro*, el mecanismo

por el que los anticuerpos antifosfolípidos pueden ocasionar infertilidad y abortos de repetición en las mujeres con LES/SAFP, además del mecanismo trombótico. Este estudio demuestra que los anticuerpos antifosfolípido afectan a la formación de la placenta y, por

lo tanto, también a la producción de β hCG.

Los niveles de esta hormona son indicativos del éxito y extensión de la implantación y podrían utilizarse como un marcador predictivo de daño placentario y aborto en mujeres con LES/SAFP.

PATOLOGÍA AUTOINMUNE OCULAR



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

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.

TRATAMIENTO CON ADALIMUMAB PARA UVEÍTIS REFRACTARIAS: UN ESTUDIO PILOTO

Díaz-Llopis M, García-Delpech S, Salom D, Udaondo P, Hernández-Garfella et al. Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2008 Jun;24:351-61

Ensayo clínico prospectivo no aleatorizado, que tiene como objetivo comprobar la eficacia y seguridad del Adalimumab en el tratamiento de uveítis de etiología autoinmune, refractarias a otros fármacos, incluyendo Daclizumab, Infliximab, Etanercept, Ciclosporina, Micofenolato, Clorambucilo, Azatioprina y Metotrexate. Se incluyeron 19 pacientes tratados con 40 mg. de Adalimumab subcutáneo cada dos semanas, durante un año. Al final del ensayo, la AV mejoró -0.3 logMar en

12 ojos (31%), y empeoró $+0.3$ logMar en un ojo (2.6%). Doce pacientes (63%) controlaron la inflamación ocular. Al inicio del estudio, 33 ojos (86%) presentaban edema macular cistoide (EMC) en el estudio con tomografía óptica de coherencia (OCT), y al final del seguimiento, se había resuelto en 18 de ellos (54,54%). Los fármacos inmunosupresores coadyuvantes pudieron reducirse al menos en el 50% de la dosis en todos los pacientes. Como efectos adversos, sólo aparecieron pequeñas molestias locales (dolor, eritema, rash cutáneo localizado o hemorragia en el lugar de la inyección). Ocho pacientes (42,10%) tuvieron recaídas que se controlaron con una inyección periocular de esteroides.

COMENTARIOS:

El Adalimumab representa el último peldaño de los agentes dirigidos contra el TNF- α . A diferencia de los otros

fármacos anti-TNF (Etanercept e Infliximab), se administra vía subcutánea, de forma ambulatoria. Además, el Adalimumab es el único anticuerpo monoclonal completamente humano de este grupo. Por lo tanto, es de suponer que induzca menos antigenicidad que los demás. Según este ensayo, el tratamiento con este fármaco parece ser seguro, efectivo y bien tolerado por los pacientes con uveítis de etiología inmune refractarios a otros tratamientos. Es más, en situaciones donde los pacientes experimentan una pérdida de eficacia secundaria tras una respuesta inicial a Infliximab (*Arch Ophthalmol* 2003; 121: 437- 440) o Etanercept (*Arch Ophthalmol* 2005; 123: 903-912), es posible lograr una respuesta terapéutica satisfactoria con Adalimumab. Serían necesarios estudios aleatorizados, prospectivos y multicéntricos con un mayor número de pacientes, para confirmar estos resultados.

COMPARACIÓN DE FÁRMACOS ANTIMETABOLITOS COMO FÁRMACOS AHORRADORES DE CORTICOSTEROIDES EN EL TRATAMIENTO DE INFLAMACIÓN OCULAR DE CAUSA NO INFECCIOSA

Sobrin L, Christen W, Foster CS. Mycophenolate mofetil after methotrexate failure or intolerance in the treatment of scleritis and uveitis. *Ophthalmology*. 2008; 115:1416-21,

Estudio de cohorte retrospectivo para comparar la eficacia y los efectos secundarios de los fármacos antimetabolitos en el tratamiento de la inflamación ocular no infecciosa. Se incluyeron 257 pacientes con enfermedad inflamatoria ocular, tratados con antimetabolitos entre 1984 y 2006. De ellos, 90 pacientes fueron tratados con metotrexate, 38 con azatioprina y 129 con micofenolato. La mayoría de los pacientes estaban diagnosticados de uveítis, seguidos de escleritis. El "éxito terapéutico" se definió como el control de la inflamación ocular con dosis de prednisona inferiores a 10 mg/día. La mediana de tiempo para lograr dicho "éxito terapéutico" fue de 4.0, 4.8 y 6.5 meses para los grupos de tratamiento con micofenolato, azatioprina y metotrexate, respectivamente. La incidencia de efectos secundarios y de abandono del tratamiento debido a ellos fue más alta en el grupo de pacientes tratados con azatioprina.

COMENTARIOS:

El interés de este estudio radica en comparar la eficacia y los efectos secundarios de tres fármacos antimetabolitos: metotrexate, azatioprina y mi-

cofenolato de mofetilo, en el tratamiento de la inflamación ocular. Existen diferentes estudios publicados que revisan la experiencia con alguno de los tres, pero de forma individual. Una limitación que podemos encontrar en el estudio es que no diferencia ni el tipo de inflamación ocular ni la gravedad. Además, cada fármaco fue dosificado de forma diferente, existiendo una tendencia a comenzar con dosis bajas de metotrexate e ir aumentándolas escalonadamente, mientras que se empleaban dosis mayores de azatioprina y micofenolato de mofetilo desde el inicio. Si el tratamiento con metotrexate se hubiera iniciado con dosis más altas, o con administración subcutánea, el tiempo para alcanzar el "éxito terapéutico" hubiera podido ser similar en los tres grupos. Tampoco la dosis de prednisona al comienzo del estudio fue la misma para los tres grupos, siendo menor en los pacientes tratados con metotrexate. Estas diferencias pueden haber afectado a los resultados de dos formas: permitiendo que algunos pacientes alcanzasen el objetivo terapéutico más rápido, o retrasando el control de la inflamación ocular en el grupo del metotrexate. Por último, otro sesgo que podríamos encontrar es el hecho de que los pacientes tratados con azatioprina y micofenolato de mofetilo habían fracasado con terapias previas en una tasa mayor que el grupo de los pacientes tratados con metotrexate. Esto podría indicar la existencia de patologías de más difícil control en estos pacientes. Sin embargo, la azatioprina y el micofenolato parecen actuar de forma más rápida, apoyando también la mayor eficacia de estos dos fármacos en el control de la inflamación ocular. Respecto a los efectos adversos, el grupo con mayor tasa fue el de la azatiopri-

na, describiéndose molestias gastrointestinales, alteraciones hematológicas y disfunción hepática. También este grupo fue el que presentó mayor número de abandonos en el tratamiento debido a efectos secundarios. El análisis retrospectivo de los datos podría haber influido en la valoración de la rapidez de actuación de los fármacos y del desarrollo de efectos adversos. Los autores de este estudio subrayan la importancia de llevar a cabo estudios prospectivos para poder confirmar los resultados descritos.

Artículos relacionados:

Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory diseases: recommendations from an expert panel. *Am J Ophthalmol* 2000; 251:239-41.

Harper SL, Chorich LJ, Foster CS. Diagnosis of uveitis. In: Foster CS, Vitale AT, ed. *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2002:79-103.

TASAS POSTCOMERCIALIZACIÓN DE UVEÍTIS Y ESCLERITIS CON BIFOSFONATOS ENTRE UNA COHORTE DE POBLACIÓN VETERANA NACIONAL

French DD, Margo CE. Postmarketing surveillance rates of uveitis and scleritis with bisphosphonates among a national veteran cohort. *Retina*. 2008 Jun;28:889-93.

Se revisaron dos bases de datos (clínica y farmacológica) del año 2006, para identificar los diagnósticos de novo de uveítis y escleritis, tras la administración de bifosfonatos. Se utilizó el ICD-9-CM ("Internacional Clas-

sification of Diseases, Version 9, Clinical Modification”), en una cohorte de veteranos sin diagnóstico previo de uveítis o escleritis. Las tasas de nuevos diagnósticos se calcularon al mes y a los seis meses de comienzo del tratamiento. En total, a los seis meses de seguimiento, se diagnosticaron 7.9 casos nuevos de uveítis/escleritis por cada 10000 pacientes tratados con bifosfonatos. El riesgo relativo (RR) de uveítis/escleritis a los seis meses de tratamiento fue de 1.23 (intervalo de confianza 95%: 0.85- 1.79), comparado con los veteranos no expuestos al fármaco. No se encontró diferencia en las tasas de diagnóstico según la vía de administración oral o parenteral, ni tampoco según la edad. Casi el 43% de los pacientes que desarrollaron uveítis/escleritis estaban diagnosticados de alguna patología sistémica comúnmente asociada con la inflamación del tracto uveal o la esclera.

COMENTARIOS:

Los bifosfonatos han sido relacionados con molestias e inflamación ocular, destacando por su importancia la uveítis y la escleritis. Existe una relación temporal entre la administración de estos fármacos y la aparición de los síntomas. Además, se ha descrito que esta afectación ocular cede con la supresión del fármaco. Estos efectos secundarios pueden ocurrir tanto con la administración oral como intravenosa, pero el intervalo de tiempo en la aparición de los síntomas tiende a ser menor con la vía intravenosa. El estudio encontró un riesgo de desarrollar escleritis o uveítis, dentro de los seis primeros meses de tratamiento, pequeño: 7.9 casos por cada 10000 pacientes tratados; lo cual no supone un riesgo mucho mayor que el de población de las mismas características no expuesta a estos fármacos (RR 1.23). De los 28

pacientes que fueron diagnosticados de novo tras seis meses de tratamiento, 12 padecían alguna enfermedad sistémica relacionada con uveítis o escleritis (espondilitis anquilosante, artritis reumatoide, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico y policondritis). En estos pacientes, no podemos saber hasta qué punto la inflamación ocular se debió a su patología sistémica o a la administración del fármaco. Otra limitación que podemos encontrar en el estudio es la carencia de ciertos datos, como otros efectos secundarios oculares, y si se produjo mejoría de la uveítis y la escleritis tras la supresión del fármaco. Según todo lo anterior, y teniendo en cuenta la alta frecuencia en el uso de bifosfonatos en la población general, el médico debe estar alerta sobre la aparición de ciertas patologías oculares en los pacientes tratados con estos fármacos.

PATOLOGÍA AUTOINMUNE DE APARATO DIGESTIVO



Manuel Valenzuela Barranco. Profesor titular de Medicina. Facultad de Medicina. Granada.

Daniel Sánchez Cano. Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. H. Clínico San Cecilio. Granada.

TRATAMIENTO CON AGENTES ANTI-TNF α EN LA ENFERMEDAD DE CROHN: ¿QUÉ FÁRMACO DEBEMOS UTILIZAR Y CUÁNDO?

Gomollón F, García López S. Tratamiento con agentes anti-TNF α en la enfermedad de Crohn: ¿qué fármaco debemos utilizar y cuándo? Acta Gastroenterol Latinoam 2008; 38: 133-145

A pesar de la gran cantidad de artículos sobre el uso de fármacos anti-TNF en la enfermedad de Crohn (EC), aún hoy no existe un criterio claro para su uso y existen pocos trabajos que analicen

las indicaciones y eficacia de éstos fármacos en diferentes situaciones clínicas. En el presente trabajo de revisión, el Dr. Fernando Gomollón, uno de los máximos expertos españoles en este campo, realiza una revisión sistemática sobre el uso de estos fármacos en la EC. Un artículo, que por lo conciso y completo, sin duda debe formar parte de la biblioteca del médico que debe tratar a estos pacientes. Revisa de un modo crítico los ensayos clínicos realizados y publicados hasta el momento con Infliximab, Adalimumab y Certolizumab. Un análisis de la evidencia disponible sugiere que los tres agentes son eficaces en obtener la inducción y mantener la respuesta, y en menor grado, la remisión de la inflamación. El infliximab ha demostrado, además, ser útil en la enfermedad fistulizante, y datos preliminares sugieren que adalimumab y, posiblemente, certolizumab también lo son. El costo y la preocupación por la seguridad a largo plazo limitan la aplicabilidad de estos agentes en la práctica, y en este momento parece esencial una buena selección del paciente a tratar, con un estricto seguimiento de las Guías Clínicas para maximizar el beneficio y minimizar los riesgos. Ante la similar eficacia y seguridad, pero parece mayor con infliximab, aunque se reduce en gran medida si se usa de forma continuada), la forma de administración (infliximab intravenoso, adalimumab y certolizumab subcutáneo) o mejor dicho las prefe-

rencias del paciente, la experiencia del médico y el coste también son aspectos muy relevantes y deben ser tenidos en cuenta a la hora de elegir el agente anti-TNF. Finalmente, en cuanto a las indicaciones y la estrategia de tratamiento, debemos seguir las recomendaciones establecidas por las sociedades científicas internacionales. De momento no está justificado un cambio de estrategia, aunque debemos individualizar cada caso. En algunos escenarios clínicos el empleo precoz de un fármaco biológico puede ser el tratamiento de elección.

CÓMO LE HABLA EL SISTEMA INMUNE AL SISTEMA NEUROENDOCRINO: UNA CONVERSACIÓN GALANTE

Di Comite G, Sabaddini MG, Corti A, Rovere-Querini P, Manfredi AA. Conversation galante: How the immune and the neuroendocrine systems talk to each other. *Autoimmunity Reviews* 2007; 7: 23–29

Trabajo de revisión del grupo del Hospital San Rafael de Milán, que expone de una manera clara y gráfica las relaciones entre el sistema inmune y el sistema neuroendocrino. Incorpora esquemas y gráficos muy ilustrativos. Revisa la regulación de la respuesta inmune a nivel sistémico, la regulación neuroendocrina en el tejido linfático, la regulación neuroendocrina en los tejidos inflamados y el control de las funciones neuroendocrinas por el sistema inmune. La autoinmuni-

dad supone una ruptura de las comunicaciones entre ambos sistemas, lo que provoca acontecimientos patológicos en los órganos linfoides y en los tejidos periféricos inflamados que producen el daño tisular. Las terminaciones de los nervios del sistema nervioso autónomo liberan acetilcolina, mientras que las fibras sensitivas liberan neuropéptidos. Las terminaciones nerviosas controlan la actividad secretora de las células neuroendocrinas del intestino, el páncreas, el pulmón, el tiroides, el hígado, la próstata y la piel. Enzimas intracelulares regulan la disponibilidad de glucocorticoides activos en los macrófagos y en las células dendríticas, hecho que determina la eficacia de los fagocitos para aclarar células apoptóticas, determinando así la presencia de autoantígenos. Hemos aprendido de las terapias neutralizadoras de citoquinas, que la producción mantenida de señales proinflamatorias interfiere con el eje neuroendocrino. Los autores consideran que una disección fina, a nivel molecular, de las interacciones entre ambos sistemas, en condiciones fisiológicas y en la inflamación, podrá permitir el desarrollo de una terapéutica más racional. Concluyen que la inflamación y la inmunidad están bajo el control de diferentes sistemas, como el nervioso, el endocrino y el vascular, que interaccionan a distintos niveles formando una red de mecanismos recíprocamente reguladores. Al final del trabajo se exponen 4 conceptos para llevar a casa: 1) el balance entre las respuestas neuroendocrina e inmune es esencial

para evitar los fenómenos de autoinmunidad. 2) El sistema neuroendocrino influencia la respuesta inmune sistémica, regional y localmente y a su vez, niveles elevados y mantenidos de citoquinas inflamatorias afectan al eje hormonal. 3) Regionalmente, la modulación de la vía colinérgica antiinflamatoria, sobre todo a través del receptor nicotínico $\alpha 7$ -acetilcolina por péptidos agonistas, es responsable de mantener la inflamación y la autoinmunidad. 4) Localmente, la disponibilidad de glucocorticoides activos en las células antiinflamatorias, lo que es regulado por enzimas intracelulares, juega un papel crucial en el inicio y mantenimiento de la autoinmunidad, influenciando la potestad de aclarar células apoptóticas y la maduración de células presentadoras de antígenos frenadas con estímulos inmunes innatos.

ADALIMUMAB EN LA ENFERMEDAD DE CROHN REFRACTARIA DEL DÍA A DÍA

Ho GT, Smith L, Aitken S, Lee HM, Ting T, et al. The use of adalimumab in the management of refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 15; 27308-15

El estudio aborda, mediante un estudio retrospectivo, la eficacia y seguridad de adalimumab en la enfermedad de Crohn (EC) en la práctica clínica real. Se revisó la respuesta de 22 enfermos (14 mujeres y 8 varones), con EC refractaria o con intolerancia a tra-

tamiento con corticoides e inmunosupresores, durante un periodo de 3 años. Cinco enfermos tenían enfermedad perianal. Veinte habían recibido previamente infliximab, habiendo presentado reacciones a la infusión o ausencia o pérdida de respuesta. La pauta de inducción fue de 80/40mg, seguida de 40mg cada 2 semanas. La mediana de seguimiento fue de 1 año (IQR: 0,62-2,5 años). El análisis de Kaplan-Meier mostró que al año, el 68% de los pacientes se encontraban en remisión clínica, y el 67% no habían precisado tratamiento quirúrgico. El 59% requirió aumentar la dosis a 40mg semanales antes de los 6 meses. El 50% (3 pacientes) de los no respondedores a infliximab alcanzaron la remisión. En relación a efectos adversos: 2 pacientes presentaron una infección grave, y 1 desarrolló cáncer de pulmón.

COMENTARIOS:

El uso de adalimumab en la EC se encuentra en ficha técnica desde el año pasado tras los resultados de diversos ensayos (CLASSIC I y II, CHARM y GAIN). Sin embargo, una cosa es lo que ocurre en un ensayo clínico y otra lo que ocurre en la práctica clínica diaria, con enfermos rebeldes a cualquier terapia. Este estudio, a pesar de su carácter retrospectivo y de contar con un número no muy elevado de pacientes, con un seguimiento no uniforme de los mismos y un corto periodo de seguimiento (no menos que en los estudios existentes), aporta datos importantes sobre el efecto de adalimumab en la EC refracta-

ria. Así, más de la mitad de los enfermos se encuentran en remisión al año, y también aproximadamente el mismo número no tuvo que someterse a cirugía por actividad de la enfermedad. Sin embargo, casi el 60% de los enfermos requirió un incremento de dosis dentro de los primeros 6 meses, lo que nos hace pensar si esto hubiese sido necesario con la pauta de inducción 160/80mg (sobre todo teniendo en cuenta que se trataba de enfermos graves). Los autores no ahondan en la respuesta de los pacientes que habían recibido infliximab previamente (sólo hacen referencia a los no respondedores), ni tampoco de los *naïve* para terapia anti-TNF (por otro lado, muy escasos en número). Tampoco diferencian los resultados de los pacientes con enfermedad fistulizante y no fistulizante. Hubiese sido interesante, por otro lado, que se hubiesen medido niveles de anticuerpos anti-adalimumab, y valorado su posible relación con la falta o poco probable pérdida de eficacia. Finalmente, de los efectos adversos comunicados, aunque resulten llamativos, los autores sólo atribuyen uno directamente a adalimumab (una celulitis facial grave). En cuanto al carcinoma pulmonar, el paciente presentaba una historia de tabaquismo importante, además de haber recibido varios inmunosupresores. En definitiva, adalimumab parece ser un fármaco eficaz y seguro en la EC grave en la práctica clínica diaria, aunque habrá que esperar datos a más largo plazo cuando tenga una mayor andadura.

HIPERTENSIÓN PULMONAR



Julio Sánchez Román.

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

POSIBILIDAD DE TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (IDIOPÁTICA O ASOCIADA) EN FASES MÁS PRECOCES DE LA ENFERMEDAD

Galiè N, Rubin LJ, Hoeper MM et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093-2100.

El pronóstico de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), como ha sido suficientemente demostrado, empeora considerablemente en fases avanzadas de la enfermedad. Los primeros estudios epidemiológicos extensos (D'Alonzo, 1991) pusieron de manifiesto una correlación indudable entre el tiempo de supervivencia y parámetros hemodinámicos que traducen el deterioro de la función cardíaca (concretamente, disminución del índice cardíaco [IC] y elevación de la presión arterial pulmonar media [PAPm] y de la presión media de aurícula derecha [PAD]). Del mismo modo, en los pacientes con un mayor deterioro clínico, expresado por la estratificación en clase funcional (CF) o por la prueba de la marcha de 6 minutos (PM6M), se comprobó una reducción de su supervivencia que mejoraba, sensiblemente, al conseguir

mejorar dichos parámetros mediante tratamiento vasodilatador.

A pesar de ello, la indicación de tratamiento con vasodilatadores, en Europa, solo estaba autorizada en pacientes muy sintomáticos (CF III o IV de la WHO) ya que, aunque en teoría parecía razonable iniciarlo en fases más precoces, y así se han pronunciado numerosos expertos, muy recientemente, en importantes foros de discusión internacional (datos aún no publicados) no existía suficiente evidencia científica que lo avalase.

En el estudio EARLY (Endothelin Antagonist tRial in miLdly symptomatic HAP patients) publicado en "The Lancet" en junio de este año¹, se analizó la supervivencia de 185 pacientes con HAP escasamente sintomáticos (CF II) en tratamiento con bosentan (BST, antagonista dual de los receptores de endotelina).

El diseño de EARLY fue prospectivo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y en paralelo. Los pacientes estaban afectados de HAP idiopática (HAPI) o asociada (HAPA), 32 de ellos (17,3 %) a enfermedades autoinmunes sistémicas. Noventa y dos fueron asignados al tratamiento con BST (GBST: 62,5 mg/12 h durante 4 semanas duplicando la dosis en adelante) y 93 a placebo (GPCB). Tenían una edad ≥ 12 años, una PM6M $< 80\%$ de lo previsto (o $<$ de 500 m junto con un índice de Borg ≥ 2) y una resistencia

vascular pulmonar (RVP) ≥ 320 din/s/cm⁵. Veintinueve pacientes (15,7 %) estaban, al inicio del estudio, en tratamiento con sildenafil (SDF) y continuaron con él.

Los objetivos principales de EARLY fueron los cambios en la RVP y en la PM6M a los 6 meses de tratamiento. Se contemplaron los siguientes objetivos secundarios: tiempo hasta deterioro clínico (TDC, definido por progresión sintomática u hospitalización por HAP o fallecimiento) y cambios en la CF, índice de disnea de Borg, resistencia pulmonar total (RPT), PAPm, IC, Sat_vO₂, concentración de NT-PBNP y calidad de vida (SF-36).

Los principales resultados fueron:

Reducción de la RVP (efecto de tratamiento -22,6% vs PCB; $p < 0,0001$) en el GBST. Incremento en la PM6M en el GBST y disminución en el GPCB (promedio de efecto de tratamiento de +19 metros, aunque la diferencia ($p = 0,0758$) no fue significativa (comentan los autores que los pacientes tenían, basalmente, una media de PM6M relativamente bien preservada y era difícil de conseguir ulteriores mejorías). Reducción de riesgo de TDC (77%; $p = 0,011$) en el GBST. Menor deterioro de la CF (3,4% frente al 13,2% del GPCB, $p = 0,0285$).

Mejoraron también significativamente, en el grupo BST, los valores de PAPm, IC, Sat_vO₂, NT-PBNP y SF-36 (global). Estos resultados fueron igual-

mente favorables en ambos subgrupos (HAPI y HAPA) así como en un subgrupo que recibía SDF de forma concomitante.

COMENTARIOS:

Los resultados del estudio EARLY han permitido que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) haya autorizado muy recientemente la utilización de BST en fases precoces (CF-II) de la HAP en la Unión Europea. Este hecho es de capital importancia en el subgrupo de HAPA dado que, por tratarse de pacientes de alto riesgo conocido, es posible diagnosticar en ellos la HAP en fases prácticamente asintomáticas mediante la realización de protocolos de seguimiento para detección precoz. El hecho de que los resultados favorables se observaran también en pacientes que estaban en tratamiento con SDF apoya la eficacia del tratamiento combinado también en fases precoces de la HAP.

EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR, ASOCIADA A ENFERMEDADES SISTÉMICAS DEL TEJIDO CONECTIVO, HA MEJORADO EN LOS ÚLTIMOS AÑOS

Carrington M, Murphy NF, Strange G, Peacock A, McMurray JJV, Stewart S. Prognostic impact of pulmonary arterial hypertension: A population-based analysis. *Int J Cardiol* 2008; 124:183-7.

La supervivencia media de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI), no tratados, se estableció, en el registro de D'Alonzo de 1991, en 2.8 años.

McLaughlin, en 2004, en una revisión de la literatura, observó que la supervivencia era mayor en HAP asociada a cardiopatía congénita (HAP-CC), intermedia en HAPI y más baja en HAP asociada a enfermedades sistémicas autoinmunes (HAP-ES), con una tasa de letalidad (TL= case-fatality rate), a 3 años, de 20, 40 y 60%, respectivamente.

Carrington et al, estudian la TL de una serie de 374 pacientes, valorados por primera vez entre 1986 y 2001. La TL a 5 años fue inferior para HAP-CC, tanto para hombres (H) como mujeres (M): 40-45% respectivamente, y más alta en las otras dos variantes, especialmente en HAP-ES, con una TL (H/M) de 21-29% a 1 año y 75-72% a 5 años. La supervivencia media (H/M) fue 5.6-3.8 años para HAPI, 5.9-4.9 para HAP-CC y 4.5-2.6 para HAP-ES.

A continuación, compararon el cambio en la TL anual entre dos periodos: 1986-1989 (P1) y 1998-2001 (P2) y comprobaron que era 2.22 veces mayor en P1. El descenso más importante de la TL se observó en pacientes con HAP-ES, en los que pasó de casi 60%, a finales de los 80, a 15%, al inicio de los 2000 (18 veces más baja). Por el contrario, apenas fue significativa (10%) la variación de la TL para HAPI y para HAP-CC.

Evidentemente, hay varias circunstancias que pueden explicar las variaciones en la TL observadas por Carrington et al. En las décadas iniciales, las posibilidades terapéuticas eran prácticamente nulas. La introducción de terapia vasodilatadora a finales de los 90 tiene indudablemente un efecto favorable. En segundo lugar, el perfeccionamiento de la sistemática en el diagnóstico permite una actuación terapéutica más eficaz. Pero, ¿por qué estas circunstancias son más favora-

bles, según este estudio, en pacientes con HAP-ES que en pacientes con HAPI? Probablemente porque, por pertenecer los primeros a grupos de riesgo reconocible, pueden diagnosticarse mucho más precozmente mediante programas de cribado ("los médicos buscamos la HAP en pacientes con HAP-ES, cuando están asintomáticos, mientras que los pacientes con HAPI buscan al médico cuando están sintomáticos"). Pero surge una nueva pregunta. El mayor incremento de la supervivencia, en este subgrupo ¿es real o simplemente conocemos antes lo que se va a desarrollar de forma implacable en una misma fecha? El trabajo de Galiè, que comentamos en este mismo número, acerca del tratamiento de la HAP en fases precoces permite suponer que el binomio diagnóstico-tratamiento precoz posee un efecto beneficioso real sobre la supervivencia de estos pacientes.

COMENTARIOS:

El trabajo de Carrington tiene indudables limitaciones que los mismos autores comentan: carácter retrospectivo, se basa en una base de datos general (Scottish Morbidity Record Scheme) que recopila datos de todos los pacientes hospitalizados en Escocia, los datos clínicos son muy limitados. A pesar de ello, la similitud en los valores generales de supervivencia con otros estudios, inspiran confianza. Personalmente hemos comprobado también, en nuestra propia serie de pacientes (Sánchez Román J, García Hernández FJ, Castillo Palma MJ, Ocaña Medina C. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Clin Esp* 2008; 208: 142-55), que la supervivencia en casos de HAP-ES no es, en todo caso, peor que la observada en individuos con HAPI.

PATOLOGÍA HEMATOLÓGICA AUTOINMUNE



Fátima de la Cruz e Ildefonso Espigado.

Servicio de Hematología. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla.

RITUXIMAB EN TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS AUTOINMUNES

Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. Bernadette Garvey. *Br J Haematol.* 2008; 141:149-69.

Los tratamientos actuales para los trastornos hematológicos autoinmunes no son específicos y presentan toxicidad importante. Recientemente se ha reconocido que los linfocitos B tienen, junto con los T, un papel crucial en el desarrollo y perpetuación de la autoinmunidad. Por ello, la depleción celular B, podría ser un tratamiento efectivo en estos trastornos. El artículo de *B. Garvey* revisa la evidencia disponible hasta Diciembre de 2007 (series de casos y pequeños estudios en fase II), para el uso de rituximab (RTX), anticuerpo monoclonal anti-CD20, en el tratamiento de ciertos trastornos hematológicos autoinmunes: púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), anemia hemolítica autoinmune (AHA), hemofilia adquirida y púrpura trombótica trombocitopénica (PTT).

El mecanismo básico de acción de RTX es la depleción de linfocitos B. Sin embargo, hay datos que sugieren que tras el tratamiento con RTX, el descenso del nivel de autoanticuerpos no se ve afectado de forma significativa. Se ha demostrado que el linfo-

cito B además, tiene un papel importante enviando señales co-estimuladoras para la producción y expansión de los linfocitos T, así como en la producción de citoquinas capaces de prolongar la vida de las células mononucleares. Recientemente se ha desarrollado la teoría del complejo inmune como “señuelo”, que propone que los linfocitos B opsonizados por RTX, al ser reconocidos por monocitos y macrófagos apartarían a estos de la interacción con el complejo inmune. El tratamiento con RTX produce además, la normalización de los linfocitos T autorreactivos.

En un metanálisis realizado por Arnold, et al. en 2007 a propósito del uso de RTX en la PTI, se describe una tasa de respuestas globales del 62.5%, y de respuestas completas del 46.3%, y una duración media de la respuesta de 10.5 meses. El tiempo medio de respuesta es de 4 semanas, habiéndose observado respondedores lentos y rápidos. La pauta más utilizada fue de 375 mg/m² x 4 dosis, sin embargo hay series de casos en las que se utilizó 100 mg/m² x 4 dosis, con una eficacia similar. Parece además, que el retratamiento con RTX fue efectivo y que la respuesta fue independiente del número de tratamientos previos realizados y del tiempo pasado entre el diagnóstico y el

tratamiento con RTX. En un estudio prospectivo en fase II, el RTX retrasó y en algunos pacientes incluso obvió la esplenectomía. En general el tratamiento con RTX fue seguro y bien tolerado, observándose efectos secundarios transitorios de grado 1 ó 2 (generalmente reacción relacionada con la infusión) y de forma muy aislada, efectos de grado 4.

En estudios sobre anemia hemolítica autoinmune, RTX presentó respuestas globales en torno al 60%, siendo esta respuesta independiente del número de tratamientos previos, de si el trastorno era primario o secundario, del nivel de hemoglobina, del título de crioprecipitinas y del ratio $\kappa:\lambda$. Al igual que en la PTI, el retratamiento pareció ser efectivo. En esta patología el tratamiento de mantenimiento con RTX, pareció aumentar su efectividad. En casos de AHA por anticuerpos calientes podría retrasar la esplenectomía.

En hemofilia adquirida existen estudios de series de casos, en los que la respuesta obtenida con RTX alcanza el 70%, siendo dichas respuestas de duración prolongada. En los pacientes con títulos bajos de autoanticuerpos, la respuesta es rápida; sin embargo, en aquellos con elevada titulación de autoanticuerpos en suero, la respuesta se obtiene de forma lenta y

tardía, por lo que en estos pacientes, se mejora la respuesta asociando esteroides y ciclofosfamida.

El tratamiento estándar de la PTT consiste en recambio plasmático. Sin embargo, hasta un tercio de los pacientes recae, lo que implica realizar tratamiento con plasmaféresis a largo plazo, lo que no está exento de riesgos. Los estudios realizados en pacientes en recidiva o resistencia tras tratamientos de primera y segunda línea describen una tasa de respuesta al RTX que oscila entre el 79 y el 100%, mantenida al menos durante un año. Algunos autores asociaron RTX en una única dosis de 375 mg/m² a la plasmaféresis que proponen realizar 24-72 horas después. Parece una buena alternativa en los infrecuentes casos en que no se puede realizar recambio plasmático. La tolerancia del tratamiento y los efectos secundarios descritos son superponibles a los descritos en PTI.

En resumen, existe evidencia de que RTX, sólo o en combinación, es un agente efectivo y bien tolerado y puede ser una alternativa terapéutica en pacientes con trastornos hematólogicos autoinmunes que no responden a tratamientos de primera línea. Sin embargo, se precisan estudios prospectivos a largo plazo para definir su perfil de efectividad y seguridad en los distintos trastornos, especialmente en niños y jóvenes.

ROMIPILOSTIM: INNOVACIÓN TERAPÉUTICA EN PTI CRÓNICA RESISTENTE

Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Kuter DJ et al. *Lancet*. 2008 Feb 2; 371:362-4.

El 22 de Agosto de 2008 la (FDA) aprobó romiplostim (Nplate™ Amgen Inc.) en inyección subcutánea para el tratamiento de la trombopenia en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática inmune crónica (PTI) con respuesta insuficiente a corticosteroides, inmunoglobulinas o esplenectomía. Romiplostim es una proteína agonista del receptor de trombopoietina, a la que probablemente potencia.

La seguridad y eficacia de romiplostim fueron evaluadas en dos estudios clínicos paralelos controlados con placebo, doble ciego que incluyeron 125 adultos con PTI crónica que habían completado al menos una terapia previa y que tenían un conteo de plaquetas basal inferior a 30,000/mcL. Un estudio incluyó pacientes esplenectomizados y el otro pacientes no esplenectomizados. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) a romiplostim o placebo. Romiplostim se administró por vía subcutánea a una dosis inicial semanal de 1 mcg/kg y posteriormente fue titulado para alcanzar y mantener conteos plaquetarios entre 50,000/mcL y 200,000/mcL.

El objetivo primario en ambos estudios fue "la respuesta plaquetar duradera", definida como al menos seis conteos plaquetarios semanales superiores a 50,000/mcL durante las últimas ocho semanas de tratamiento con la droga en estudio, en ausencia de medicaciones de rescate durante el período de tratamiento de 24 semanas. La administración de romiplostim produjo respuesta plaquetar duradera en el 61% de pacientes no esplenectomizados y en el 38% de los esplenectomizados. Solo un paciente en el grupo placebo alcanzó respuesta duradera de plaquetas en el grupo de pacientes no esplenectomizados ($p < 0.01$ para la diferencia entre tratamientos para

ambos estudios). En el análisis conjunto de ambos estudios se reportaron eventos hemorrágicos serios en 10% de los grupos placebo y 6% de los grupos de romiplostim.

En total, 271 pacientes con PTI crónica han sido expuestos a romiplostim, en estos y otros estudios. Los principales problemas de seguridad identificados consistieron en riesgo de formación de reticulina en la médula ósea en un paciente y riesgo de empeoramiento de la trombopenia (comparada con la basal) tras la discontinuación de romiplostim. Otros riesgos potenciales en pacientes con PTI incluyeron fibrosis medular, en terapia prolongada, o trombosis relacionadas con incrementos plaquetarios excesivos.

La cefalea fue el efecto secundario más frecuente comunicado (35% en los grupos de romiplostim y 32% en los grupos placebo). Las reacciones adversas más importantes ocurridas en los grupos de romiplostim comparadas con los grupos placebo fueron artralgia, mareos, insomnio, mialgia, dolor de espalda, dolor abdominal y dolor en las extremidades, la mayoría de intensidad leve o moderada y ningún paciente abandonó el estudio por estos efectos secundarios. Se observó la formación de anticuerpos neutralizantes contra romiplostim en un paciente y ninguno desarrolló anticuerpos contra trombopoietina.

Romiplostim no parece tener un efecto curativo de la PTI pero es eficaz en la reducción de los síntomas. La dosis inicial recomendada de romiplostim es 1 mcg/kg semanal en inyección subcutánea que se debe ajustar para alcanzar cifras superiores a 50,000/mcL a fin de reducir el riesgo hemorrágico sin que se deba pretender normalizar la cifra plaquetaria. El fármaco no está disponible en Europa.

III CONGRESO

DE LA ASOCIACIÓN ANDALUZA
de ENFERMEDADES AUTOINMUNES

PUERTO ANTILLA GRAND HOTEL | ISLANTILLA | HUELVA
Del 19 al 21 de Febrero de 2009



Hospital
JUAN RAMÓN JIMÉNEZ
Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD



UNIDAD DE ENFERMEDADES
AUTOINMUNES SISTÉMICAS
UNIDAD CLÍNICA DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ, HUELVA

SECRETARÍA TÉCNICA: gestión de viajes | www.gestiondeviajes.com | 952 29 44 84 | 607 79 45 66 | congresos@gestiondeviajes.com

www.aadea.es | www.gestiondeviajes.com/aadea09