

Cuadernos de  
**Autoinmunidad**

Junio 2010  
AÑO 3 · Nº2

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

MONOGRÁFICO:

## **Infección y Autoinmunidad**

### **2 · EDITORIAL**

Sexto número de la revista Cuadernos de Autoinmunidad

### **24 · REPORTAJES**

Infección y Autoinmunidad · Vacunas y Autoinmunidad · Manifestaciones reumáticas y/o autoinmunes asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana · Crioglobulinemia asociada a infección crónica por el virus de la Hepatitis C: manejo terapéutico · Fiebre en el paciente con enfermedad autoinmune o sometido a agentes inmunosupresores · Fármacos biológicos e infecciones

Cuadernos de  
Autoinmunidad  
Año 3 Volumen 2  
Junio 2010  
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  
Enrique de Ramón Garrido  
Ildefonso Espigado Tocino  
Francisco José García Hernández  
Rosa García Portales  
Javier Martín Ibáñez  
Norberto Ortego Centeno  
Paloma Rivera de Zea  
Ricardo Ruiz Villaverde  
José Mario Sabio Sánchez  
Julio Sánchez Román  
Jaime Sancho López  
Manuel Valenzuela Barranco

Edición y maquetación

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.  
Reina Victoria 47, 6º D  
28003 Madrid  
Telf. 91 553 74 62  
Fax: 91 553 74 62  
E-mail: correo@ibanezyplaza.com  
Web: www.ibanezyplaza.com

Impresión

Alba impresores  
Soporte Válido: Solicitado  
Depósito legal: M-2346-2009  
ISSN: 1889-3031

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

# Cuadernos de Autoinmunidad

## Sexto número

*Queridos amigos,*

**P**onemos en vuestras manos un nuevo monográfico de Cuadernos. Dedicado, en esta ocasión, al mundo de las infecciones y la autoinmunidad, que se revisa a lo largo de 6 artículos. En el primero de ellos, el Dr. López Nevot, nos aporta una visión provocadora de la interrelación entre la autoinmunidad/autoinflamación y los agentes infecciosos, resaltando la complejidad de la misma y su carácter bidireccional. En el segundo, el Dr. Martín Suarez nos da una visión práctica respecto a un tópico sobre el que se ha debatido ampliamente: las vacunas en las enfermedades autoinmunes. A continuación, la Dra. Maria Teresa Camps nos actualiza un tema poco conocido, como es la autoinmunidad en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. A medida que han mejorado las expectativas de vida en estos pacientes, diferentes temas, como el riesgo cardiovascular, el metabolismo óseo o la autoinmunidad, adquieren cada vez más importancia. En el siguiente artículo, el Dr. Manel Ramos Casals y colaboradores, nos hacen una excelente actualización práctica de la crioglobulinemia asociada al virus de la hepatitis C, revisando no sólo el papel de la terapia específica antiviral, sino también las posibilidades actuales de tratamiento con anticuerpos monoclonales anti CD20. Un tema que nunca pierde actualidad es la actuación ante el paciente afecto de una enfermedad autoinmune y/o inmunosuprimido con fiebre; el Dr. López Ruz nos aporta una visión eminentemente práctica en el quinto artículo. Por último, y enlazando, con el anterior, el Dr. Parra Ruiz y la Dra. Tomás Jiménez nos revisan la situación actual de las infecciones asociadas a las modernas terapias biológicas, proponiéndonos algunas estrategias a fin de minimizarlas y controlarlas de la mejor manera posible.

Esperamos que el monográfico sea de vuestro agrado. Por último, y como siempre, dar las gracias a todos los que lo han hecho posible.

*Un fuerte abrazo*

**Norberto Ortego Centeno**



Miguel Ángel López Nevot

Servicio de Inmunología. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

## Infección y Autoinmunidad

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes son procesos inflamatorios crónicos, de origen desconocido en cuya fisiopatología juegan un papel importante diferentes elementos del sistema inmune, de ahí su denominación. Autoinmune, en sentido estricto, significa autoprotección (Inmune procede del latín Inmunitas que era el estado alcanzado por los patricios romanos por sus méritos que los liberaba de pagar impuestos), que es todo lo contrario de lo que ocurre en estas enfermedades, que se caracterizan por una destrucción tisular, o por una alteración funcional importante del órgano afectado. Sería más correcto definir a este grupo de enfermedades como inflamatorias crónicas de origen desconocido donde se detectan anticuerpos o linfocitos que reconocen epítomos propios. Es difícil de comprender como un sistema desarrollado a lo largo de más de 200 millones de años de evolución, con la misión de proteger a la especie humana frente a los agentes infecciosos, se vuelva de pronto contra alguno de sus individuos y le cause daños irreparables o incluso la muerte. De protector se convierte en agresor, por ello el término de enfer-

medades autoinmunes debería cambiarse al de enfermedades autoagresivas.

### SISTEMA INMUNOLÓGICO E INFECCIÓN

La misión encomendada al sistema inmunológico es la defensa frente a los agentes infecciosos que pueden poner en peligro la estabilidad del organismo. En unos casos después de pasar la primoinfección donde surgen diferentes signos y síntomas causados por el microorganismo patógeno y por la reacción del sistema inmune, el individuo queda protegido e inmune frente a una nueva entrada del mismo germen que deja de ser nocivo. Esto se debe a la generación de anticuerpos de alta especificidad y capacidad de neutralización, y de linfocitos B y T memoria, que son capaces de reaccionar de forma inmediata y más potente que la primera vez, cuando el agente infeccioso penetra de nuevo en el cuerpo. La producción de anticuerpos que bloquean las toxinas de bacterias o que neutralizan la entrada de virus, es uno de los mecanismos de mayor importancia para la protección. Estos anticuerpos permanecen de por vida, así como los linfocitos T y B memoria, aunque el

agente que los ha inducido fuera eliminado en la primoinfección: Sin que se conozcan muy bien los mecanismos, se establece un circuito continuo de activación y diferenciación que da lugar a células plasmáticas productoras de anticuerpos en ausencia de infección aunque en algunos casos quedan remanentes del agente infeccioso sin causar enfermedad, pero activando al sistema y manteniendo la memoria inmunológica.

Hay que tener en cuenta que en la respuesta frente a una infección, no solo interviene el sistema inmunológico sino todo el organismo, y que la reacción está coordinada por la integración de tres sistemas: neurológico, endocrino e inmunológico, que forman una unidad neuro-endocrino-inmunológica que permite adaptarse a la invasión de los gérmenes de manera adecuada y transmitir, sobre todo a las barreras mucosas y epiteliales, las instrucciones para la defensa y posterior protección. Por tanto la autonomía del sistema inmune no es absoluta y está limitada por su interacción en esta unidad de rango superior. La memoria inmunológica se hace también extensiva a esta unidad integradora.

En otras infecciones, debido a la gran variabilidad antigénica del

agente, como es el caso del virus de la gripe, no es posible conseguir la protección. Se establece así una interacción entre los microorganismos patogénicos y la especie humana, de forma que si predomina la protección y ésta se extiende a toda la población mediante las vacunas, el agente infeccioso desaparece y se erradica, como es el caso de la viruela, o se reduce de manera muy sensible como es el caso de la poliomielitis. Si predomina la virulencia del agente infeccioso podría acabar con la especie humana, en un caso extremo e hipotético, y disminuir de forma drástica su propagación. La tendencia es hacia un equilibrio, como ocurre con el virus de Epstein Barr (EBV), que se ha adaptado a la especie humana, haciendo de ella su reservorio natural. La mayoría de la población (90%) esta infectada por el virus, después de una infección asintomática o apenas sintomática, con clínica que se confunde con la de cualquier proceso infeccioso banal, el virus queda integrado en el genoma del individuo, sin causar aparentemente ningún daño. Otros individuos desarrollan mononucleosis infecciosa, y una minoría linfomas. El virus del herpes simple y el de la varicela, son otros dos ejemplos de infecciones equilibradas, en las que se produce la integración del virus y quedan latentes, aunque su reactivación ocasional, coincidiendo con estados de descenso en la protección del sistema inmunológico, pueda provocar patología.

Si el reservorio natural de un virus es otra especie, diferente a la humana, su infección siempre va a

provocar patología, como es el caso del virus de la gripe, el virus Ébola y el HIV. Son ejemplos de infecciones no equilibradas.

### **SIMBIOSIS ENTRE LA FLORA SAPROFITA Y LA MUCOSA INTESTINAL**

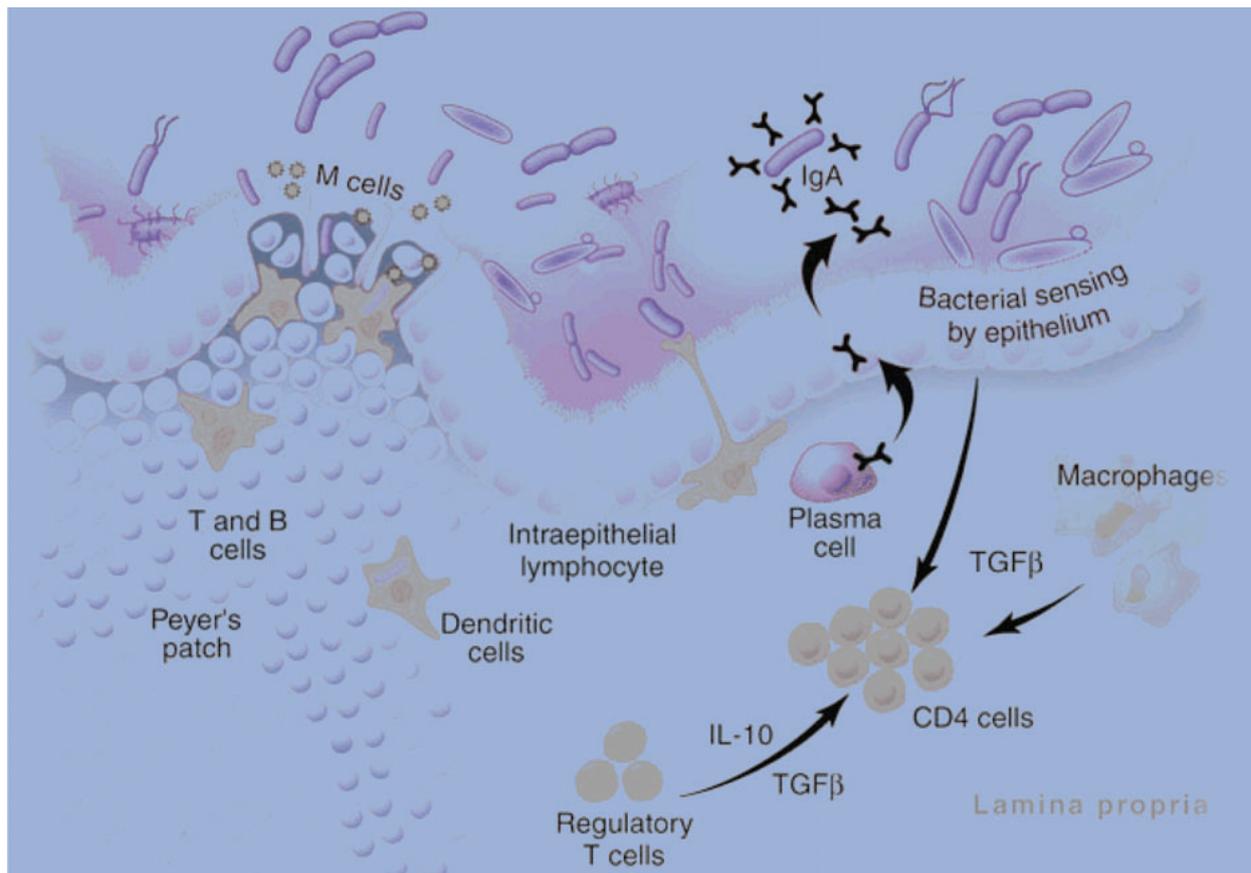
La relación entre el sistema inmunológico y los gérmenes no siempre es de combate. En el aparato digestivo, en la luz intestinal, se establece una relación de simbiosis entre la flora saprofita, el epitelio intestinal y los elementos del sistema inmune. La fecundación y el desarrollo embriológico humanos se desarrollan, en condiciones normales, libres de gérmenes. Después del nacimiento, cuando se inicia la alimentación, el intestino será colonizado por bacterias comensales que estimulan el desarrollo del sistema linfoide, en condiciones no inflamatorias. En modelos experimentales de ratón, se ha demostrado que la flora comensal del intestino estimula la formación de folículos de linfocitos B fuera de las placas de Peyer por estímulo del receptor NOD1 (nucleotide-binding oligomerization domain containing 1), un receptor intracitoplasmático que reconoce el muropeptido de bacterias Gram negativas y que se expresa en las células epiteliales intestinales y en células presentadoras de antígeno. La estimulación de NOD1 provoca la liberación, por parte de las células intestinales, de la  $\beta$  defensina-3 y la quimiocina CCL20, que actúan sobre el receptor CCR6, induciendo la formación de folículos linfoides B [1]. La colonización de bacterias alcanza tal cantidad ( $10^{10}$

por gramo de tejido) y variedad, que supera la densidad bacteriana detectada en el suelo o en el agua del mar ( $10^9$  /g). La formación del tejido linfoide intestinal también condiciona el tipo de flora comensal saprofita donde juega un papel fundamental la IgA secretada a la luz intestinal.

La producción de IgA, en condiciones fisiológicas, depende de las placas de Peyer (o de los folículos linfoides B aislados), que a través de las células M captan antígenos de la flora comensal y estimulan a los folículos linfoides B para la generación de células plasmáticas productoras de IgA, y también de las células dendríticas del epitelio intestinal. Las células dendríticas, que extienden sus prolongaciones entre las células epiteliales hasta salir a la luz intestinal, captan antígenos procedentes de la flora comensal saprofita y los llevan hasta los ganglios linfáticos mesentéricos para estimular a los linfocitos TH2 y a los linfocitos B que van a colaborar para la generación de células plasmáticas productoras de IgA que emigran a la lámina propia intestinal donde la IgA, formando dímeros, es captada por un receptor y secretada a la luz intestinal [2] (Figura 1).

La IgA secretada a luz intestinal supone la mayor producción de inmunoglobulinas del sistema inmunológico ya que alcanza la cifra de 5 gramos diarios. Además de proteger frente a posibles infecciones, se ha revelado recientemente, que de forma fisiológica, la IgA secretada reconoce a las bacterias comensales pero, como es lógico, no induce su muerte sino su integración en el sistema sim-

Figura 1: Organización del tejido linfoide intestinal. (Kraehenbuhl JP and Corbett M, 2004)



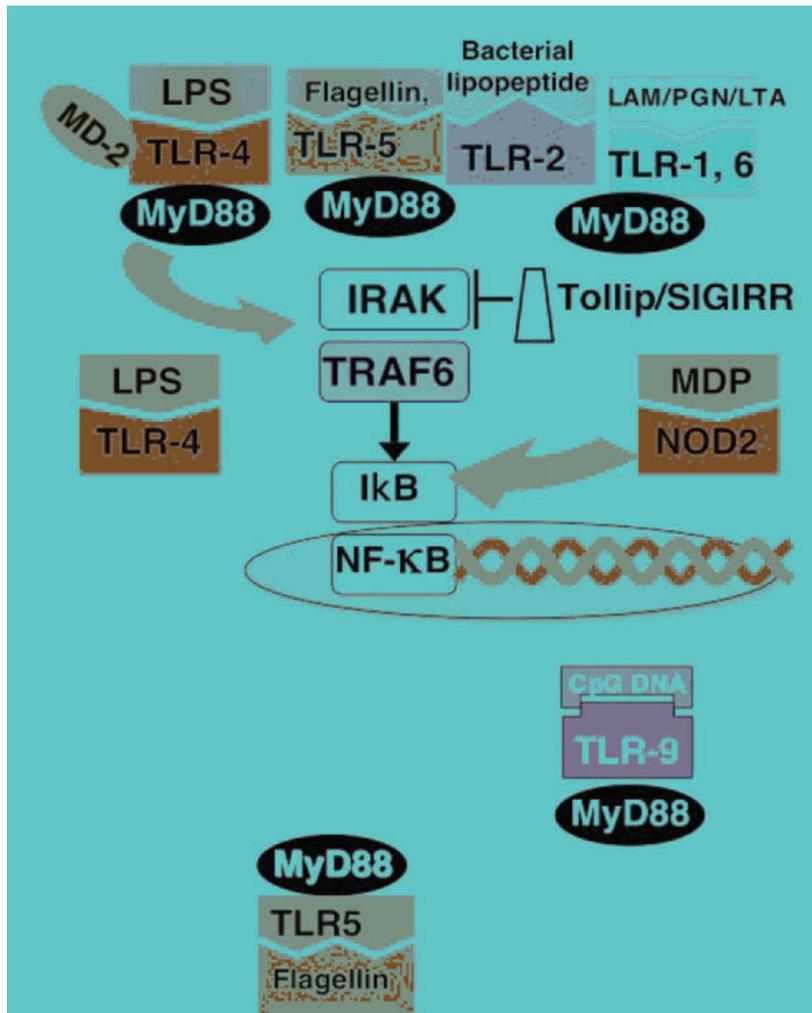
biótico. La IgA secretada modula la antigenicidad de las bacterias comensales lo que permite su anclaje en el epitelio, así como la formación de biofilms con la unión de mucina a los complejos IgA-bacterias comensales. Estos datos ponen de manifiesto como pueden existir anticuerpos antibacterianos que no destruyen, sino que colaboran en fase no infecciosa, a la homeostasis de un órgano o sistema y no producen, por tanto, inflamación. Como ya es conocido, es la trama y el desarrollo de la flora saprofita la que nos da una mayor protección frente a gérmenes patogénicos intestinales. Los antígenos procedentes de la flora intestinal saprofita podrían, también de forma general,

estimular respuestas más amplias, que afectarían a TH2 y linfocitos B de isotipo IgG, preparando al sistema inmune para la respuesta frente a microorganismos relacionados que fueran patógenos. La mucosa intestinal y los ganglios mesentéricos serían lugares de aprendizaje antigénico para los elementos de la inmunidad innata y adquirida. Si el timo condiciona la educación para el reconocimiento de lo propio, en el intestino se produciría la preparación para el reconocimiento y respuesta de patrones antigénicos bacterianos o virales por parte de los linfocitos B y linfocitos T.

Las células epiteliales intestinales poseen un sistema de reconocimiento directo de las bacterias

comensales que incluye a los TLR (Toll Like Receptors) y al sistema NOD. En condiciones normales, no inflamatorias, debe de existir una señal basal mediada por estos receptores sobre las células epiteliales, que mantiene el equilibrio entre la flora comensal, las células epiteliales y el tejido linfoide. Las células dendríticas intestinales también presentan TLR y NOD que son estimulados por componentes de la flora comensal y contribuyen a la estimulación para la producción de IgA. Por tanto, elementos de reconocimiento de patrones asociados a patógenos bacterianos o virales (TLR y NOD), y que son fundamentales para el inicio de la respuesta del sistema inmunológico,

**Figura 2.** Expresión de los TLR y NOD2, con sus correspondientes ligandos, en el epitelio intestinal. TLR5 también se expresa en la zona basal (Abreu MT et al 2005).



pueden actuar en condiciones no inflamatorias en el intestino, colaborando a la homeostasis de este sistema que incluye como elemento destacado a las bacterias saprofitas [3] (Figura 2). En caso de infección por un patógeno, el tipo de reacción es distinto, y conduce a la inflamación que promueve la llegada y estimulación de linfocitos B y T.

La ruptura del equilibrio entre la flora, las células epiteliales y el tejido linfoide intestinal puede estar en el origen de la Enfermedad de Crohn o de la Colitis Ulcerosa

[4]. Se sabe que en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) hay un cambio cualitativo en la flora saprofitas y que los pacientes de Enfermedad de Crohn presentan anticuerpos frente a determinadas bacterias de la flora saprofitas intestinal y determinadas variantes del gen NOD2 están asociadas con la enfermedad de Crohn [5]. La EII podría desencadenarse, también, por una alteración de las células reguladoras T (TR Foxp3+), que se desarrollan en el intestino y que controlan, a través de la producción de factor TGF-β,

a los linfocitos efectoros TH17 que inducen el daño tisular. Determinada variante del receptor de la IL-23 esta asociada con la EII y se conoce que la IL-23 estimula la diferenciación hacia linfocitos TH17 [6]. La integrina  $\alpha\beta_8$  en modelos experimentales de ratón, expresada por las células dendríticas, induce la diferenciación a linfocitos T reguladores productores de TGF-β (Transforming Growth Factor Beta). Si se produce la eliminación en la línea germinal de los ratones del gen que codifica para la integrina  $\alpha\beta_8$  (ratones ko) no se generan linfocitos T reguladores y se produce una colitis similar a la de la enfermedad inflamatoria intestinal [7].

La ruptura del equilibrio de la barrera intestinal también puede ocasionar alteraciones en lugares distantes, como pueden ser las articulaciones, por la generación de antígenos microbianos o virales que pueden desencadenar en la membrana sinovial una reacción inflamatoria.

#### INDUCCION DE LA TOLERANCIA FRENTE A LO PROPIO Y AUTOINMUNIDAD

Desde que se descubrieron los mecanismos de la inmunidad celular frente a los microorganismos patógenos, se planteó la hipótesis de que la reacción inmunológica debía respetar los tejidos propios para no dañarlos y se acuñó la frase de "horror auto-toxicus". La destrucción debería ir dirigida solo y específicamente contra lo extraño y proteger a los tejidos propios. El descubrimiento de los receptores clonotípicos de los linfocitos B y T, la presenta-

ción de péptidos antigénicos al receptor de los linfocitos T por parte de las moléculas del MHC (Mayor Histocompatibility Complex, HLA en humanos), la cooperación entre células presentadoras de antígeno (APC Antigen Presenting Cells) y los linfocitos TH1 y TH2, y los mecanismos de diferenciación en el timo de los linfocitos T, y de los linfocitos B en la médula ósea, permitieron establecer los conceptos de inducción de tolerancia frente a lo propio que permitiría generar linfocitos que no reaccionaran contra lo propio pero sí contra lo extraño. Existen dos tipos de tolerancia frente a lo propio: la central, en el timo, y la periférica. Durante la diferenciación tímica de los linfocitos T se seleccionan positivamente los que expresen un TCR (receptor de linfocitos T) que pueda reconocer a las propias moléculas del MHC de las células epiteliales del timo, este proceso tiene lugar en la corteza tímica. Posteriormente al pasar los linfocitos a la médula del timo sufren el proceso de selección negativa que va a eliminar a los linfocitos T con alta afinidad por los péptidos antigénicos propios presentados por las células epiteliales, las células dendríticas y los macrófagos, y dejará solo a aquellos con una afinidad intermedia por los complejos MHC+péptidos propios. Estos últimos linfocitos T son los que saldrán a la periferia y los que tendrán capacidad para reconocer a los péptidos extraños+MHC propio con gran afinidad [8]. Existe un gen denominado AIRE (regulador de la autoinmunidad) localizado en el cromosoma 21(21q22.3)

que induce la expresión ectópica en las células epiteliales medulares tímicas de insulina o de tiroglobulina lo que condiciona la eliminación de los linfocitos T autorreactivos frente a estos antígenos. Los pacientes con mutaciones en el gen AIRE que eliminan su expresión presentan el cuadro denominado APECED o APS1 (Poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis crónica mucocutánea y distrofia ectodérmica). El defecto en la selección negativa de clones de linfocitos T condiciona la aparición de cuadros autoinmunes que afectan, sobretodo, a la glándula paratiroides, a la corteza suprarrenal y, con menor frecuencia, a la glándula tiroidea, el hígado y la piel [9].

A pesar del control del timo para la eliminación de células autorreactivas, se han detectado clones de linfocitos T que tienen la capacidad de reconocer autoantígenos en los tejidos periféricos por lo que se plantea un segundo mecanismo de tolerancia a nivel periférico que es llevado a cabo por los linfocitos T reguladores (antes denominados Linfocitos T supresores): a) Treg (CD25+ Foxp3+) que inhibe por contacto la proliferación de los linfocitos autorreactivos, b) TR1 que producen IL-10 y c) TH3 que producen TGF- $\beta$  [10].

En relación a la inducción de tolerancia en los linfocitos B, se describen también dos sistemas: uno central, en la médula ósea, y otro periférico llevado a cabo por linfocitos T reguladores. Los linfocitos B, durante su diferenciación, reconocen los antígenos propios, presentados por células estromales de la médula ósea, de forma di-

recta, a través de la inmunoglobulina de superficie que forma parte del receptor clonotípico (BCR receptor de los linfocitos B). Si la afinidad es muy alta, el linfocito B autorreactivo es eliminado, aunque hay un mecanismo de rescate que le permite editar el receptor y volver a recombinar un fragmento génico de región variable VH (región variable de la cadena pesada) o VL (región variable de la cadena ligera), para disminuir la afinidad frente a lo propio y, de esa forma, sobrevivir. Este proceso de rescate inmunológico por edición del receptor, también se ha comprobado en tejidos linfoides secundarios, como los ganglios linfáticos pero aquí se lleva a cabo para conseguir mayor afinidad frente a antígenos extraños durante la proliferación de los centros germinales de los folículos linfoides. La maduración de la afinidad se ve reforzada por el proceso de hipermutación somática sobre las regiones hipervariables de los genes VH y VL, que también ocurre en los centros germinales de los folículos linfoides, cuando se produce una cooperación con los linfocitos Th2, y en este contexto ahora sobreviven los linfocitos con mayor afinidad por los antígenos extraños presentados por las células dendríticas foliculares. Los procesos de edición del receptor sí aparecen durante la diferenciación tímica, mientras que las hipermutaciones somáticas en las regiones variables del TCR de los linfocitos T no son tan evidentes y existen datos contradictorios sobre su existencia [11]. Como ocurría con los linfocitos T se han detectado clones autorreactivos de linfocitos

B que han escapado al proceso de selección negativa en la médula ósea y que ahora requieren un control a nivel periférico que es llevado a cabo por los linfocitos T reguladores.

Dado que el timo y la médula son órganos asépticos en condiciones normales, la educación tímica selecciona a los linfocitos T y la médula ósea a linfocitos B con afinidad intermedia frente a antígenos propios, que después van a reconocer con mayor afinidad, que condiciona su activación, a antígenos extraños. Es decir, un mismo TRC o BCR, que ha sido seleccionado en el timo o en la médula ósea frente a un antígeno propio con afinidad intermedia sin que produzca su activación en los tejidos periféricos, va a encontrar aleatoriamente un antígeno extraño frente al que va a reaccionar con mayor afinidad y, por tanto, va activarse y diferenciarse a célula efectora. Este planteamiento solo se puede comprender cuando se tiene en cuenta el alto grado de diversidad del repertorio de los receptores de los linfocitos T y de los linfocitos B que llega a cifras de  $10^{12}$  para el TCR y  $10^{10}$  para el BCR que podría cubrir una gran mayoría de las posibilidades antigénicas que pueden presentarse en la naturaleza, que se agruparían por patrones, y durante la respuesta del sistema inmunológico se produce un ajuste de afinidad por edición del receptor o por hipermutaciones somáticas en las regiones variables, sobre todo en el caso de las inmunoglobulinas. En el timo y en la médula ósea se presentarían patrones antigénicos para la

selección positiva que después se adaptarían a los antígenos específicos encontrados en la periferia durante una infección.

No se puede descartar de forma absoluta que determinados patrones relacionados con patógenos habituales en nuestro medio hayan sido incorporados de alguna manera en el timo y en la médula ósea para inducir la diferenciación de linfocitos T y de linfocitos B ya orientados hacia la reacción frente a infecciones. Por ahora predomina esta paradoja de que los linfocitos T y B reconocen antígenos propios durante su desarrollo para luego encontrarse a epítomos extraños frente a los que reaccionarían con gran intensidad para transformarse en células efectoras. La consecuencia puede ser cierto grado de reacción cruzada entre antígenos propios y extraños, en determinadas circunstancias (molecular mimicry).

#### FUNCION DE LAS CELULAS Y DE LOS ANTICUERPOS AUTOREACTIVOS EN CONDICIONES FISIOLÓGICAS O DURANTE UNA INFECCION

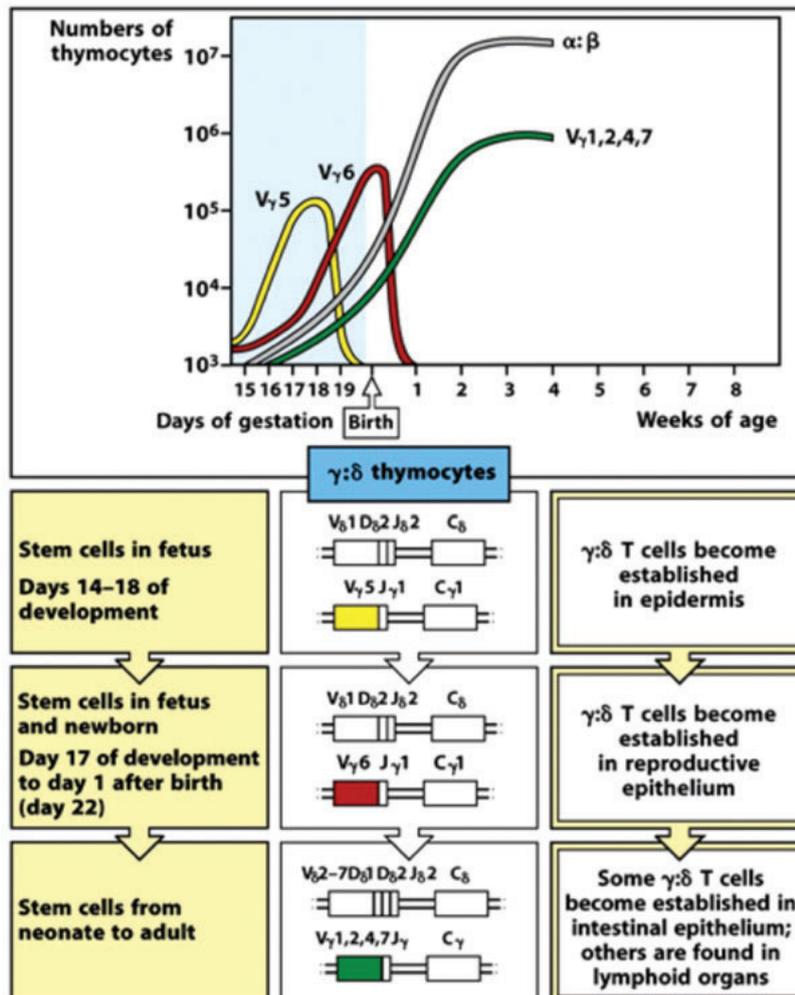
Sobre la tolerancia periférica surge inmediatamente una pregunta ¿Qué sentido tienen las clonas autorreactivas que no se han eliminado en el timo y que requieren un sistema específico de control, que son las células T reguladoras? ¿Su función es solo desencadenar procesos autoinmunes cuando falla el control? Antes de iniciar la respuesta a estas preguntas hay que hacer una aclaración terminológica sobre la palabra autorreactiva, una célula T puede ser autorreactiva, es decir reconocer un epítomo propio, y no por ello dañar un célula del orga-

nismo, si no existe un medio inflamatorio propicio en vez de eliminar a la célula propia podría colaborar con ella en mantener la barrera frente a las infecciones.

Podríamos responder a las dos cuestiones realizadas anteriormente de la siguiente forma: las clonas autorreactivas, en condiciones fisiológicas, tienen una función homeostática sobre los tejidos, en especial sobre los epitelios (el timo donde se han educado los linfocitos T es un órgano linfoepitelial y son las células epiteliales, tanto de la corteza como de la médula, las que los seleccionan). En el ratón, poco después de su nacimiento y de forma perfectamente programada, surgen del timo, en primer lugar, oleadas de linfocitos que van a colonizar la piel, el epitelio de la mucosa vaginal y el intestino delgado. Estos linfocitos primigenios tienen un receptor diferente al predominante en sangre periférica y en los órganos linfoides secundarios, en vez del TCR  $\alpha\beta$ , tienen el receptor TCR  $\gamma\delta$  que interacciona con moléculas del MHC no clásicas como el CD1 (Figura 3).

En la especie humana se han descrito linfocitos intraepiteliales en la piel y las mucosas, con características similares a los del ratón. Estos linfocitos de los epitelios reconocen antígenos propios que, en situaciones normales, permiten una interacción que favorecería la diferenciación de las células epiteliales, a partir de sus células progenitoras, y su estabilidad durante su ciclo vital. Después, los linfocitos intraepiteliales contribuirían al recambio de las células epiteliales y a la depuración de los detritus producidos por la muerte celular por apoptosis fisio-

**Figura 3.** Oleadas de migración en el ratón, desde el timo, de diferentes poblaciones linfocitarias que van a colonizar primero la epidermis, después el epitelio reproductor y finalmente el epitelio de la mucosa intestinal.



lógica. También en situaciones normales las células dendríticas, que desempeñan el papel de mensajeros, llevarían antígenos propios de los tejidos, en ausencia de infección, hasta los ganglios linfáticos, donde se produce la activación de las clonas autorreactivas que, mediante la producción de anticuerpos o de linfocitos T, colaboran a la homeostasis y depuración de desechos celulares procedentes del epitelio o del órgano en cuestión, y ahora no provocan destrucción, sino que integran a los tejidos y órganos en el sistema

global homeostático del individuo regulado por la unidad neuro-endocrino-inmunológica.

Cuando se produce una ataque a la barrera epitelial por un agente infeccioso, se producen dos señales simultáneas de peligro, que van a iniciar la respuesta del sistema inmunológico: una mediada directamente por el microorganismo patógeno, que estimula a los TLR o a los receptores NOD expresados por las células intestinales y por las células dendríticas, y otra derivada de las alteraciones provocadas por los agentes infec-

ciosos sobre las células epiteliales, que son reconocidas por los linfocitos intraepiteliales a través de antígenos propios, como son, por ejemplo, las proteínas del choque térmico, que se expresan en la célula cuando hay una situación crítica que pone en peligro su estabilidad. Los linfocitos intraepiteliales intentarían, por medio del reconocimiento de antígenos propios que dan la señal de alarma, estimular a las células para resistir la infección, pero si esto no es posible, las eliminarían para evitar la propagación del germen. El sistema inmune, a través de clonas específicas, reconoce y reacciona frente a antígenos de microorganismos patógenos para eliminarlos y, al mismo tiempo, detecta modificaciones en las propias células y actúa en consecuencia con clonas autorreactivas que potencian la resistencia frente a la infección. La eliminación del patógeno, por anticuerpos y linfocitos T efectores, va acompañada de otra reacción del sistema inmune, que reconoce antígenos propios expresados en situaciones patológicas, y que conduce a la reparación y regeneración de los tejidos y a la eliminación de restos celulares generados durante el ataque del agente infeccioso.

Los autoanticuerpos detectados en enfermedades como el Lupus Eritematoso Sistémico, dirigidos contra componentes del núcleo, como los nucleosomas (anti-DNA, anti-Histonas) o las ribonucleoproteínas (sRNP: anti-RNP, anti-Smith), se detectan también en determinadas infecciones virales, y su misión es la de eliminar cuerpos apoptóticos e impedir que fragmentos de DNA pro-

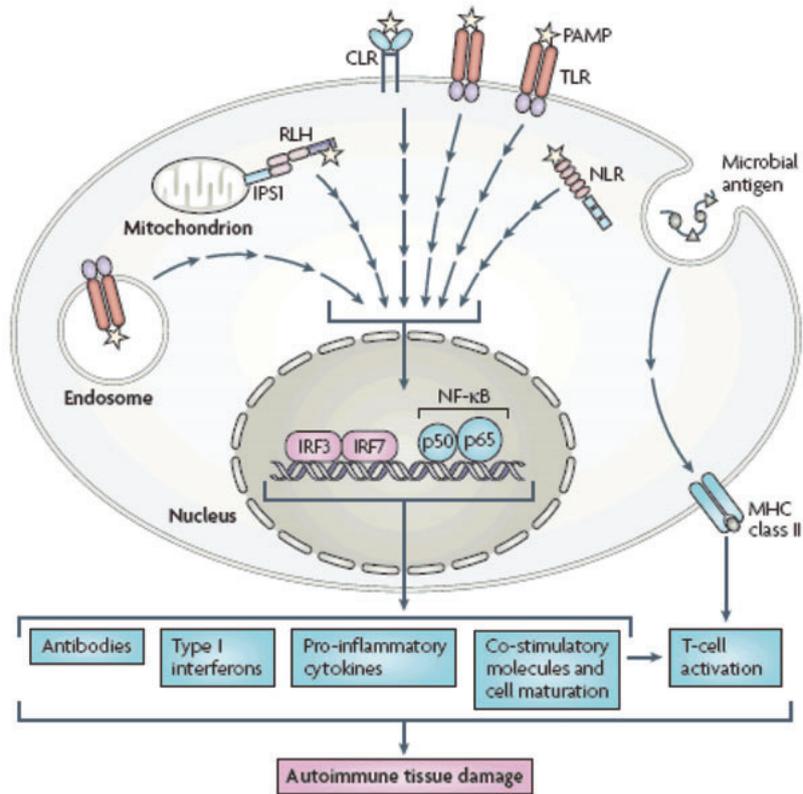
cedentes de la destrucción celular durante la infección se introduzcan en otras células, por ejemplo neuronas, y alteren su genoma. Una vez eliminado el virus y estabilizados los tejidos estos anticuerpos desaparecen.

Los anticuerpos que en el hipertiroidismo autoinmune (Enfermedad de Graves) estimulan el receptor de la TSH, durante una infección, en individuos normales, serían útiles porque elevarían el nivel de metabolismo para generar energía necesaria para combatir la infección. Los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina de la placa motora, responsables de los síntomas en la miastenia gravis, durante una infección, en un sujeto previamente sano, reducirían el gasto energético al inducir astenia y obligar al paciente a reposar. Los anticuerpos dirigidos contra componentes antigénicos de la membrana del hematíe, que dan lugar a la anemia hemolítica autoinmune, podrían potenciar el proceso de regeneración hemática para facilitar el transporte de oxígeno con hematíes jóvenes durante una infección.

**INFECCION Y AUTOINMUNIDAD**

Según los comentarios anteriores, se puede plantear una función fisiológica para los autoanticuerpos en el curso de una infección. Descubiertos en situaciones patológicas, ahora se sabe que pueden aparecer también en individuos sin patología autoinmune. En las infecciones la producción de autoanticuerpos es transitoria y de bajo nivel, una vez eliminado el patógeno desaparecen, se reparan y se regeneran los órganos y tejidos afectados y se restablece la salud del individuo. En las enfermedades autoinmunes no se encuentra

**Figura 4.** Efecto adyuvante de las bacterias o virus sobre las células dendríticas para la inducción de células o anticuerpos autorreactivos. PAMP: Pathogen-associated molecular patterns; CLR: C-type lectin receptor; TLR: Toll like receptor; NLR: NOD like receptors; RLH : retinoic-acid-inducible gene I (RIG-I)-like helicases este receptor que reconoce a virus en el citoplasma se une a la mitocondria a través de IPS1 : IFNB-promoter stimulator 1. IRF: Interferon regulatory factor. NF-κB: Nuclear factor-κB (Münz Ch et al 2009).



infección activa, ni germen, pero los autoanticuerpos o los linfocitos autorreactivos no dejan de producirse, se potencia solo una de las ramas (la autorreactiva) descritas para responder frente a una infección, que se fija, y no cesa, en un circuito continuo sin solución de continuidad. Por ello se ha planteado que determinadas infecciones pueden desencadenar procesos autoinmunes patológicos según tres mecanismos: a) terreno abonado (The fertile field); b) la similitud molecular (molecular mimicry); y c) reclutamiento de células próximas autorreactivas

(Bystander activation) y extensión del reconocimiento de epítomos (epitope spreading).

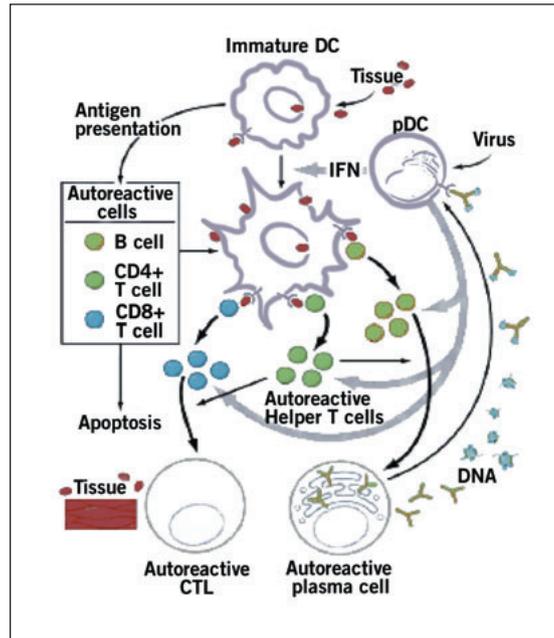
**►A) Hipótesis del terreno abonado por una infección persistente (The fertile field).**

En el modelo de la Encefalitis Alérgica Experimental (EAE), la inmunización con la proteína básica de mielina (BMP) solo induce parálisis en el ratón, cuando se administra junto con el adyuvante completo de Freund (que contiene lisados de bacterias Gram (-) y Micobacterias), lo que indica que el sistema inmune

requiere un fuerte estímulo mediado por antígenos microbianos, en este caso, para romper la tolerancia frente a la proteína básica de mielina y generar linfocitos TH1 específicos de péptidos de BMP, que son capaces de romper la barrera hematoencefálica y, dentro de la sustancia blanca, producir Interferón Gamma, que induce a los macrófagos a destruir la vainas de mielina, generándose fragmentos de la BMP que, procesados y presentados por las moléculas del MHC de clase II de las células de la glía, mantienen la estimulación continua de los linfocitos TH1 patogénicos.

Las infecciones, sobre todo si son persistentes, producen una situación de inflamación crónica que, en individuos genéticamente predispuestos, puede provocar la potenciación de la respuesta autorreactiva que por su intensidad y permanencia desencadena la enfermedad. El estímulo de las células dendríticas por los patrones moleculares asociados a los patógenos (PAMP), a través de los TLR y receptores tipo NOD (PRR: receptores para los patrones moleculares asociados a los patógenos) provoca la traslocación, desde el citoplasma al núcleo, de factores de transcripción como los factores de regulación del interferón (IRF3 y IRF7) y el factor nuclear  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ), que inducen la producción de Interferones del Tipo I (INF $\alpha$  e INF $\beta$ ) y citoquinas proinflamatorias respectivamente [12]. Sí, al mismo tiempo, las células dendríticas estimuladas con gérmenes patógenos presentan antígenos propios

**Figura 5** Inducción de células autorreactivas por la acción del INF tipo I  $\alpha$  sobre las células dendríticas de estirpe mieloide (Banchereau J et al 2006). Si se realiza la presentación de antígenos propios sin previa maduración de las células dendríticas se produce la muerte por apoptosis de las células autorreactivas.



estimulan a linfocitos T autorreactivos que pueden cooperar con linfocitos B para la diferenciación a células plasmáticas productoras de autoanticuerpos (Figura 4).

La producción de INF $\alpha/\beta$  por células dendríticas plasmocitoides durante una infección vírica persistente, en un paciente con predisposición a Lupus Eritematoso Sistémico (LES), induce la maduración de células dendríticas mieloides mediante la expresión de moléculas coestimuladoras. Las células dendríticas mieloides maduras, mediante el procesamiento y presentación de antígenos tisulares propios, activan la proliferación y diferenciación de linfocitos T CD8+ citotóxicos, que reconocen antígenos tisulares y de linfocitos TH2, que cooperan con los linfocitos B para generar células plasmáti-

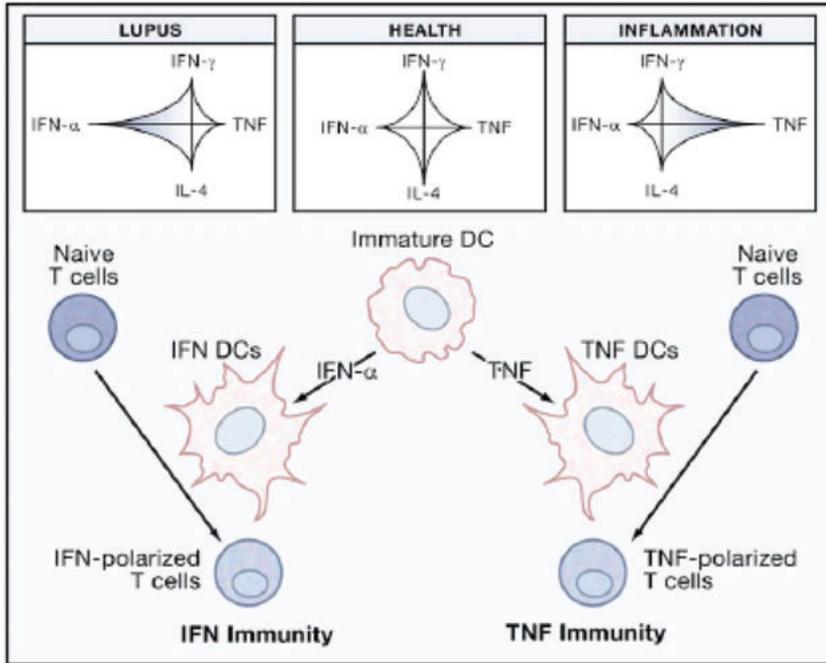
cas productoras de autoanticuerpos y, por tanto producir daño tisular. Los fragmentos de DNA liberados por la muerte celular son captados por los anticuerpos anti-DNA, y el complejo por las células plasmocitoides dendríticas que se activan y producen más cantidad de INF tipo I con lo que se perpetúa el proceso autoagresivo (Figura 5).

El ambiente inflamatorio propicio para el desarrollo de un proceso autoinmune, que puede estar condicionado por una infección viral persistente, depende del equilibrio entre cuatro citoquinas que formarían los cuatro vértices de un rombo: INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ; IL-4 e INF- $\alpha$ . Si aumenta la producción de INF- $\alpha$  hay una tendencia hacia la producción de anticuerpos anti-DNA

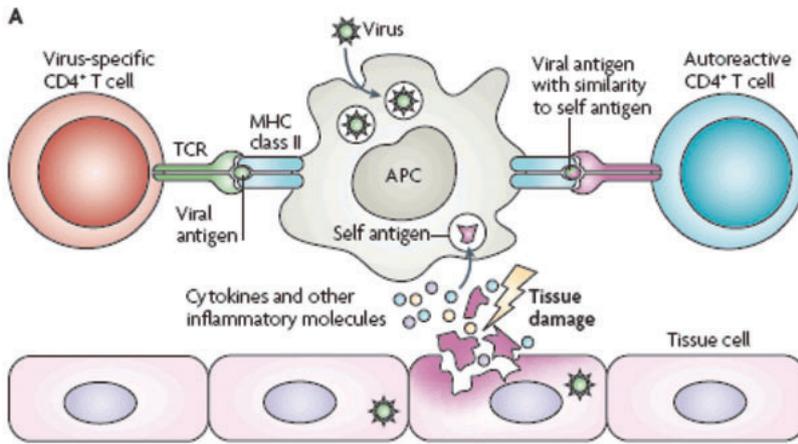
y anti-ENA, porque la maquinaria de procesamiento de las células dendríticas actúa de forma preferente sobre nucleosomas y ribonucleoproteínas, y se facilita la aparición del Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en individuos genéticamente predispuestos. Si predomina la producción de TNF- $\alpha$  el proceso autoinmune se decantaría por una artritis reumatoide, las células dendríticas tendrían preferencia por la presentación de fragmentos Fc de las inmunoglobulinas, induciendo la producción del factor reumatoide [13] (Figura 6).

Otro modelo en el que se pone de manifiesto que un agente infeccioso puede desencadenar un proceso autoinmune, es el desarrollado por Zinkerhagel, premio Nobel por descubrir la restricción de la respuesta de los linfocitos T antivirales

**Figura 6.** Equilibrio y desplazamientos de cuatro citoquinas relacionadas con la autoinmunidad: INF $\gamma$ ; TNF $\alpha$ , IL-4, INF- $\alpha$ . (Banchereau J et al 2006)



**Figura 7.** Reacción cruzada entre un antígeno viral y otro propio por similitud molecular (Münz Ch et al 2009)



mediada por el MHC. En este modelo se generan ratones transgénicos para la nucleoproteína (NP) del virus de la linfocoriomeningitis (LCMV), cuya expresión está regulada por el promotor de la insulina de la rata (RIP), que condiciona la expresión de este antígeno viral sólo en las células Beta de los Islotes de Langerhans pancreáticos. Este antígeno induce tolerancia

periférica, porque es considerado como propio al expresarse durante el desarrollo embrionario del ratón transgénico. Cuando se inyecta la nucleoproteína del LCMV de forma aislada no se produce ningún tipo de reacción, pero si esta proteína se inyecta con el adyuvante completo de Freund, o se inocula el virus LCMV completo, se produce una атаque de

linfocitos T CD8<sup>+</sup> anti-NP (LCMV) que destruye las células beta del páncreas y provoca la aparición de una diabetes [14]. Como en el caso de la encefalitis alérgica experimental (EAE), se requiere un estímulo potente, mediado por antígenos microbianos o virales, para romper la tolerancia y generar la respuesta autoagresiva.

► **B) Similitud molecular (molecular mimicry).**

En este mecanismo existe una similitud molecular entre epítopos de agentes infecciosos y epítopos propios. Los mismos linfocitos T o B, por reacción cruzada, reconocen antígenos bacterianos o virales y, al mismo tiempo, antígenos tisulares del propio organismo. La respuesta frente a los antígenos microbianos se acompaña de otra autoagresiva (Figura 7).

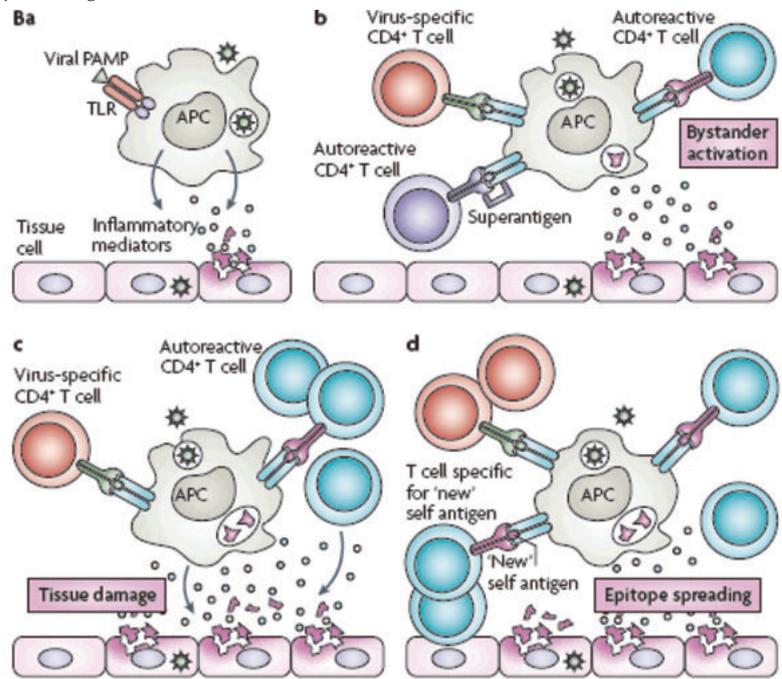
El primer dato de que una infección puede desencadenar la aparición de anticuerpos, con una reacción cruzada entre antígenos microbianos y antígenos propios, surge en el estudio de la Fiebre Reumática. Los anticuerpos que reaccionan con el músculo cardíaco y generan una miocarditis durante una infección por el estreptococo beta hemolítico, también reconocen antígenos del estreptococo. Esto se explica porque entre los dos antígenos existe una similitud molecular a nivel tridimensional, que les permite unirse al mismo tipo de anticuerpo. En este caso se trata de una infección manifiesta con un proceso autoagresivo asociado. En la inmensa mayoría de las enfermedades autoinmunes no se detecta infección manifiesta como origen de la enfermedad.

La esclerosis múltiple es la enfermedad autoagresiva que más se ha es-

tudiado en relación a la detección de similitud molecular entre los antígenos de la mielina, desencadenantes de los síntomas, y diferentes agentes infecciosos. Se conocen cuales son los péptidos antigénicos inmunodominantes de la proteína básica (MBP) y de la proteína proteolípídica (PLP) de la mielina que producen desmielinización por activación y diferenciación de linfocitos TH1 específicos.

Uno de los modelos experimentales de la esclerosis múltiple utiliza un virus encefalotrópico, el virus de la encefalomielitis murina de Theiler, al que se le introduce material genético que codifica para el péptido inmunodominante de PLP que incluye los aminoácidos del 139 al 151 (PLP<sub>139-151</sub>). La inoculación del virus modificado, intracraneal o en sangre periférica, provoca una enfermedad desmielinizante en el ratón (TMEV-IDD: Theiler's murine encephalomyelitis virus-Induced Demyelinating Disease). Esto se debe a que la reacción inflamatoria inducida por el virus de Theiler, que produce una encefalitis, recluta a los linfocitos TH1 específicos del péptido PLP<sub>139-151</sub> que provocan la desmielinización. Es un ejemplo del tercer mecanismo (bystander activation), pero nos sirve de referencia para valorar la similitud molecular del péptido PLP<sub>139-151</sub> con otros detectados en agentes infecciosos, y ver su capacidad patogénica. En el *Haemophilus influenzae* y en el virus de la hepatitis murina se han detectado péptidos similares al PLP<sub>139-151</sub>, con 6 de 13 y 3 de 13 aminoácidos idénticos, respectivamente. Inoculando el virus TMEV modificado para que codifique para estos dos péptidos similares a PLP<sub>139-151</sub>, se consigue

**Figura 8 b.** Activación por reclutamiento de células autorreactivas próximas por la acción de superantígenos (Bystander activation). d) Aparición de nuevos epítomos durante la lesión celular. Extensión de los epítomos. Epitope spreading. (Münz Ch et al 2009)



también producir parálisis por desmielinización [15].

Péptidos derivados de bacterias como *Bacillus subtilis*, *Mycobacterium tuberculosis*, and *Staphylococcus aureus*, que son parecidos al péptido inmunodominante de la proteína básica de mielina MBP<sub>85-99</sub>, desencadenan la enfermedad cuando se inyectan con adyuvante, en ratones transgénicos para el TCR de la clona humana de linfocitos específica de MBP<sub>85-99</sub>, y también para la molécula HLA de clase II (HLA-DRB1\*1501) que presenta el péptido MBP<sub>85-99</sub> [16].

La mononucleosis infecciosa, producida por el virus de Epstein-Barr (EBV), con carga viral muy elevada, se asocia con la aparición de esclerosis múltiple. Los linfocitos CD4+ de estos pacientes, que reconocen un péptido del antígeno nuclear 1 del EBV (EBV-ENA1), reaccionan

también al mismo tiempo con péptidos de la mielina, y son, por tanto, poliespecíficos, pero, además, son polifuncionales, porque tras el estímulo antigénico producen simultáneamente INF- $\gamma$  e IL-2, a diferencia de los linfocitos obtenidos de individuos infectados por EBV, pero sin esclerosis múltiple, que son monoespecíficos (reconocen solo a EBV-ENA1) y monofuncionales (producen solo INF- $\gamma$ ). Los linfocitos poliespecíficos y polifuncionales, detectados en pacientes con esclerosis múltiple, tienen una mayor resistencia a la extenuación clonal o la muerte inducida por activación, por lo que se expanden y tienen una mayor vida media que los monofuncionales, y de esta forma se mantiene el daño tisular sobre la mielina de las fibras nerviosas [17].

Otros modelos de patología viral, que condicionan la aparición de cé-

lulas T y anticuerpos con reacción cruzada frente a antígenos propios, son la queratitis herpética producida por el herpes simple (HSV) [18], y la miocarditis, generada por el virus Coxsackie tipo B (CVB) [19], pero parece ser que las lesiones están provocadas por la acción directa del virus, o por elementos del sistema inmunológico mono-específicos anti-virales, más que por los anticuerpos y linfocitos T poliespecíficos.

► **C) Reclutamiento de células próximas autorreactivas (Bystander activation) y extensión del reconocimiento de epítomos (epitope spreading).**

Durante la respuesta a una infección se pueden estimular células linfocitarias autorreactivas que están cercanas al foco inflamatorio (Bystander activation) (Figura 8b). Este mecanismo, como se ha visto anteriormente, ocurre en el modelo de esclerosis múltiple TMEV-IDD, también en la encefalitis alérgica experimental y en un modelo de diabetes tipo 1 con ratones diabéticos no obesos (NOD Non Obese Diabetic mice). Los antígenos microbianos o virales denominados superantígenos, son capaces de estimular varias familias de cadenas V $\beta$  del TCR, independientemente de su especificidad, porque son capaces de enlazar un área de V $\beta$  con el MHC de clase II, por fuera de la zona de interacción, con el péptido antigénico y condicionar su activación. Se llaman superantígenos porque activan simultáneamente múltiples clonas de linfocitos T y algunas de ellas pueden ser autorreactivas. Los superantígenos derivados de estafilococos, micoplas-

mas o microorganismos de la flora saprofita intestinal, intervienen en la amplificación de la reacción autoagresiva de la encefalitis alérgica experimental (EAE), artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal [20].

En la destrucción de los tejidos producida durante la respuesta frente a un microorganismo se pueden generar nuevos epítomos antigénicos procedentes de los tejidos, que amplían la respuesta inicial. A este mecanismo se le denomina extensión de epítomos (epítome spreading) (Figura 8 d).

**CONCLUSIONES**

Los mecanismos descritos, que inducen, durante una infección viral o bacteriana, una activación de clonas linfoides autorreactivas, pueden ocurrir en individuos normales, y colaboran en el control del daño tisular, la depuración, regeneración y diferenciación de los tejidos. En pacientes genéticamente predispuestos, una infección puede precipitar o amplificar una reacción autorreactiva y contribuir a su fijación, pero hasta ahora no se ha podido atribuir a ningún agente infeccioso el origen de ninguna enfermedad autoagresiva, aunque varios virus han sido implicados en la etiopatogenia de la esclerosis múltiple o de la diabetes. Estas dos enfermedades tienen un perfil epidemiológico que sugiere la posibilidad de un agente infeccioso como causa del proceso, pero no se ha podido demostrar de forma fehaciente, quizás porque el tipo de infección es diferente al que estamos habituados a encontrar, y lo difícil es aislar el virus o microorganismo del tejido afecto, pudiendo ocurrir,

incluso, que se encontrara en otro lugar y desde allí desencadenara la enfermedad. Para poder intentar comprender este apartado de la patología médica hay que recordar la idea de que la enfermedad, sobre todo si es crónica, tiende a un estado de equilibrio a otro nivel que el de salud y que en algunas ocasiones la enfermedad es un mal menor como podría ser la diabetes tipo I insulín dependiente. La reacción contra las células beta de los islotes pancreáticos impide la secreción de insulina, pero pudiera ser que librara al paciente de la aparición de un tumor pancreático, condicionado por un virus oncogénico específico de las células Beta pancreáticas, que se desarrollaría si el sistema inmune no respondiera eliminando totalmente su reservorio. Aunque es difícil de imaginar una respuesta antiviral en un terreno tan peligroso como el páncreas sin que el paciente note nada en absoluto relacionado con la inflamación del páncreas endocrino. La enfermedad se detecta por la falta de insulina y no por la insulinitis cuando la reacción inmunológica ha destruido a todas las células pancreáticas.

Por otro lado, y creo que aquí está la clave para avanzar, siempre se han considerado a estas enfermedades complejas como consecuencia de un ataque indiscriminado del sistema inmunológico que ha perdido el control, bien de forma espontánea o por una infección, quedando el tejido, los órganos y los sistemas como elementos pasivos, sufriendo las consecuencias de su destrucción y eximidos de cualquier responsabilidad, y esto es lo que hay que ir cambiando para establecer una relación bidireccional entre los tejidos, órga-

nos y sistemas y la unidad neuro-endocrino-inmunológica. La cuestión es plantear si la reacción autorreactiva es la causa o la consecuencia del mecanismo responsable de la enfermedad. Por ejemplo, en el LES existe una sensibilidad especial a la luz ultravioleta que induce un aumento de los cuerpos apoptóticos, en la piel, que contienen nucleosomas y ribonucleoproteínas y que saturan el nivel fisiológico de anticuerpos anti-nucleares, lo que provoca la estimulación de nuevas clonas de linfocitos B que dan lugar a células plasmáticas productoras de ANA de mayor afinidad. Si, además, en el paciente se da un defecto en la depuración de inmunocomplejos, estos se depositan dando lugar a la enfermedad. La producción de ANA se debe al aumento de los cuerpos apoptóticos generados por la luz ultravioleta. En la esclerodermia se ha comprobado, recientemente, que los pacientes tienen un defecto en la diferenciación de células endoteliales a partir de células progenitoras de médula ósea, lo que explicaría la sintomatología vascular. La acción de un tóxico podría dañar esa estirpe celular como ocurrió con el aceite de colza. La diabetes tipo I también podría originarse por la acción de algún tóxico sobre las células progenitoras de las células beta de los islotes pancreáticos.

En otras enfermedades autoagresivas o autoinmunes como la artritis reumatoide, la tiroiditis de Hashimoto o el síndrome de Sjögren, cuando se analiza el infiltrado que realmente convierte al órgano afecto en un órgano linfóide secundario, donde se encuentran linfocitos T y folículos linfoides B secundarios con centro germinal que genera in

situ células plasmáticas, es difícil no pensar en que todo lo ha desencadenado un agente infeccioso o que existe un problema importante en las células de ese órgano que está alejado de las barreras frente a los microorganismos establecidas en las mucosas y la piel. Pero este germen infeccioso no se ha detectado aún de forma definitiva.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Bouskra D, Brézillon C, Bérard M, Werts C, Varona R, Boneca IG, Eberl G. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature*. 2008; 456: 507-510.
2. Kraehenbuhl JP, Corbett M. Immunology. Keeping the gut microflora at bay. *Science*. 2004; 303:1624-1625.
3. Abreu MT, Fukata M, Arditi M. TLR signaling in the gut in health and disease. *J Immunol*. 2005; 174:4453-4460.
4. Fukata M, Vamadevan AS, Abreu MT. Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders. *Semin Immunol*. 2009; 21:242-253.
5. Baumgart DC and Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007; 369: 1627-1640.
6. Izcue A, Coombes JL, Powrie F. Regulatory lymphocytes and intestinal inflammation. *Annu Rev Immunol* 2009; 27:313-338.
7. Travis MA, Reizis B, Melton AC, et al. Loss of integrin alpha(v)beta8 on dendritic cells causes autoimmunity and colitis in mice. *Nature*. 2007; 449:361-365.
8. Vahándola A and Sambandam A. From stem cell to cell: one route or many? *Nat. Rev. Immunol*. 2006; 6:117-1126.
9. Björnses P, Halonen M, Palvimo JJ, Kolmer M, et al. Mutations in the AIRE gene: effects on subcellular location and transactivation function of the autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy protein. *Am J Hum Genet*. 2000; 66:378-392.
10. Maloy KJ and Powrie F. Regulatory T cells in the control of immune pathology. *Nat Immunol*. 2001; 2: 816-822.
11. Nemazee D. Receptor editing in lymphocyte development and central tolerance. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6:728-740.
12. Ishii, K. J., Koyama, S., Nakagawa, A., et al. Host innate immune receptors and beyond: making sense of microbial infections. *Cell Host Microbe*. 2008; 3, 352-363.
13. Banchereau J, Pascual V. Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Immunity*. 2006 Sep;25(3):383-92.
14. Ohashi, P. S., S. Oehen, K. Buerki, H. Pircher, et al. Ablation of "tolerance" and induction of diabetes by virus infection in viral antigen transgenic mice. *Cell* 1991; 65:305-317.
15. Croxford, J. L., Ercolini, A. M., Degutes, M. and Miller, S. D. Structural requirements for initiation of cross-reactivity and CNS autoimmunity with a PLP139-151 mimic peptide derived from murine hepatitis virus. *Eur. J. Immunol*. 2006; 36: 2671-2680.
16. Greene, M. T., Ercolini, A. M., Degutes, M. and Miller, S. D. Differential induction of experimental autoimmune encephalomyelitis by myelin basic protein molecular mimics in mice humanized for HLA-DR2 and an MBP(85-99)-specific T cell receptor. *J. Autoimmun*. 2008; 31: 399-407.
17. Lünemann JD, Jelcic I, Roberts S, et al. EBNA1-specific T cells from patients with multiple sclerosis cross react with myelin antigens and co-produce IFN-gamma and IL-2. *J Exp Med*. 2008 4; 205:1763-1773.
18. Deshpande SP, Lee S, Zheng M, et al. Herpes simplex virus-induced keratitis: evaluation of the role of molecular mimicry in lesion pathogenesis. *J Virol*. 2001; 75:3077-3088.
19. Lawson, C. M. Evidence for mimicry by viral antigens in animal models of autoimmune disease including myocarditis. *Cell. Mol. Life Sci*. 2000; 57, 552-560.
20. Dalwadi, H., Wei, B., Kronenberg, M., Sutton, C. L. and Braun, J. The Crohn's disease-associated bacterial protein I2 is a novel enteric T cell superantigen. *Immunity* 2001; 15:149-158.



Ignacio Martín Suárez.

Unidad de enfermedades autoinmunes. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

## Vacunas y Autoinmunidad

### INTRODUCCIÓN

La autoinmunidad es una alteración del sistema inmunológico que se produce como resultado de complejas interacciones entre la predisposición genética y factores ambientales. En la mayoría de los casos, estas alteraciones no se acompañan de manifestaciones clínicas que podamos catalogar de verdaderas enfermedades autoinmunes. Sin embargo, hasta una de cada 20 personas, en los países desarrollados, pueden llegar a tener una de estas enfermedades.

Las infecciones, y la respuesta inmunológica que éstas desencadenan, son consideradas como importantes factores externos relacionados con la aparición de determinadas enfermedades autoinmunes. La vacunación es uno de los métodos más eficaces para la prevención de enfermedades infecciosas, que ha permitido erradicar infecciones letales y ha modificado por completo el mapa mundial de las epidemias. Sin embargo, las vacunas también han sido relacionadas con la aparición de algunas enfermedades autoinmunes. A su vez, los pacientes que presentan estas enfermedades tienen un riesgo de infecciones que es, al menos, el doble del de la población sana, debido tanto a las alteraciones de base de su sistema

inmunológico, como al tratamiento inmunosupresor que en muchos casos reciben, que, por otra parte, ha permitido aumentar su supervivencia y calidad de vida.

Por tanto, podría existir cierta controversia sobre el uso de las vacunas en pacientes con enfermedades autoinmunes. Por un lado, estaría el riesgo de reactivación de la propia enfermedad y, por otro, el beneficio que supondría la prevención, reducción de la morbilidad y la mortalidad de determinadas infecciones.

### INFECCIONES, VACUNAS Y AUTOINMUNIDAD

El sistema inmunológico adaptativo, compartido por los animales vertebrados, posee las características de especificidad y memoria, lo que le permite conferir protección contra la mayoría de las infecciones.

Una infección podría desencadenar una enfermedad autoinmune. Esto es lo que sucede, por ejemplo, en la fiebre reumática, que se desarrolla varias semanas después de una infección estreptocócica. La aparición de una respuesta autoinmune podría suceder en el organismo por dos mecanismos distintos:

a) En el primero, dependiente de antígeno, y a través de

estrategias de imitación molecular, determinantes antigénicos del microorganismo son reconocidos por el huésped como propios. Este mecanismo es especialmente importante en determinadas neuropatías mediadas por anticuerpos, como los casos de Gullain-Barré, en relación con infecciones por *Campylobacter jejuni*. En los casos de imitación molecular con participación de linfocitos T, los autoantígenos están unidos a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad. Este mecanismo ha sido demostrado en modelos murinos de encefalomiелitis, secundarias a infecciones por el virus de hepatitis B.

b) Existe un segundo mecanismo, no antígeno específico, mediante el cual, el daño tisular, provocado por la infección, liberaría autoantígenos secuestrados y se produciría la activación de las células presentadoras de antígenos. Esta vía se ha demostrado, a nivel experimental, con la aparición de diabetes en ratones con infecciones por *Coxsackie B4*. Además, la presión constante sobre el sistema inmunológico, provocada por determinadas infecciones, puede inducir una activación policlonal de linfocitos B y desembocar en la formación de inmunocomplejos que produciría el daño tisular.

Ambas formas de activación de respuestas autoinmunes por un agente infeccioso están controladas por mecanismos homeostáticos. Mediante muerte celular programada se limita la expansión de linfocitos autorreactivos. Sin embargo, esta homeostasis puede obstaculizar la respuesta inmunológica a determinados antígenos reduciéndose la capacidad de defensa contra las infecciones. Además, también podría fracasar, favoreciéndose entonces el desarrollo de diversas enfermedades autoinmunes que aparecerían durante un período que oscila desde días a años después de una infección o la administración de una vacuna. En muchas ocasiones, el primer fenómeno que ocurre es el de la formación de autoanticuerpos que, sólo en un pequeño porcentaje de casos, acaba finalizando con la aparición de la enfermedad.

Desentrañar la relación entre vacunas, infecciones y autoinmunidad no deja de estar sujeto a problemas metodológicos. Se han comunicado numerosos casos de aparición de fenómenos autoinmunes tras la administración de vacunas, entre los que se encuentran el desarrollo de autoanticuerpos, así como determinadas manifestaciones clínicas como artritis, enfermedad desmielinizante o neuropatía periférica. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones, la relación causal ha sido establecida sólo indirectamente, debido a la asociación temporal entre la vacunación, el evento clínico y la posibilidad de esta asociación biológica. Así estableció el CDC de Atlanta la relación entre cua-

dos de artritis y vacunación con la triple vírica (sarampión, rubéola, parotiditis).

Las vacunas de combinaciones de antígenos aportan la ventaja de la comodidad de su administración, pero podrían, en teoría, ser más inductoras de fenómenos de autoinmunidad. La adición de determinados adyuvantes a las vacunas, tales como el esqualeno o el hidróxido de aluminio, son capaces de incrementar la respuesta inmunológica, promoviendo el reclutamiento de células presentadoras de antígeno y mejorando la respuesta adaptativa del sistema inmunológico. Sin embargo, estos adyuvantes se han relacionado con la aparición de determinadas manifestaciones autoinmunes. En experimentación animal se ha podido inducir un lupus eritematoso sistémico (LES) en ratones tras la administración intraperitoneal del adyuvante pristane. La aparición del llamado Síndrome de la Guerra del Golfo, consistente en un cuadro de miofascitis y manifestaciones neurológicas, también se ha relacionado con las diversas vacunas formadas por varios antígenos y adyuvantes que recibieron los soldados en un corto período de tiempo.

A pesar de todos los eventos comunicados relacionados con vacunaciones, no se puede confirmar una relación causal entre la administración de una vacuna en concreto y la aparición de un evento adverso, no pudiendo descartarse la posibilidad de que sean observaciones coincidentes. El desarrollo de amplias bases de datos que permiten realizar estudios que comparan tasas de eventos

entre pacientes vacunados y no vacunados, además de analizar otros factores concomitantes, ayudará a establecer, de manera más precisa, las relaciones causales entre vacunación y autoinmunidad. Un ejemplo de esto lo tenemos en la relación causal, que se estableció firmemente, entre la vacuna de la gripe porcina A/New Jersey 8/76, y el incremento de incidencia de casos de Guillain-Barré, en Estados Unidos, en la campaña 1976-77, que permitió evidenciar un riesgo relativo de este cuadro 7.6 veces superior entre los vacunados, que no se objetivó en siguientes campañas de vacunación. Del mismo modo, la posible relación entre esclerosis múltiple y la vacunación de hepatitis B, que se estableció después de que se comunicaran 35 casos ocurridos en Francia en la década de los 90, no ha sido comprobada posteriormente por dos estudios independientes, en los que, además, no se objetivó recaída de pacientes, ya diagnosticados, y que recibieron esta vacuna.

La evidencia disponible, aportada por varios estudios epidemiológicos, es tranquilizadora y, por lo menos, indica que las vacunas no son una causa importante de enfermedades autoinmunes. Sin embargo, aún existen incertidumbres en cuanto a si una subpoblación susceptible puede tener un riesgo mayor de desarrollar una enfermedad autoinmune sin causar un aumento global de la incidencia de la enfermedad. Las vacunas son esenciales y seguras para la mayoría de los individuos, pero una posible relación entre éstas y las enfermedades autoinmu-

nes no puede descartarse definitivamente y debe ser cuidadosamente explorada durante el desarrollo de nuevas vacunas experimentales, intentando que sean cada vez más seguras a la vez que se identifiquen factores de riesgo, de los pacientes o externos, que permita minimizar el problema de la autoinmunidad.

### VACUNACIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES

En los últimos años se ha avanzado de forma importante en el tratamiento y pronóstico de las diversas enfermedades autoinmunes. Los glucocorticosteroides e inmunosupresores como la azatioprina o el metotrexato, han sido los tratamientos más utilizados en la mayoría de los pacientes, reservándose inmunosupresores más potentes, como la ciclofosfamida o el ácido micofenólico para pacientes con manifestaciones más graves. Además, una nueva línea de tratamientos ha aparecido recientemente. Considerados agentes biológicos tales como los anti CD20 (rituximab), los anti TNF (adalimumab, infliximab o etanercept), entre otros, han supuesto un avance en el control de determinadas manifestaciones clínicas refractarias, a veces graves, de pacientes con enfermedades autoinmunes.

Sin embargo, esta mejoría del pronóstico ha venido acompañada de un incremento de la incidencia de infecciones graves que ha sido estimada en más del doble que la de la población sana. Así se pone de manifiesto en algunos estudios necrópsicos en pacientes

con LES en los que el 58% de los fallecimientos fue debido a un proceso infeccioso. Este aumento de incidencia de infecciones se relaciona con las alteraciones del sistema inmunológico que pueden ser congénitas (deficiencias del sistema del complemento), provocadas por la propia enfermedad (déficit de C3, alteración de la fagocitosis de neutrófilos y macrófagos, déficit de IL-8 o asplenia funcional) y, sobre todo, por el efecto inmunosupresor del tratamiento. Los nuevos agentes biológicos, usados conjuntamente con los fármacos clásicos, amplifican los efectos inmunosupresores, incrementando la toxicidad linfocitaria e inhibiendo la activación de determinadas citoquinas. En algunos estudios se ha constatado el incremento de la incidencia de infecciones en pacientes tratados con anti TNF, tales como la tuberculosis o el aumento de la frecuencia y gravedad de infecciones neumocócicas. Las infecciones comunes son las responsables de la mayoría de los episodios infecciosos en los pacientes con enfermedades autoinmunes. La vacunación es una opción disponible para algunas de estas infecciones abriendo una puerta para su profilaxis. Sin embargo, se han venido planteando cuestiones sobre la seguridad y eficacia en estos pacientes.

La vacuna antigripal se ha mostrado segura en diversos estudios publicados cuando ha sido administrada a pacientes con LES y artritis reumatoide (AR). En los pacientes con LES, la vacuna fue bien tolerada, no provocó ni incremento significativo en el número de brotes ni alteraciones

analíticas y no se produjeron cambios en los índices de SLEDAI cuando se comparó con un grupo control en estudios aleatorizados. Tampoco se ha encontrado un deterioro clínico de los pacientes con AR que recibieron esta vacuna. En cuanto a la eficacia, se ha observado un incremento significativo del título de anticuerpos contra los antígenos administrados en pacientes postvacunados, aunque inferiores a los de la población sana. En pacientes con LES no vacunados previamente, la administración de una segunda dosis a las 4 semanas, incrementa la eficacia de la respuesta serológica. Algunos estudios sobre la influencia de diversos tratamientos inmunosupresores en la seroconversión, muestran una menor respuesta en pacientes que toman una dosis diaria de prednisona superiores a 10 mg o en los que reciben azatioprina. Los tratamientos anti TNF tienen poca influencia en la respuesta a esta vacuna, aunque el rituximab sí la reduce. La eficacia clínica ha sido comunicada en pacientes con lupus, AR y en niños con enfermedades autoinmunes. En todos ellos se ha encontrado una reducción de la tasa de infecciones gripales.

La vacuna antineumocócica también se ha mostrado segura en pacientes con LES y AR. No se han encontrado diferencias en cuanto al número de brotes, cambios de los índices de actividad o analíticos, cuando lo comparamos con los controles no vacunados. Se ha objetivado una menor tasa de respondedores en pacientes con lupus y AR en comparación con población vacunada sana. La res-

puesta serológica a la vacuna, en pacientes que reciben diversos tratamientos inmunosupresores tales como prednisona, azatioprina, ciclosporina o metotrexato, muestra un efecto mínimo o ausente por estos tratamientos. La respuesta en pacientes tratados con fármacos biológicos es variable en diversos estudios, no pareciendo estar disminuida en pacientes que reciben adalimumab o rituximab aunque sí con abatacept. Los títulos de anticuerpos contra antígenos neumocócicos han sido seriados en paciente con LES y en el 50% de los casos descienden hasta títulos no protectores a los 3 años de la vacunación, aunque en la misma proporción que en pacientes sanos, por lo que la controversia sobre este significado y la necesidad o no de revacunación, puede extrapolarse entre ambos grupos de pacientes. No hay estudios que demuestren la eficacia clínica de la vacuna antineumocócica en pacientes con enfermedades autoinmunes tal como se ha demostrado en poblaciones como las de niños y ancianos.

Por tanto, las vacunaciones antigripal y antineumocócica se han mostrado seguras en pacientes con enfermedades autoinmunes con una respuesta serológica efectiva en un porcentaje importante de pacientes y con escasa reducción de ésta por inmunosupresores. Tomando esto en consideración y dada la prevalencia y gravedad potencial de estas infecciones, son vacunas recomendables para estos pacientes aunque se necesitarían estudios de eficacia clínica a largo plazo.

La vacuna contra el virus de la hepatitis B ha sido recomendada por numerosas guías de inmunización. Aunque se ha relacionado con determinadas manifestaciones y reactivación de enfermedades autoinmunes, la incidencia es muy baja en relación al número de pacientes vacunados. En algunos estudios se ha mostrado segura y eficaz en este tipo de pacientes. Un estudio en AR encontró un 68% de tasa de respuesta serológica y sin efectos secundarios. En pacientes con LES, la inmunización de pacientes con enfermedad inactiva, se siguió de buena respuesta serológica, sin observar incremento en los brotes de la enfermedad. Es conocida, sin embargo, la reducción de respuesta a esta vacuna en pacientes inmunodeprimidos por lo que se necesitarán más estudios que nos permitan evaluar la eficacia en pacientes con enfermedades autoinmunes en situación de inmunodepresión. No obstante, los datos de los que se disponen hasta ahora permitirían aconsejar esta vacuna en pacientes de riesgo para la hepatitis B con enfermedades autoinmunes y no gravemente inmunodeprimidos.

Otras vacunas como las de la toxina tetánica o el *Haemophilus B*, se han mostrado también eficaces y sin efectos secundarios en pacientes con enfermedades autoinmunes, por lo que podrían emplearse en éstos según las recomendaciones habituales.

El herpes zóster es considerado como una de las infecciones más frecuentes en pacientes con enfermedades autoinmunes asociada a la inmunodepresión. Sin embar-

go, la vacuna contra la varicela usa virus vivos atenuados y no ha sido aprobada para su uso en pacientes inmunodeprimidos. Esta vacuna se ha mostrado inmunogénica y bien tolerada en pacientes con infección VIH, trasplante renal y de médula ósea que no presentaban inmunodepresión grave. En este sentido se ha apuntado en algunos trabajos y algunas guías, como la de la Sociedad Británica de Reumatología, la no contraindicación de ésta y otras vacunas de virus vivos si el paciente lleva más de 6 meses sin tratamiento inmunosupresor y no se prevé que lo comience de nuevo hasta 4 semanas después de la vacunación (incluida la prednisona a dosis por encima de 20 mg diarios). Se necesitarán nuevos estudios que nos permitan diseñar estrategias de prevención del herpes zóster en pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor a largo plazo.

La vacuna triple vírica, incluida en el calendario vacunal de la infancia, contiene virus vivos atenuados, por lo que se deben tener las mismas consideraciones que con la vacuna de la varicela. Sin embargo, en un estudio retrospectivo de niños con artritis crónica juvenil no se pudo demostrar efectos adversos en los que recibieron esta vacuna, independientemente del tratamiento inmunosupresor. Sí se han descrito casos de infección activa en niños con infección VIH e inmunodepresión grave, y que recibieron la vacuna.

En relación a otras vacunas como la de la fiebre amarilla, además de compartir los riesgos y precauciones de otras vacunas de virus vivos atenuados, existe poca

experiencia y ausencia de recomendaciones sobre su uso en pacientes con enfermedades autoinmunes. Por otra parte, en una serie de 70 pacientes con diversas de estas enfermedades vacunados de fiebre amarilla, ésta se toleró bien independientemente del tratamiento que llevarán los pacientes.

### CONCLUSIONES

Las vacunas son claramente necesarias y seguras para la mayoría de la población. Existe constancia de la aparición de alteraciones medibles que ponen de manifiesto fenómenos de autoinmunidad después de infecciones y de la administración de vacunas. Sin embargo, el sistema inmunológico ha desarrollado mecanismos de seguridad suficientes para que estas alteraciones raramente acaben desencadenando enfermedades autoinmunes. El estudio de la asociación entre vacunas y enfermedades autoinmunes no está exento de dudas metodológicas y éticas sobre algunos de los casos que han sido comunicados y que, en muchos de ellos, no han sido confirmados posteriormente. Debe, por tanto, seguir investigándose en relación a la seguridad de las vacunas y la identificación de factores intrínsecos y extrínsecos al paciente que puedan influir en la aparición de eventos adversos.

En los pacientes con enfermedades autoinmunes, las infecciones son más frecuentes y generalmente más graves en los inmunodeprimidos. Las vacunas pueden prevenir el número y gravedad de estas infecciones. Aunque existen pocos estudios en los que se analicen su eficacia y seguridad en este grupo de pacientes, algunas de ellas,

como la antigripal o la antineumocócica, se muestran seguras y, al menos, moderadamente eficaces, independientemente del uso concomitante de terapia inmunosupresora. Por tanto, éstas son vacunas con un perfil beneficio/riesgo favorable y recomendables en estos pacientes. Aunque no existen recomendaciones generales sobre su uso en enfermedades autoinmunes, las vacunas de la hepatitis B, tétanos y *Haemophilus B*, parecen también seguras, eficaces y potencialmente útiles. Se necesitará más información en relación a la recomendación de uso de vacunas de virus vivos como la de la varicela en este tipo de pacientes.



### BIBLIOGRAFÍA

1. Agmon-Levin N, Paz Z, Israeli E, Schoenfeld Y. Vaccines and autoimmunity. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2009;5:648-652
2. Wraith DC, et al. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence?. *Lancet.* 2003;362:1659-66
3. Albert L, et al. Molecular mimicry and autoimmunity. *N Engl. J. Med.* 1999;341:2068-74
4. Chen RT, et al. Epidemiology of autoimmune reactions induced by vaccination. *J Autoimmun* 2001;16:309-18
5. Gavin A, et al. Adjuvant-enhanced antibody responses in the absence of toll-like receptors signaling. *Science* 2006;314:1936-38
6. Asa PB, et al. Antibodies to squalene in Gulf War Syndrome. *Exp. Mol. Pathol.* 2000;68:55-64
7. Fabrizio C, et al. Vaccination and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2008;8:124-8
8. Gluck T et al. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin. Infect. Dis* 2008;46:1459-65
9. Mosca M, et al. European League Against Rheumatism recommendation

- for monitoring patients with lupus erythematosus in clinical practice and observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010;21:published online
10. Millet A, et al. Systemic lupus erythematosus and vaccination. *Eur J Intern Med* 2009;20: 236 - 41
  11. Abu-Shakra M, et al. Influenza virus vaccinations of patients with SLE. Effects on the disease activity. *J Rheumatol* 2000;27:1681-5
  12. Del Porto F, et al. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: safety and immunogenicity. *Vaccine* 2006;24:3217-23
  13. Brezinscheka HP, et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis with antitumor necrosis factor therapy and methotrexate. *Curr Opin Rheumatol* 2008, 20:295-299
  14. Elkayam O, et al. Safety and efficacy of vaccination against streptococcus pneumonia in patients with rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2007;6:312-4
  15. Holvast A, et al. Effect of a second, booster, influenza vaccination on antibody responses in quiescent systemic lupus erythematosus: an open prospective, controlled study. *Rheumatology* 2009;48:1294-99
  16. Mota LMH et al. Vaccination against yellow fever among patients on immunosuppressors with diagnoses of rheumatic diseases. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* . 2009, vol.42, n.1, pp. 23-27
  17. Confraveux C, et al. Vaccinations and the risk of relapse of multiple sclerosis. *Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. N Engl J Med* 2001;344:319-26
  18. Elkayam O, et al. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:623-5
  19. Hocine MN, et al. Hepatitis B vaccination and first central nervous system events: reanalysis of a case-control study using the self controlled case series method. *Vaccine* 2007;25:5938-43
  20. BSR. National guidelines for the monitoring of second line drugs. London: British Society for Rheumatology; 2000.



María Teresa Camps García

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

## Manifestaciones reumáticas y/o autoinmunes asociadas a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

### INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) fue reconocido por vez primera en Estados Unidos en 1981, demostrándose, tres años más tarde, que el agente causal era el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), un retrovirus de la familia Lentivirus, con alta capacidad de replicación, de mutación y de evadir el sistema inmune (SI) del huésped; todas estas características influyeron para que el VIH fuera responsable de una pandemia, durante la década de los años 80. En la actualidad, se calcula que aproximadamente 36 millones de personas han sido infectadas por el VIH y que 22 millones de ellas han fallecido. La vía de transmisión más frecuente sigue siendo la sexual, la heterosexual más que la homosexual. Clínicamente se caracteriza por una amplia variación de manifestaciones, desde asintomático hasta el SIDA, con el desarrollo de infecciones oportunistas y neoplasias (sarcoma de Kaposi y linfomas); pero también se han descrito otras muchas manifestaciones asociadas a esta peculiar infección, entre las que se encuentran las manifestaciones autoinmunes<sup>[1]</sup>.

Desde 1996 se dispone de un Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA), consistente en una combinación de 3 agentes activos frente al virus, que ha cambiado la historia natural de la enfermedad, con disminución de las infecciones oportunistas y la mortalidad de los pacientes<sup>[2]</sup>, así como del resto de manifestaciones asociadas al VIH. En este artículo se van a revisar las manifestaciones autoinmunes asociadas al VIH y lo que ha supuesto la terapia TARGA para las mismas<sup>[3]</sup>.

El retrovirus puede inducir autoinmunidad por varios mecanismos, el más descrito es el mimetismo molecular<sup>[1]</sup>, en relación con la similitud observada entre las proteínas del virus (gp 120) y las del huésped. Otros mecanismos propuestos serían la invasión directa por el virus y activación policlonal de las células B, así como factores genéticos y ambientales.

Las manifestaciones autoinmunes pueden aparecer en cualquier momento de la evolución de la infección VIH, pero lo hacen fundamentalmente cuando el SI está indemne, en los estadios I y IV, cuando los linfocitos CD4+ son normales, bien por estar en un estadio

precoz (I) o por recuperación de los mismos tras la terapia TARGA (IV)<sup>[4]</sup>. Antes de aplicar esta terapia, las manifestaciones autoinmunes se presentaban entre el 11% y el 72% de los pacientes con infección VIH; después de su aplicación, han disminuido, aunque han aparecido otras nuevas. Se pueden clasificar en: a) asociadas a la infección VIH; b) exclusivas de la infección VIH; c) atenuadas por la infección VIH; y d) asociadas a la terapia TARGA.

### ENFERMEDADES REUMÁTICAS ASOCIADAS A LA INFECCIÓN VIH

#### ► Síndrome de Reiter (SR)/artritis reactiva

En 1987 se describieron los primeros casos de SR en pacientes con VIH y desde entonces se ha convertido en la principal manifestación reumática asociada al virus (1-10%). La clínica es similar a la de los VIH negativos, aunque con ciertas peculiaridades. Su curso es más grave, progresivo y de tratamiento más dificultoso. Se manifiesta como una oligoartritis asimétrica de las articulaciones de miembros inferiores e interfalángicas de las manos y pies, con o sin onicodistrofia. Generalmente se acompaña de entesitis y de contrac-

tura articular importantes. Las manifestaciones mucocutáneas son muy comunes (más del 50%) y pueden dominar el cuadro clínico; las más frecuentes son la queratodermia blenorragica, la balanitis circinada, úlceras orales y un exantema que puede ser difícil de distinguir de la psoriasis [5]. Al igual que en VIH negativos, se asocia a HLA B27 en el 70-90% de los pacientes de raza blanca y tiene el mismo tratamiento.

► **Artritis psoriásica (Apso)** [1].

La prevalencia en pacientes VIH es alta (25%-50%). El 5-8% de los pacientes VIH negativos con psoriasis pueden desarrollar artritis en algún momento de su enfermedad, mientras que los VIH positivos pueden desarrollarla hasta en un 32%. Ocurre generalmente en el último estadio de la enfermedad. En los negros zambianos, la Apso se asocia casi en el 100% con la infección VIH. Las manifestaciones clínicas son similares a los no VIH. Generalmente es una artritis poliarticular y asimétrica que a menudo afecta a las articulaciones de los pies, las sacroiliacas y la columna. La psoriasis preexistente puede exacerbarse, con tendencia a progresar junto a la caída de los CD4 y su presencia, es indicador de mal pronóstico, con evolución rápida a SIDA y al desarrollo de infecciones oportunistas [6].

► **Espondiloartropatía indiferenciada** [1]

Es frecuente en los pacientes VIH. En Zambia la prevalencia es de 180 por 105 habitantes, mientras que en la población general es de 15 por 10<sup>5</sup>. En áreas donde la infección por el VIH se ha convertido en epidemia, la espondiloartropatía es la artritis predominante, independientemente de la frecuencia del HLA B27. Apro-

ximadamente en el 60% de los casos ocurre en los estadios precoces de la infección VIH.

► **Miopatías asociadas al VIH**

El compromiso muscular en pacientes VIH va desde mialgias no complicadas (fibromialgia y elevación asintomática de la CPK), hasta una forma grave e incapacitante (Tabla 1).

La forma grave se presenta como una miopatía similar a la polimiositis idiopática (PMI). Puede ser la primera manifestación de la infección o aparecer meses o años después. Cursa con mialgias y debilidad muscular proximal y simétrica, fundamentalmente de los miembros inferiores, aunque también puede afectar a los músculos faciales y a los flexores del cuello. Al igual que en la PMI, la asociada al VIH puede presentarse con elevación de CPK y patrón miopático en el EMG. En la biopsia muscular se observa un infiltrado inflamatorio intersticial, con predominio de CD8, macrófagos y células gigantes multinucleadas, con áreas de necro-

sis y fibrosis muscular. En ocasiones aparecen cuerpos de nemalina, sin infiltrado inflamatorio; la presencia de estos cuerpos sugiere la infección por VIH. La patogénesis de la miopatía asociada al VIH no ha sido totalmente aclarada. Es posible que el daño muscular sea causado por invasión directa de la célula muscular por el virus, o se deba a mecanismos inmunomediados por células, o ambos. También se han descrito casos de dermatomiositis.

► **Vasculitis sistémicas (VS) asociadas a la infección VIH** [7]

La asociación entre las VS y las enfermedades infecciosas es un fenómeno muy descrito, por ello no sorprende esta asociación con la infección por el VIH. Se han descrito diferentes tipos de VS en el seno de la infección VIH. Una de ellas es la inducida por los virus de la hepatitis B y C pero la más asociada al VIH es la PAN. Los hallazgos clínicos son similares a las VS descritas en pacientes no VIH. Se han revisado casos de

**Tabla 1.** Diagnóstico diferencial de las principales miopatías que pueden aparecer asociadas al VIH (M, 2004)

ENTIDAD	MIOPATIA POR VIH	MIOPATIA POR ZIDOVUDINA	MIOPATIA POR TOXOPLASMA
Síntomas	Mialgias, debilidad proximal simétrica	Mialgias, debilidad proximal simétrica	Perdida Muscular difusa
Enzimas Musculares	Marcada elevación (hasta 10 veces)	Marcada elevación (hasta 10 veces)	Generalmente aumentadas
Electromiografía	Cambios miopáticos	Cambios miopáticos leves o normal	Similar a la Polimiositis
Biopsia Muscular	Infiltrado por C Mononucleares Cuerpos de nemalina	Miopatía Mitocondrial	Necrosis, inflamación, contenido quístico intracelular de T Gondi.
Tratamiento	Dosis altas de esteroides	Suspender la zidovudina	Pirimetamina + sulfasadiazina

arteritis de la temporal, poliangiitis microscópica, síndrome de Churg-Strauss y púrpura de Schönlein-Henoch. Como manifestación neurológica de las vasculitis, estos pacientes pueden presentar una polineuropatía sensitiva distal muy dolorosa. Otro tipo de vasculitis descrita es la angiitis del SNC (granulomatosa o no granulomatosa). A veces el diagnóstico diferencial entre esta entidad y la asociada a infecciones oportunistas es difícil.

La patogénesis de las VS asociadas a VIH es incierta, pero se sugiere el mecanismo inmune. El VIH puede jugar un papel en la patofisiología de las lesiones vasculares necrotizantes similar a otros virus, como el de la hepatitis B.

### MANIFESTACIONES REUMÁTICAS Y/O AUTOINMUNES EXCLUSIVAS DE LA INFECCIÓN VIH

#### ► Artralgia asociada a la infección VIH [1]

Las artralgias son las manifestaciones articulares más frecuentes en los pacientes infectados por el VIH, ocurren entre el 2-45% y en cualquier estadio. Suelen ser oligo o poliarticulares, de intensidad media o moderada y afectan fundamentalmente a las rodillas, hombros y codos; se resuelven espontáneamente en una a cuatro semanas, sin recidivar ni dejar secuelas. Se ha descrito un síndrome doloroso autolimitado de etiología desconocida [8], que dura entre 2 y 24 horas y que aparece hasta en un 10% de los pacientes (fundamentalmente en el último estadio). Es un dolor intenso que comienza de forma súbita y afecta a las grandes articulaciones, con gran impotencia funcional y sin evidencia de si-

**Tabla 2.** Diagnóstico diferencial de la artritis asociada al HIV frente al síndrome de Reiter

CARACTERÍSTICA	ARTRITIS ASOCIADA AL VIH	SÍNDROME DE REITER ASOCIADO AL VIH
Compromiso Articular	Oligoartritis Asimétrica	Oligoartritis Asimétrica
Compromiso Mucocutáneo	Ausente	Presente
Entesopatía	Ausente	frecuente
Células en L Sinovial	500-2000 /mL	2000-10000/mL
Cultivo del L Sinovial	Negativo	Negativo
Microorganismos en la Membrana Sinovial	¿VIH?	Clamidea
HLAB27	Ausente	70-90% (en blancos)

novitis. La respuesta a AINES es mala, requiriendo analgésicos narcóticos.

#### ► Artritis asociada a la infección VIH [5]

La prevalencia de artritis seronegativas en pacientes VIH es alta, alrededor del 35%. Son mono u oligoartritis (rodillas y tobillos), que comienzan de forma subaguda, asociadas a dolor intenso, con gran impotencia funcional, no erosivas y con tendencia a autolimitarse (duración de unas ocho semanas). A pesar de la intensidad del dolor y de la presencia de signos inflamatorios, el líquido sinovial tiene un componente inflamatorio moderado o ausente. El HLA B27, el FR y los ANA son negativos. A veces es necesario establecer diagnóstico diferencial con el SR (tabla 2).

#### ► Síndrome de linfocitosis con infiltración difusa (DILS)

El DILS (*Diffuse Infiltrative Lymphocytosis Síndrome*), se describió a mediados de los 80 en pacientes VIH; es un síndrome parecido al Síndrome de Sjögren (SS). Tiene una prevalencia del 3-8% y afecta más a los afroamericanos. El tiempo medio

entre el diagnóstico de la infección VIH y la aparición del síndrome es de unos 3,4 años.

Se caracteriza por inflamación no dolorosa de las glándulas salivares acompañada de linfocitosis periférica CD8 y síntomas de sequedad (60%). Al igual que en el SS primario, también se han descrito manifestaciones extraglandulares [(neumonitis intersticial linfocítica: NIL), parálisis del VII par, meningitis linfocitaria, linfomas]. Todas ellas han disminuido con la terapia TARGA. Los ANA, FR, anti-Ro y anti-La son negativos en el DILS a diferencia del SS.

Los pacientes con DILS parecen tener mejor pronóstico, mayor supervivencia y menos proporción de infecciones oportunistas que los pacientes sin el síndrome [9]. La mayoría de los síntomas no requieren tratamiento específico. Se utilizan los esteroides u otros inmunosupresores en pacientes con afectación glandular importante o con infiltración linfocítica progresiva [10].

#### ► Trombopenia inmune [4]

La púrpura trombopénica inmune (PTI) ocurre en casi el 40% de los pacientes infectados por VIH. Mejoran

tras el tratamiento antirretroviral. Cuando el número de plaquetas desciende por debajo de 30.000 es recomendable asociar esteroides y/o inmunoglobulinas.

#### ► Autoanticuerpos y VIH [11]

La asociación de fenómenos autoinmunes, como la hipergamaglobulinemia policlonal (45%), complejos inmunes circulantes, ANA (30%), FR (17%), anticuerpos antiplaquetarios, ANCA y anticuerpos anticardiolipina (hasta en el 95%) está muy descrita en la infección VIH. Son expresión de la activación policlonal de los linfocitos B y la mayoría de las veces no se asocian a clínica sistémica, ni trombótica.

#### ENFERMEDADES AUTOINMUNES ATENUADAS POR LA INFECCIÓN VIH

Muchas de las enfermedades autoinmunes mejoran o entran en remisión cuando la deficiencia inmune se desarrolla en el contexto de la infección VIH. Esto sucede con la Artritis Reumatoide (AR) y Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

La AR puede coexistir con la infección VIH y parece que remite en la fase de descenso de los CD4, explicable por el importante papel de estas células en las reacciones inflamatorias de la enfermedad. Por el contrario, hay casos descritos de progresión de la enfermedad tanto clínica como radiológicamente, a pesar de la inmunosupresión.

La coexistencia de LES e infección VIH es rara pero posible. Tanto la infección por VIH como el LES son enfermedades multisistémicas, que tienen hallazgos clínicos y analíticos similares, por lo que una puede ser diagnóstico diferencial de la otra y viceversa. Ambas, a lo largo

de su curso clínico, pueden presentar fiebre, astenia, pérdida de peso, manifestaciones neurológicas, hematológicas, musculoesqueléticas, renales e inmunológicas que hacen difícil el diagnóstico diferencial y por tanto el tratamiento. En pacientes VIH se han descrito casos de nefropatía con proteinuria en rango nefrótico, observándose en la biopsia renal datos de una mesangiopatía similar al LES [12].

Lo frecuente es que el LES se manifieste en los estadios I cuando los CD4 son normales, quede atenuada en los estadios II y III (descenso de los CD4), y reaparezca en el estadio IV, tras la recuperación de los CD4 con la terapia TARGA.

#### MANIFESTACIONES ASOCIADAS A LA TERAPIA VIH

La **miopatía por zidovudina** (ZDV) [13] se caracteriza por mialgias de comienzo lento, debilidad muscular proximal y elevación de enzimas musculares tras unos meses de tratamiento con ZDV. En la biopsia muscular, lo más frecuente es encontrar inclusiones paracristalinas en las mitocondrias; este hallazgo puede ser útil para distinguirla de la miopatía asociada al VIH. Es dependiente de la dosis y responde al suspender el tratamiento. Los AINES son útiles para tratar las mialgias.

La **lipomatosis** parotidea y la **rabdomiolisis**, se han descrito asociada al tratamiento con los inhibidores de la proteasa; la rabdomiolisis particularmente cuando se asocia al tratamiento con estatinas. Las **vasculitis cutáneas** se han descrito asociadas a ZDV y didanosina. La **hiperuricemia** y **gota** con retronavir. La **osteonecrosis** se ha descrito recientemente como complicación del

tratamiento antirretroviral. El mecanismo que se postula es la dislipemia asociada al tratamiento, o a los aCL. La localización más frecuente es la cadera y suele ser bilateral. La **osteomalacia** se ha descrito como complicación de la nefrotoxicidad por Tenofovir. Debemos sospecharla ante la presencia de hipofosfatemia y fosfatasa alcalina elevada. Los síntomas mejoran cuando se suspende el tenofovir y se comienza tratamiento con fosfatos.

#### MANIFESTACIONES REUMÁTICAS DE LA INFECCIÓN VIH ASOCIADAS A LA TERAPIA TARGA: SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNOLÓGICA (SRI)

La terapia TARGA ha cambiado la historia natural de la enfermedad, como lo demuestra la importante disminución de infecciones oportunistas y de la mortalidad de los pacientes. Ello es debido a que se consigue la recuperación del sistema inmune al lograr suprimir la replicación viral. Como consecuencia de ello, en algunos pacientes se produce una reaparición exagerada de la inmunidad dando lugar al SIR [14]. Se define como un "deterioro paradójico" de la situación clínica del paciente, que ocurre semanas o meses después de la administración del TARGA. El perfil del paciente que va a desarrollar este síndrome es el de un paciente que estaba muy inmunodeprimido (CD4 <50) antes del TARGA y que muestra muy buena respuesta al mismo, con aumento de los CD4 y disminución en la replicación viral. Clínicamente los pacientes pueden manifestarse, bien con empeoramiento de infecciones oportunistas previamente silentes o que ya estaban estabilizadas; o bien con exacerbación de una enfermedad autoinmune que es-

taba silente. Se han descrito casos de LES, AR, polimiositis, Still, sarcoidosis y tiroiditis autoinmune. La mayoría de estas enfermedades autoinmunes surgen de "novo" durante el SRI, pero en el 20% de los casos, son enfermedades autoinmunes que ya existían y permanecían silentes durante la fase de inmunodepresión. El SRI autoinmune suele aparecer a los 9 meses del tratamiento TARGA. Tiene buen pronóstico y en la mayoría de los casos se resuelve espontáneamente, pudiendo seguir el paciente con su terapia para el VIH. Si los síntomas afectan al SNC o algún órgano vital, se recomienda suspender el TARGA y comenzar con esteroides.

#### TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES REUMÁTICAS Y AUTOINMUNES ASOCIADAS CON INFECCIÓN VIH

El tratamiento de todas las manifestaciones descritas es similar a los pacientes no VIH. La indometacina y la hidroxyclocloroquina, mejoran los síntomas inflamatorios y, además, disminuyen la replicación viral (demostrado in vitro [15,16]). La sulfasalazina ha sido utilizada en casos de espondiloartropatías que no responden a AINES. La hidroxyclocloroquina (HCCQ) se ha mostrado muy efectiva en las artropatías asociadas al VIH y además tiene actividad antirretroviral. El metotrexate inicialmente se contraindicó en pacientes VIH por su efecto inmunosupresor, pero actualmente está indicado su uso siempre que se haga monitorización de los CD4 y de la carga viral, al igual que el resto de inmunosupresores. Cuando los CD4 caen por debajo de 200 y aumenta el número de copias del virus, las guías recomiendan suspender el tratamiento inmunosupresor.

Las espondiloartropatías no res-

pondedoras al tratamiento convencional pueden requerir anti-TNF $\alpha$ . Se ha demostrado que en los pacientes VIH, el TNF $\alpha$  está aumentado, indicando que los anti-TNF biológicos pueden ser beneficiosos en el curso de la infección VIH. Buena respuesta, sin efectos secundarios graves, se han descrito en casos de Reiter, espondiloartropatías y artritis psoriásica [17,18]. En algunos pacientes, sin embargo, se han tenido que suspender, a pesar de la eficacia, por la aparición de infecciones recurrentes. En una serie reciente de 8 pacientes VIH tratados con infliximab, etanercept o adalimumab, no hubo deterioro de la infección durante el periodo de seguimiento (28 meses). Los anti-TNF también pueden usarse en el seno de la coinfección VB y VC [19].



#### BIBLIOGRAFÍA

1. Medina F, Moreno J. Rheumatic Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Infect Dis Clin N Am* 2006;20:891-912.
2. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med* 2001; 135(1):17-26.
3. Calíbrese LH, Kirchner E and Shrestha R. Rheumatic Complications of Human Immunodeficiency Virus Infection in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy: Emergence of N new Syndrome of Immune Reconstitution and Changing Patterns of Disease. *Sem Arthritis Rheum* 2005; 35:166-174.
4. Zandman G and Shoenfeld Y. HIV and autoimmunity. *Autoimmunity Rev* 2002; 1:329-337.
5. Berman A, Espinoza LR, Diaz JD et al. Rheumatic manifestations immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1988; 85:59-64.
6. Mallon E. retrovirus and psoriasis. *Curr Opin Infections Dis* 2000; 13:103-107.
7. Reveille J. En: Kelly, *Textbook of Rheumatology: Rheumatic Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection*. 5ª ed, Philadelphia: Saunders; 2001.
8. Rynes RI. Painful rheumatic syndromes associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Rheum Dis Clin N Am* 1991; 17:13.
9. Itescu S, Mathur-Wagh U, Skovron ML, Brancato LJ, Marmor M, Zeleniuch-Jacquotte A et al. HLAB35 is associated with accelerated progression to AIDS; 1992; 5:37-45.
10. Basu D, Williams FM, Ahn CW, Reveille JD. Changing spectrum of the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Arthritis Rheum* 2006; 31:374-379.
11. Muller S, Richalet P, Laurent-Crawford A et al. Autoantibodies typical of nonorgan-specific autoimmune diseases in HIV seropositive patients. *AIDS* 1992; 87:24-30.
12. Reveille JD. The Changing spectrum of rheumatic disease in human immunodeficiency virus infection. *Sem Arthritis Rheum* 2001; 30:147-166.
13. Masanes F, barrientos A, Cebrian M et al. Clinical, histological and molecular reversibility of ZDV myopathy. *J Neuro Sci* 1998; 159:226-228.
14. Shelburne SA, Hamill RJ, Rodríguez-Barradas et al; Immune Reconstitution Inflammatory Síndrome. *Medicine* 2002; 81:213-27.
15. Bourinbaier AS, Lee-Huang S. The nonsteroidal anti-inflammatory drug, indomethacin, as an inhibitor of HIV replication. *FEBS Lett* 1995;360:85-88.
16. Chiang G, Sassaroli M, Louis M et al. Inhibition of HIV-1 replication by hydroxyclocloroquine: mechanism of action and comparison with zidovudine. *Clin Ther* 1996; 18:1080-1092.
17. Gaylis N. Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 2003; 30:407-11.
18. Linardaki G, Katsarou O, Loannidor P, Karafoulidou A, Boki K. Effective atanercept treatment for psoriatic arthritis complicating concomitant human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 2007;34:1353-5.
19. Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumor necrosis factor (anti TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(Suppl 2):18-24.



Cándido Díaz-Lagares, Soledad Retamozo, Pilar Brito-Zerón, Manuel Ramos-Casals.

Laboratorio de Enfermedades Autoinmunes Josep Font, IDIBAPS, Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic, Barcelona.

## Crioglobulinemia asociada a infección crónica por el virus de la Hepatitis C: manejo terapéutico

### INTRODUCCIÓN

Se denomina crioprecipitación a la precipitación de proteínas sanguíneas con una temperatura inferior a 37°C. Podemos catalogar dos tipos de crioprecipitados: las crioglobulinas, que son el precipitado proteico procedente del suero; y el criofibrinógeno que procede de la precipitación plasmática. Así, las crioglobulinas son inmunoglobulinas que precipitan de manera reversible a temperaturas inferiores a 37°C, y su presencia en la sangre se asocia a fenómenos de hiperviscosidad sanguínea, vasculitis y a la formación de inmunocomplejos. La presencia de crioglobulinas en el suero (crioglobulinemia) no siempre se relaciona con la presencia de sintomatología, y por ello, se emplea el término “síndrome crioglobulinémico” cuando los pacientes con crioglobulinemia presentan manifestaciones clínicas.

### CLASIFICACIÓN

En 1974 Brouet y cols. (1) establecieron una clasificación de las crioglobulinemias, que actualmente sigue utilizándose, basada en el tipo de inmunoglobulina

que constituye el crioprecipitado: tipo I (IgG o IgM monoclonal sin actividad factor reumatoide - FR-), tipo II (IgG policlonal e IgM monoclonal con actividad FR) y tipo III (IgG policlonal e IgM policlonal con actividad FR) [1]. La actividad FR es una característica que poseen algunas inmunoglobulinas, generalmente de tipo IgM, que están dirigidas contra la fracción Fc de inmunoglobulinas autólogas. Las crioglobulinemias de tipos II y III, al estar formadas por dos clases diferentes de inmunoglobulinas, se engloban bajo el término común de crioglobulinemia mixta (CM) (Tabla 1). La mayor parte de las CM se asocian a diversos procesos como infecciones (VEB, VIH, CMV, Leishmania, Treponema), enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) o procesos hematológicos (Tabla 2); manteniendo bajo el epígrafe de CM esencial a aquellos pacientes sin etiología asociada. Existe una fuerte asociación entre la CM y la infección por el VHC; lo que ha obligado, en al menos 3/4 partes de los pacientes con CM, a suprimir el término “esencial”. Así, se sabe que la CM está presente en aproxima-

damente la mitad de los casos de hepatopatía por VHC, y se ha demostrado la presencia de anticuerpos anti-VHC en más del 80% de los casos de CM [2]; aunque la vasculitis crioglobulinémica se presenta en menos del 5% de los pacientes infectados por el VHC [3].

### EPIDEMIOLOGÍA

La edad media de aparición del cuadro clínico es muy variable, existiendo descritos en casi todas las décadas de la vida, aunque la mayor prevalencia suele ser entre la 4ª y 5ª, con una relación mujer/hombre de 3 a 1 [4] (algunas series 3/2). La prevalencia estimada de la CME es de 1/10<sup>5</sup> habitantes, aunque seguramente está infraestimada, ya que muchas personas sanas presentan crioglobulinas. Gorevic et al [5] en una de las más importantes cohortes, evidenciaron 126 casos de pacientes desde 1960 a 1978 en Nueva York. La duración de la enfermedad es variable, dependiendo de los órganos implicados, la etiología del cuadro y las características del propio paciente; no obstante la mayoría de las series refieren una media de 10-11 años.

**TABLA 1.** Principales características diferenciales entre la crioglobulinemia de tipo I y las crioglobulinemias mixtas.

	Tipo I	Tipos II y III (CM)
COMPOSICIÓN Ig	Única (IgG o IgM)	Mixta (IgG + IgM)
PRINCIPAL ETIOLOGÍA	Neoplasia hematológica	Infección VHC
MECANISMO ETIOPATOGÉNICO	Hiperviscosidad Depósito agregados Ig	Depósito IC y complemento
HISTOLOGÍA	Inespecífica	Específica - vasculitis leucocitoclástica (piel) - glomerulonefritis (riñón)
CLÍNICA	Piel SNC	Piel Articulaciones Riñón SNP SNC Hígado Pulmón
DETECCIÓN EN SUERO	Grandes cantidades (1-5 gr/dL)	Pequeñas cantidades (0,5-0,05 gr/dL)
ACTIVIDAD FR	No	Sí

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque el 60-90% de los pacientes con infección crónica por el VHC presentan crioglobulinas séricas, sólo una pequeña proporción desarrollará una vasculitis

sintomática [6]. Se desconocen las circunstancias que predisponen a los pacientes con infección por el VHC a desarrollar CM (clínicamente sintomática o no). Numerosos estudios no han conse-

guido demostrar el papel de los factores virales, como el genotipo y la carga viral [7,8,9], o factores inmunológicos, como subclases de inmunoglobulinas o linfocitos [10,11]. Se ha encontrado una aso-

ciación de ciertos factores del huésped (sexo femenino y edad), con la producción de crioglobulinas [8,12] Así, se ha demostrado que los pacientes con crioglobulinas, particularmente aquellos con vasculitis crioglobulinémica asociada al VHC, presentan mayor edad y el porcentaje de mujeres es mayor en comparación con aquellos sin crioglobulinas o con CM asintomática [12].

Las principales manifestaciones clínicas (Tabla 3) pueden agruparse en manifestaciones generales (fiebre, astenia, artralgias y mialgias) y vasculíticas, entre las que destacan, como más frecuentes, la púrpura cutánea (Figura 1), la neuropatía y la glomerulonefritis; de forma menos frecuente, la vasculitis crioglobulinémica puede afectar al pulmón (Figura 2), al tubo digestivo o al sistema nervioso central.

### EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Aunque la morbimortalidad del cuadro depende en gran medida de los procesos concomitantes (linfomas, hepatitis), la mayoría de estudios reconocen la afectación renal como determinante en el pronóstico de estos pacientes. Así, la morbilidad atribuible directamente a la CM podría ser, por afectación directa, principalmente renal y el daño (trombótico) arterial, o consecuencia de la afectación sintomática crónica durante los años de evolución de la CM.

Las tasas de supervivencias en pacientes con afectación renal varían desde más del 60% a los 5 años hasta el 30% a los 7 años, en las diferentes series. Son pocos

**TABLA 2.** Enfermedades asociadas a la crioglobulinemia mixta.

<p><b>a) INFECCIONES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Víricas (hepatitis C, hepatitis B, hepatitis A, virus de Epstein-Barr, CMV, adenovirus).</li> <li>- Bacterianas (glomerulonefritis postestreptocócica, lepra lepromatosa, sífilis, brucelosis, micoplasma, endocarditis bacteriana subaguda, tuberculosis, linfogranuloma venéreo, post-bypass intestinal).</li> <li>- Fúngicas (coccidioidomicosis).</li> <li>- Parasitarias (esquistosomiasis, equinococosis, toxoplasmosis, paludismo, kala-azar).</li> </ul>
<p><b>b) ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lupus eritematoso sistémico</li> <li>- Artritis reumatoide</li> <li>- Poliarteritis nudosa</li> <li>- Síndrome de Sjögren</li> <li>- Esclerosis sistémica</li> <li>- Sarcoidosis</li> <li>- Púrpura de Schönlein-Henoch</li> <li>- Enfermedad de Behçet</li> <li>- Miopatías inflamatorias</li> <li>- Anemia hemolítica autoinmune</li> <li>- Tiroiditis</li> <li>- Enfermedad celíaca</li> <li>- Fibrosis pulmonar</li> <li>- Pénfigo vulgar</li> </ul>
<p><b>c) TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mieloma múltiple</li> <li>- Macroglobulinemia de Waldenstrom</li> <li>- Leucemia linfoide crónica</li> <li>- Linfomas</li> <li>- Linfadenopatía angioinmunoblástica.</li> <li>- Policitemia vera</li> <li>- Púrpura trombocitopenica idiopática</li> </ul>

TABLA 3. Manifestaciones clínicas de la crioglobulinemia

<u>Manifestaciones generales</u>	-Artralgias/artritis -Mialgias -Astenia -Febrícula/fiebre
<u>Manifestaciones cutáneas</u>	-Púrpura cutánea -Úlceras cutáneas -Gangrena/isquemia digital -Fenómeno de Raynaud -Acrocianosis -Livedo reticularis -Rash cutáneo
<u>Manifestaciones neurológicas periféricas</u>	-Mononeuritis múltiple -Polineuritis mixta -Polineuritis sensitiva pura -Polineuritis motora pura -Afectación de pares craneales
<u>Manifestaciones renales</u>	-Insuficiencia renal -Síndrome nefrótico -Síndrome nefrítico
<u>Manifestaciones hepáticas</u>	-Hepatopatía crónica -Cirrosis
<u>Manifestaciones gastrointestinales</u>	-Hemorragia digestiva -Dolor abdominal/abdomen agudo
<u>Manifestaciones pulmonares</u>	-Hemoptisis -Disnea
<u>Manifestaciones neurológicas centrales</u>	-Encefalopatía -Isquemia/hemorragia cerebral

los estudios que perfilan los marcadores pronósticos de estos pacientes. No obstante, todos de ellos evidencian una tasa de supervivencia significativamente menor, comparándolos con la población de su edad y sexo [4,13]. Los marcadores pronósticos serían la edad al diagnóstico (peor si está por encima de los 60 años), la afectación renal y el sexo masculino.

### MANEJO TERAPÉUTICO

#### ► 1. Corticoides e inmunodepresores

Antes del descubrimiento del VHC como el principal causante de la CM, la vasculitis crioglobulinémica se trataba como el resto de vasculitis, únicamente con glucocorticoides e inmunosupresores como ciclofosfamida, azatioprina y metotrexate. En los casos graves, se recurría al recambio plasmático. La evolución de estos pacientes era muy desfavorable, con una elevada mortalidad [14].

Los inmunosupresores continúan siendo el tratamiento de elección en los casos de CM no asociada al VHC. Mientras que en los casos de CM asociada al VHC el tratamiento de elección es la terapia antiviral aunque, en los casos que no responden a dicha terapia, en las exacerbaciones agudas o en los casos de rápida progresión de la enfermedad con deterioro del funcionamiento de órganos, debido a crioglobulinemia asociada al VHC (en espera de inicio del efecto de la terapia de antiviral), es preciso el empleo de terapia inmunosupresora, generalmente ciclofosfamida oral o

en forma de “bolus”, y glucocorticoides [14].

Las dosis bajas de esteroides pueden ser útiles en el control de manifestaciones menores de la CM, como las artralgias o signos inflamatorios leves (artritis, pleuritis).

### ►2. Recambio plasmático

Por otra parte, se recomienda recambio plasmático o criofiltración en caso de deterioro rápido, especialmente cuando el paciente presenta síntomas neurológicos y/o una GN rápidamente progresiva [15,16], o situaciones de riesgo vital debido a la vasculitis crioglobulinémica; asociada a altas dosis de corticoides con inmunosupresores intravenosos y/o agentes biológicos.

### ►3. Antivíricos

El tratamiento tradicional de la CM (prednisona, inmunosupresores y plasmaféresis) no es eficaz para conseguir una remisión a largo plazo, ya que no eliminan el agente etiológico. El tratamiento antiviral es el tratamiento de elección de la CM asociada al VHC. Los antivirales disponibles en este momento son el interferón (INF) y la ribavirina.

**3.1. Interferón- $\alpha$ .** No se conoce completamente el mecanismo de acción del INF- $\alpha$  en el tratamiento de la CM asociada a infección por el VHC, pero se postulan varias hipótesis. Dado que la CM está causada por una proliferación monoclonal u oligoclonal de linfocitos B, el INF- $\alpha$ , con su efecto antiproliferativo, podría originar una supresión de las clonas de células linfoides productoras de crioglobulinas. Otra posibilidad podría ser la inhibición

de la síntesis de inmunoglobulinas o ejercer una acción sobre la diferenciación de los linfocitos B. No obstante, se piensa que el principal mecanismo de acción del INF- $\alpha$  es la inhibición de la replicación del VHC. Con su administración, el descenso de los niveles séricos de las transaminasas va seguido de una disminución del FR y de las crioglobulinas circulantes, lo cual parece indicar que se produce un descenso en los niveles de antígeno vírico y, como consecuencia, una disminución en la producción de anticuerpos específicos, con la consiguiente reducción de moléculas diana para el FR monoclonal. Así, en aquellos pacientes en los que el virus desaparece permanentemente, también desaparecen los signos y síntomas de la enfermedad, lo que indica que en ausencia de replicación del VHC no existe la CM [17].

El INF- $\alpha$  puede causar una amplia variedad de efectos secundarios, y durante las dos primeras semanas de tratamiento es frecuente la aparición de un síndrome gripal, con fiebre, artromialgias y anorexia [18]. Un aspecto importante a destacar es la inducción de fenómenos autoinmunes en aquellos pacientes con infección por el VHC tratados con INF- $\alpha$ . Así, la administración de INF- $\alpha$  puede asociarse a la presencia de manifestaciones clínicas autoinmunes (principalmente clínica articular e inducción de tiroiditis autoinmune), a la aparición de autoanticuerpos (especialmente antinucleares y anticuerpos anti-tiroideos) o al desencadenamiento de EAS latentes (lupus eritema-

toso sistémico). Por otra parte, se ha descrito el empeoramiento de manifestaciones vasculíticas crioglobulinémicas en pacientes VHC-CM tratados con INF- $\alpha$ . La tabla 8 muestra las EAS desencadenadas por el tratamiento con interferón.

Una nueva forma de interferón, el INF- $\alpha$  pegilado, puede ofrecer mejores resultados que la formulación estándar. Este nuevo INF- $\alpha$  presenta una vida media más prolongada, lo que permite su administración 1 vez por semana [19].

**3.2. Ribavirina.** La ribavirina es un análogo sintético de la guanósina, que presenta actividad *in vitro* contra una amplia variedad de virus RNA y DNA. Por sí sola, reduce los niveles de transaminasas y la inflamación hepática en pacientes con hepatitis crónica por el VHC, pero no ejerce ningún efecto significativo sobre los niveles de RNA del virus. Parece que la ribavirina ejerce su efecto inhibiendo la replicación viral al producir un desequilibrio entre las citoquinas proinflamatorias (Th1-like) y las antiinflamatorias (Th2-like). Los efectos adversos más frecuentes de la ribavirina son: anemia hemolítica reversible, prurito, rash cutáneo e insomnio. La caída en la cifra de hemoglobina tiene lugar durante el primer mes de tratamiento y obliga a una monitorización de la cifra de hemoglobina durante el mismo.

**3.3. Tratamiento combinado.** En pacientes con hepatitis crónica C, el tratamiento combinado con INF- $\alpha$  y ribavirina es más eficaz que el tratamiento sólo con INF-

$\alpha$ , a la hora de inducir una respuesta virológica, bioquímica e histológica. Aunque la evidencia disponible es menor en el seno de la CM asociada al VHC [20], diversos trabajos apoyan la utilización de interferón y ribavirina en combinación como primera opción [21,22].

El porcentaje de respuestas al tratamiento antiviral oscila entre un 42 y un 83% de los pacientes con crioglobulinemia y, la respuesta a largo plazo entre un 0 y un 67,5% de los pacientes [21,23,26]. Por otra parte, varios estudios presentan un porcentaje de abandono de tratamiento del 10-14% debido a la aparición de efectos adversos. Cuando se usa el INF en monoterapia muestra buenos resultados con las manifestaciones cutáneas purpúricas, en 50-100% de los pacientes según las series. Pero la eficacia sobre la afectación nerviosa y glomerular no parece tan clara; a diferencia de los resultados obtenidos con la terapia combinada que ha demostrado más eficacia en las manifestaciones vasculíticas (100% de la afectación cutánea, 50% en la renal, 25-75% en la afectación de los nervios periféricos). También parece que la terapia combinada reduce el número de recaídas que se produce con el INF- $\alpha$  usado aisladamente y es eficaz en el tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica C que presentan una recaída de la enfermedad tras una respuesta previa al INF- $\alpha$  en monoterapia.

La duración del tratamiento no está claramente establecida. Algunos autores aconsejan prolongar el tratamiento antiviral com-

binado (incluso hasta los 18 a 24 meses) en casos de afectación grave (principalmente implicación del sistema nervioso central o periférico, o renal) [27,30]. Se ha comunicado mejoría en la respuesta a largo plazo con dosis más elevadas de INF- $\alpha$  y una duración más prolongada del tratamiento.

El genotipo 1b, carga viral pretratamiento y la fibrosis hepática en estadio avanzado o cirrosis se asocia a una peor respuesta al tratamiento en el caso de la crioglobulinemia asociada al VHC, lo mismo que ocurre con la hepatitis crónica C sin crioglobulinemia.

Las recaídas de las vasculitis crioglobulinémicas asociadas al VHC se suelen acompañar de positividad o repuntes de la carga viral. Así, la recurrencia de los síntomas de la vasculitis tras la retirada de los antivirales, nos debe obligar a sospechar en la presencia de actividad replicativa del virus. En estos casos, sobre todo si el paciente respondió inicialmente, se debe valorar la repetición del tratamiento combinado [27,32].

#### ►4. Rituximab

Basándose en la presencia de la expansión clonal de células B, algunos autores han utilizado con éxito el rituximab, anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 (una proteína de membrana presente en las diferentes etapas de maduración de los linfocitos B), que es capaz de modificar esta dinámica de los linfocitos B, al limitar la expansión clonal [33]. Además, aunque no existen datos concluyentes, esta terapia podría ser una estra-

tegia protectora frente a los factores patogénicos implicados en la transformación maligna de estas clonas celulares. La mejoría clínica de los pacientes se acompaña de una mejoría también en los parámetros de laboratorio relacionados con la enfermedad, como la reducción en los niveles de IgM, FR y de crioglobulinas y la desaparición del componente monoclonal IgM $\lambda$ , así como la depleción de linfocitos B en sangre periférica en todos los pacientes. Estos datos indican que el rituximab inhibe la proliferación de los linfocitos B de la CM y la producción de autoanticuerpos. Aunque esta terapia no va dirigida contra el agente causal de la CM, el VHC, el control de las manifestaciones clínicas, mediante el bloqueo de eventos patogénicos como la producción de FR e inmunocomplejos, hace que pueda ser considerado como una posible terapia en los casos de CM de tipo II, en los que no sea posible la erradicación del VHC, debido a ineficacia de la terapia específica, o si está contraindicado el tratamiento con agentes antivirales, o como tratamiento de inducción previo al tratamiento antiviral. Basándose en estas observaciones, en los últimos años se han desarrollado un importante número de ensayos clínicos, que han mostrado la eficacia del rituximab en las diversas manifestaciones de la crioglobulinemia [34,35], incluidas la afectación renal [36,38] y neurológica [39]. En uno de estos trabajos se objetivaron dos eventos adversos graves de naturaleza infecciosa en pacientes trasplantados renales con

un fuerte tratamiento inmunodepresor concomitante [38]. Respecto a los efectos del rituximab en la viremia del virus C se han obtenido resultados discordantes, objetivándose ascensos [35], estabilidad [37] y descensos [39] en los diferentes trabajos.

No existe consenso acerca del papel del rituximab en el tratamiento de la crioglobulinemia asociada al virus C. Así, mientras autores como Quartuccio et al [36] defienden el uso de rituximab como primera línea terapéutica en pacientes con glomerulonefritis; otros autores como Bruchfeld y Cacoub [40] aconsejan como primera estrategia el tratamiento antiviral, reservando los anti-CD20 para situaciones concretas (no respondedores a los antivirales, cirrosis descompensada, procesos linfoproliferativos o enfermedad vasculítica grave). Un trabajo reciente del grupo de Cacoub [41] parece sintetizar estas dos posturas, proponiendo un tratamiento secuencial. En este trabajo, que incluye 16 pacientes, se realiza un tratamiento inicial con rituximab durante 4 semanas y posteriormente con INF y ribavirina durante 12 meses, obteniéndose una respuesta completa en 62.5 % y parcial en 31.2%. Tras un seguimiento medio de 19.4 meses 2 pacientes recidivaron.

Existe escasa experiencia con otros tratamientos biológicos, siendo el más frecuentemente ensayado el infliximab, con resultados desalentadores [42-44]. Etanercept ha sido empleado en el tratamiento de manifestaciones reumáticas en 6 pacientes con vi-

rus C, de los cuales 2 tenían crioglobulinas positivas. Destacar que en otros dos pacientes, el tratamiento con etanercept indujo la aparición de crioglobulinas [45].

► **5. Otros aspectos terapéuticos** - Síndrome de Hiperviscosidad: el tratamiento de elección es el recambio plasmático [46].

- Control de la presión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular: en ocasiones, ante la presencia de hipertensión resistente a tratamiento farmacológico, y tras descartar afectación glomerular, se puede plantear el uso del recambio plasmático, pues con frecuencia es secundaria a la existencia de hiperviscosidad [46].

- Complicaciones de nefropatía y hepatopatía: el bloqueo de la actividad del sistema renina-angiotensina se ha demostrado beneficioso para los pacientes con afectación renal y/o hipertensión arterial [47].

#### ► **6. Esquemas terapéuticos**

Una vez definidas las terapias existentes, podemos estructurar la estrategia terapéutica desde diferentes puntos de vista [3], aunque siempre priorizando la gravedad del proceso (Figura 3):

- Tratar la causa desencadenante del cuadro o tratamiento etiológico (VHC, síndrome de Sjögren).
- Tratar el proceso inflamatorio subyacente o tratamiento patogénico.
- Tratar según los síntomas evidenciados o tratamiento sintomático.

**6.1. Tratamiento etiológico.** La erradicación del VHC debiera plantearse en todos los casos de

vasculitis crioglobulinémica asociada a esta infección. El tratamiento antiviral puede controlar el desorden inmunolifoproliferativo subyacente de los linfocitos B, y delimitar la afectación secundaria. No obstante, la respuesta viral de los pacientes con vasculitis crioglobulinémica parece menor que en aquellos sin crioglobulinas [47]. Por otro lado, el tratamiento antiviral puede inducir o exacerbar complicaciones y manifestaciones, como la reactivación de una vasculitis sistémica, poliartritis, neuropatía periférica e incluso casos de enfermedades autoinmunes sistémicas como el LES. Pero también otros autores han descrito un efecto inmunomodulador en el interferón alfa, aplicándolo con éxito en pacientes con vasculitis crioglobulinémica no asociada a VHC [48].

Se está desarrollando una terapia basada en una vacuna recombinante de VHC, que podría prevenir la aparición de manifestaciones extrahepáticas e incluso la "autoperpetuación" de los mecanismos autoinmunes de CM.

**6.2. Tratamiento patogénico y sintomático.** El tratamiento se deberá adaptar a la gravedad del cuadro y de los órganos afectados (Tabla 9), individualizando la terapia según cada paciente. En aquellos casos con astenia o artralgias la combinación de antiinflamatorios y dosis bajas de corticoides pueden ser suficientes para controlar los síntomas. No obstante en algunos de poliartritis, precisan de dosis mayores de esteroides, e incluso recurrir a ciclosporina A [4]. Existe poca ex-

perencia en el uso de anti-TNF en esta situación, aunque se han comunicado respuestas favorables [45]. En casos de mayor gravedad, se puede favorecer el aclaramiento de complejos inmunes, bien directamente con el recambio plasmático, o restaurando la actividad del sistema reticuloendotelial sobresaturado por las crioglobulinas circulantes con una dieta de bajo contenido antigénico [4,49,50].

En situación de afectación grave, el tratamiento habitual consiste en la combinación de corticoides a altas dosis junto a recambio plasmático y/o ciclofosfamida. Aunque este citotóxico se puede pautar en forma de bolos mensuales, la mayoría de autores lo indican vía oral, a una dosis de 1 a 2 mg/kg de peso/día durante 2 a 3 meses. Algunos autores, a partir de los resultados anteriormente descritos recomiendan el uso de rituximab seguido del tratamiento antiviral en este escenario [51]. En aquellas situaciones de riesgo vital el esquema terapéutico incluirá corticoides, recambios plasmáticos combinados con rituximab y/o inmunodepresores.

## BIBLIOGRAFÍA

- Brouet JC, Clauvel JP, Danon F et al. Biological and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. *Am J Med* 1974;57:775-88.
- Trejo O, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Font J, Ingelmo M. Infección por VHC y crioglobulinemia. *Seminarios de la Fundación de la SER* 2000;1(5):261-272.
- Ferri C, Mascia MT. Cryoglobulinemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:54-63.
- Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33:355-374.
- Gorevic PD, Kassab HJ, Levo Y, Kohn R, Meltzer M, Prose P, Franklin E. Mixed cryoglobulinemia: clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. *Am J Med* 1980;69:287-308.
- Lunel F, Musset L, Cacoub P et al. Cryoglobulinemia in chronic liver disease: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994;106:1291.
- Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Simmonds P, et al. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med* 1995;122:169-73.
- Lenzi M, Frisoni M, Mantovani V, Ricci P, Muratori L, Francesconi R, et al. Haplotype HLA-B8-DR3 confers susceptibility to hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1998;91:2062-6.
- Frangeul L, Musset L, Cresta P, Cacoub P, Hureau JM, Lunel F. Hepatitis C virus genotypes and subtypes in patients with hepatitis C, with and without cryoglobulinemia. *J Hepatol* 1996;25:427-32.
- Musset L, Lunel F, Cacoub P, Manant PR, Silvain C, Lacombe C, et al. Increased serum immunoglobulin G1 levels in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1995;21:1755-7.
- Cacoub P, Musset L, Hausfater P, Ghillani P, Fabiani F, Charlotte F, et al. No evidence for abnormal immune activation in peripheral blood T cells in patients with hepatitis C virus infection with or without
- Cacoub P, Renou C, Kerr G, Hüe S, Rodenthal E, Cohen P, et al. Influence of HLA-DR phenotype on the risk of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 2001;44:2118-2124.
- Sene D, Ghillani-Dalbin P, Thibault V, et al. Longterm course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis C virus. *J Rheumatol* 2004; 31:2199-2206.
- Lamprecht P, Gause A and Gross WL. Cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 1999;42:2507-2516.
- Guillemin L, Lhote F, Gherardi G. The spectrum and treatment of virus-associated vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:31-6.
- Glück T, Dürk H, Kötter I, Zimmermann C, Saal JG. Kryoglobulinämie bei chronischer hepatitis C: Besserung durch  $\pm$ -Interferon unabhängig von der viruselimination. *Med Klin* 1995;90:674-80.
- Mazzaro C, Lacchin T, Moretti M, Tullissi P, Manazzone O, Colle E, et al. Effects of two different alpha interferon regimens on clinical and virological findings in mixed cryoglobulinemia. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13 Suppl13:S181-5.
- Zuckerman E, Zuckerman T, Levine AM, Douer D, Gutekunst K, Mizokami M, et al. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1997;127:423-8.
- Schafer DF, Sorrell MF. Conquering hepatitis C, step by step. *N Engl J Med* 2000;343:1723-4.
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-74.
- Saadoun D, Resche-Rigon M, Thibault V, Piette JC, Cacoub P. Antiviral therapy for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: a long term followup study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3696-706.
- Mazzaro C, Zorat F, Comar C, Nascimben F, Bianchini D, Baracetti S, et al. Interferon plus ribavirin in patients with hepatitis C virus positive mixed cryoglobulinemia. *J Rheumatol* 2003; 30: 1775-81.
- Cresta P, Musset L, Cacoub L, et al. Response to interferon  $\pm$  treatment and disappearance of cryoglobulinemia in patients infected by hepatitis C virus. *Gut* 1999;45:122-128.
- Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al. Interferon alfa 2a therapy in cryoglobulinemia associated with

- hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994;330:751-756.
25. Adinolfi LE, Utili R, Zampino R, et al. Effects of long-term course of alpha-interferon in patients with chronic hepatitis C associated to mixed cryoglobulinemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;11:1067-72.
  26. Cacoub P, Saadoun D, Limal N, et al. PEGylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus-related systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 911-15
  27. Casato M, Agnello V, Pucillo LP, et al.: Predictors of long-term response to high-dose interferon therapy in type II cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *Blood* 1997, 90:3865-3873.
  28. Durand JM, Cacoub P, Lunel-Fabiani F, et al.: Ribavirin in hepatitis C related cryoglobulinemia. *J Rheumatol* 1998, 25:1115-1117.
  29. Zuckerman E, Keren D, Slobodin G, et al.: Treatment of refractory, symptomatic, hepatitis C virus related mixed cryoglobulinemia with ribavirin and interferon- alpha. *J Rheumatol* 2000, 27:2172-2178.
  30. Cacoub P, Lidove O, Hausfater P, et al.: Antiviral treatment and outcome in patients with hepatitis C virus systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2001, 44:S56.
  31. Cacoub P, Costedoat-Chalumeau N, Lidove O, Alric L. Cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:29-35.
  32. Dammanco F, Sansonno D, Han JH, Shyamala V, Cornacchiulo V, Iacobelli AR et al. Natural interferon-alfa versus its combination with 6-methyl-prednisolone in the therapy of type II mixed cryoglobulinemia: a long term, randomized, controlled study. *Blood* 1994;84:333-343.
  33. Czaja C, De Vita S, Russo D, Michelutti A, Fanin R, Ferraccioli G et al. Rituximab for the treatment of type II mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 2002;46:2252-2264.
  34. Zaja f, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, Damiani D, De Marchi G, Michelutti A, Baccarani M, Fanin R, Ferraccioli R. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2003; 101: 3827-34
  35. Sansonno D, De Re V, Lauletta G, Tucci FA, Boiocchi M, Dammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon with an anti CD-20. *Blood* 2003; 101; 3818-26.
  36. Quartuccio L, Soardo G, Romano G, Zaja F, Scott CA, De Marchi G, Fabris M, Ferraccioli G, De Vita S. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinemia: efficacy and safety in the absence of steroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jul;45(7):842-6.
  37. Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:3054-3061.
  38. Basse G, Ribes D, Kamar N, Mehrenberger M, Sallusto F, Esposito L, Guitard J, Lavayssière L, Okxman F, Durand D, Rostaing L. Rituximab therapy for mixed cryoglobulinemia in seven renal transplant patients. *Transplantation Proceedings* 2006; 38: 2308-10.
  39. Cavallo R, Roccatello D, Menegatti E, Naretto C, Napoli F, Baldovino S. Rituximab in cryoglobulinemic peripheral neuropathy. *J Neurol* 2009; 256: 1076-82.
  40. Bruchfeld A, Saadoun D, Cacoub P. Treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinemia--anti-viral therapy vs rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jun;45(6):783-4;
  41. Saadoun S, Resche-Rigon M, Sene D, Perard L, Karras A, Cacoub P. Rituximab combined with Peg-interferon -ribavirin in refractory hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1431-36.
  42. Chandesris MO, Gayet S, Schleinitz N et al. Infliximab in the treatment of refractory vasculitis secondary to hepatitis C associated mixed cryoglobulinemia. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43: 532-533.
  43. Koukoulaki M, Abeygunasekara I SC, Smith KGC, Jayne DRW. Remission of refractory hepatitis C-negative cryoglobulinemic vasculitis after rituximab and infliximab. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 213-216.
  44. L Josselin, A Mahr, P Cohen, C Pagnoux, G Guaydier-Souquières, G Hayem, C Job-Deslandre, F Liferman, J Pourrat and L Guillevin. Infliximab efficacy and safety against refractory systemic necrotising vasculitides: long-term follow-up of 15 patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67;1343-46;
  45. Marotte H, Fontanges E, Bailly F, Zoulim F, Trepo C, Miossec P. Etanercept treatment for three months is safe in patients with rheumatological manifestations associated with hepatitis C virus. *Rheumatology* 2007; 46:97-9
  46. Della Rossa A, Tavoni A, Bombardieri S. Hyperviscosity Syndrome in Cryoglobulinemia: Clinical Aspects and Therapeutic Considerations. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2003;29:473-7.
  47. Mazzaro C, Zorat F, Caizzi M, et al. Treatment with peg-interferon alfa-2b and ribavirin of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: a pilot study. *J Hepatol* 2005; 42:632-638.
  48. Casato M, Lagana B, Pucillo LP, Quinti I. Interferon for hepatitis C virus-negative type II mixed cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1998; 338:1386- 1387
  49. Meltzer M, Franklin EC, Elias K, et al. Cryoglobulinemia: a clinical and laboratory study. II: Cryoglobulins with rheumatoid factor activity. *Am J Med* 1966; 40:837-856.
  50. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol* 2002;55:4-13.
  51. Saadoun D, Delluc A, Piette JC, Cacoub P. Treatment of hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheum* 2008; 20: 23-28.



Miguel Ángel López Ruz.

Sección de enfermedades infecciosas. Hospital Virgen de las Nieves, Granada.

## Fiebre en el paciente con enfermedad autoinmune o sometido a agentes inmunosupresores

### INTRODUCCIÓN

Nos vamos a referir a lo largo del capítulo a la fiebre en el curso de las enfermedades autoinmunes, denominadas también colagenovasculares o enfermedades inmunomediadas. Este tema es particularmente complejo, pues distinguir una infección en el curso de estas enfermedades puede ser complicado, debido a que las manifestaciones clínicas de la infección pueden ser indistinguibles de las propias de la enfermedad subyacente, además, los inmunosupresores pueden modificar los síntomas de la infección, como puede ser la propia fiebre y las manifestaciones focales, y, por último, el espectro de potenciales patógenos es amplio, lo que dificulta el tratamiento empírico.

En este capítulo revisaremos los efectos inmunológicos y con ello, el tipo de inmunodeficiencia (ID) asociada al uso de agentes inmunosupresores (AI) comúnmente empleados en el tratamiento de enfermedades reumáticas o autoinmunes. Así mismo trataremos de diferenciar cuando un paciente con una de estas enfermedades y fiebre, tiene fiebre por una infección facilitada por

el tratamiento y cuando la fiebre se pueda deber a la propia enfermedad o a una complicación no infecciosa.

La intensidad de la ID es influenciada por el número de agentes administrados.

### MECANISMOS DEFENSIVOS [1]

► **a) Barreras anatómicas.** La afectación de ese mecanismo defensivo es rara con los fármacos que se usan para estas enfermedades.

► **b) Inmunidad innata.** Es una inmunidad no específica. Tiene componentes humorales (complemento, proteína C reactiva, etc.) y celulares (neutrófilos, macrófagos, células natural killer-NK) que son reclutadas en el sitio de la infección o inflamación, por mecanismos directos o indirectos, diversos. Entre los AI, los glucocorticoides (GCs) pueden disminuir la respuesta inmune causando defectos cuanti- y cualitativos que incrementarían el riesgo de infecciones bacterianas por estreptococos, *S. Aureus*, bacilos gram negativos y ciertos hongos, principalmente *Candida* y *Aspergillus*.

► **c) Inmunidad adaptativa.** Es específica. Requiere un cierto tiempo para ser totalmente funcional, tiempo necesario para la genera-

ción, maduración y expansión de linfocitos T (CD4 y CD8) y B de memoria. A su vez, las células CD4, en función del tipo de citoquinas que producen, pueden ser TH1 (interferón  $\gamma$  e IL-2) necesarias para la maduración, expansión y mantenimiento de la respuesta CD8, células NK y la activación de macrófagos, y TH2 (IL-4, IL5 e IL-10) que median la maduración de linfocitos B. Por su parte los CD8 son los efectores primarios de la inmunidad celular.

Los AI pueden dañar la inmunidad celular T incrementando la susceptibilidad a:

-Virus: herpes simple (VHS), varicela-zoster (VVZ), citomegalovirus (CMV) y Epstein-Barr (VEB).

-Bacterias: *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella spp*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhi*.

-Hongos: *Candida spp*, *Aspergillus spp*, *histoplasma capsulatum*, *cryptococcus neoformans* y *pneumocystis jirovecii*.

La afectación de células B con disminución de la producción de inmunoglobulinas (Igs) se asocia a infecciones recurrentes por *streptococcus pneumoniae* y *haemophilus influenzae*.

**MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS INMUNOSUPRESORES Y CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE SU USO [2]**

Solo se revisarán ligeramente, pues su estudio profundo escapa al interés del capítulo.

**► Glucocorticoides GCs [3]**

Son la piedra angular del tratamiento de la mayoría de las enfermedades autoinmunes y sus efectos inmunológicos son muy amplios:

-Efectos **antiinflamatorios** con una disminución del reclutamiento de macrófagos y neutrófilos en el lugar de la inflamación, reducción de la permeabilidad capilar y la migración de las células con actividad fagocítica a través de la barrera endotelial.

-Efectos **inmunosupresores** afectando a diversos mecanismos, por ejemplo: síntesis de IL-2 o interferón  $\gamma$ . Solo a altas dosis se afecta la síntesis de Igs.

-Efectos **apoptóticos**.

Estudios retrospectivos de pacientes tratados con GCs han demostrado claramente un incremento del riesgo de infecciones, incluso mortales. Una dosis de más de 20 mg/día de prednisona, dobla el riesgo de padecer una infección respecto a los que no la toman, mientras que dosis menores de 10mg/día no se acompañan de un incremento del riesgo.

Los tipos de infección que complican este tratamiento se relacionan con los mecanismos inmunes afectados. Por afectación de la función fagocítica de los neutrófilos hay infecciones bacterianas, siendo las más frecuentes, por gram positivos, las originadas por *S.Aureus* y estafilococos coagulasa negati-

vos, y entre los gram negativos *Escherichia coli*, *K.pneumoniae*, *Pseudomonas spp* y *salmonella spp*). Menos frecuentes son anaerobios y *nocardia spp*.

Por afectación de la inmunidad adaptativa principalmente celular, puede haber infecciones por micobacterias, hongos y virus.

La localización preferente de estas infecciones es la pulmonar. Esto obliga, en muchas ocasiones, a diferenciar las infecciones de un posible afectación pulmonar por la propia enfermedad autoinmune, como ocurre en la artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES) y granulomatosis de Wegener (GW).

**► Agentes alquilantes. Ciclofosfamida (CYC) [4]**

El efecto último de su actuación es la pérdida de la capacidad de división celular. Afecta a los linfocitos T -sobre todo T helper- y B.

Es particularmente utilizada en el LES grave, vasculitis ANCA positivo y AR grave. El nadir de la leucopenia que produce es generalmente observado entre 7 y 14 días después de la administración iv. Su toxicidad es dependiente de la dosis y la duración del tratamiento. Las complicaciones infecciosas asociadas a su uso incluyen infecciones por *S.Aureus*, *K.pneumoniae*, VVZ y *Candida spp*.

Se ha demostrado que a mayor edad más riesgo de infección en los tratados con CYC. Se recomienda el uso de TMP-SMX cuando hay uso oral continuado y si los CD4 son  $<200/\text{mm}^3$  [5]. Aunque no hay demostración definitiva, parece que la administración oral continuada conlleva más riesgo de infección que los pulsos iv.

**► Agentes ligadores de inmunofilinas (Ciclosporina-CsA, tacrolimus y sirólimus)**

La CsA es un inhibidor reversible de las células T al unirse a la calcineurina y así inhibe la síntesis y liberación de IL-2.

El tacrolimus también inhibe la calcineurina, aunque por mecanismo distinto. Es de 10 a 100 veces más potente que CsA, ejerciendo un fuerte papel inhibitor de las células T, sobre todo TH1. No obstante también actúa sobre las TH2 con disminución de la síntesis de Igs.

El sirólimus no se liga a la calcineurina, sino a la proteína llamada mTOR. Aunque tiene una potencia parecida a los dos anteriores y unas complicaciones infecciosas similares, su perfil de toxicidad es diferente.

Everolimus es un AI más reciente que parece asociarse a menos infecciones por CMV.

Debido al mecanismo de acción de estos fármacos, con supresión de las células T, las infecciones asociadas a su uso son predominantemente virales y fúngicas. No obstante dado que estos agentes se usan en combinación con otros, es difícil identificar complicaciones específicas de una clase de inmunosupresor. Más específicas serían quizá las infecciones por CMV [6] y virus BK [7]. Éste puede causar hematuria asintomática, nefropatía intersticial y nefritis. Pueden aparecer linfomas relacionados con el VEB que pueden cursar fiebre obligando a hacer diagnóstico diferencial con un proceso infeccioso.

**► Inhibidores de la síntesis de nucleótidos [8]**

La azatioprina y su metabolito, la 6 mercaptopurina, afectan a enzimas

implicadas en la síntesis de purinas y por ello, la replicación del DNA. Su acción más potente ocurre tras el estímulo antigénico inhibiendo la proliferación de células T y B. Sin embargo, no tiene efecto en las células T memoria. Solo en tratamientos prolongados podrían originar linfopenia grave.

Las infecciones más frecuentemente asociadas a su uso son las debidas a herpes virus y más raro por hongos y parásitos. No obstante, son raras en el contexto de enfermedades autoinmunes o reumáticas y más frecuentes en transplantes como parte de regímenes múltiples. Por otra parte aumenta la incidencia de LNH.

► **Micofenolato mofetilo (MMF)** [8]  
Es una prodróga del ácido micofenólico, que es un inhibidor no competitivo selectivo de la inosino monofosfato deshidrogenasa, enzima implicada en la síntesis de nucleótidos de la guanosina, con lo que se altera la síntesis de DNA. Su acción es muy selectiva sobre los linfocitos B y T, sobre todo en proliferación. Afecta más a la respuesta humoral primaria, de ahí que la administración de vacunas generalmente falla en inducir respuesta humoral. Las complicación infecciosa más frecuente es la infección por CMV (en dosis mayores de 3 gr/d). Curiosamente tiene actividad anti-*P. jirovecii* en modelos animales [9] y está infección no se ve en pacientes tratados con MMF.

► **Metotrexate**

Es un antifolato con efectos negativos en la síntesis de purinas y pirimidinas. También reduce la quimiotaxis de los neutrófilos e induce apoptosis de CD4 y CD8 activados, pero no en reposo.

**Tabla 1.** Tipo de infección según la inmunidad afectada y el agente inmunosupresor usado [11]

Inmunodeficiencia	Agente inmunosupresor	Riesgo infeccioso
Inmunidad adaptativa celular	GCs, CYC, tacrolimus, sirolimus, metotrexate, azatioprina	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Legionella spp</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Salmonella spp</i> , micobacterias atípicas  <i>Candida spp</i> , <i>Aspergillus spp</i> , <i>histoplasma capsulatum</i> , <i>cryptococcus neoformans</i> , <i>coccidioides immitis</i> .  CMV, VVZ, VHS, VEB,  vacunas virales vivas (sarampión, paperas, rubeola, polio)
Inmunidad adaptativa humoral	Dosis altas de GCs, CYC y MMF	<i>Streptococci (streptococcus pneumoniae y otros)</i> <i>Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis</i> , <i>capnocytophaga canimorus</i> Enterovirus <i>Giardia lambila</i>

GCs: glucocorticosteroides; CYC: ciclofosfamida; MMM: micofenolato de mofetilo

Su uso se asocia a infecciones del tracto respiratorio y urinario [10]

► **Rituximab**

Este fármaco, anticuerpo monoclonal anti CD20, aumenta el riesgo de infección por CMV, *P. jirovecii* y virus JC.

**FIEBRE EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD AUTOINMUNE**

La fiebre es una causa frecuente de consulta en los pacientes con enfermedad autoinmune. Por ello, es fundamental intentar discernir si la fiebre es de etiología infecciosa, es por la propia actividad de la enfermedad autoinmune o por otra causa. Hay que reconocer las infecciones en estos pacientes para tratarlas adecuadamente y rápidamente, dada la inmunodepresión ocasio-

nada tanto por la propia enfermedad como por el AI. La fiebre es una reacción inespecífica ante cualquier agresión que active la respuesta inmune, sea cual sea la causa que desencadena el proceso inflamatorio. Es frecuente en el LES y en las vasculitis sistémicas (conectivopatías febriles) pero no lo es en pacientes con AR, enfermedad de Behçet, esclerodermia, dermatomiositis, sarcoidosis en fase crónica y síndrome de Sjögren (conectivopatías no febriles). En éstas, la aparición de fiebre debe orientarnos a infección.

En general, la fiebre asociada a actividad de la enfermedad de base, tiene claro predominio vespertino, no suele cursar con tiritona, suele haber otras manifestacio-

nes propias de la enfermedad autoinmune, y los síntomas del brote suelen evocar los de otros brotes anteriores. También puede haber coincidido con una disminución de la dosis de Gcs.

**ACTITUD DIAGNÓSTICA**

Debemos hacer una anamnesis cuidadosa, valorando que fármacos inmunosupresores tiene el paciente y a que dosis. También hay que considerar los antecedentes epidemiológicos, vacunas previas, profilaxis, viajes, etc. Igualmente se debe hacer una exploración cuidadosa buscando focos que orienten a la etiología (estertores pulmonares, lesiones cutáneas, catéteres...). Un hemograma puede orientarnos hacia infección bacteriana. Aunque los corticoides pueden dar leucocitosis incluso por encima de 20.000/mL, no hay formas inmaduras mayor del 6% (entre bandas y metamielocitos). Así mismo, la leucocitosis, sobre todo en el LES, orienta más a infección, siendo la leucopenia más propia de actividad de LES.

Deben extraerse 2 hemocultivos, hacer una Rx de tórax, sedimento de orina y en caso de ser éste patológico hacer urocultivo, muestras de lesiones cutáneas si las hay para cultivos bacterianos y víricos, Mantoux si no se hizo antes y otras pruebas dirigidas según la sospecha diagnóstica. En los pacientes con catéteres o sondas urinarias deben recogerse muestras adecuadas. Es obvio que han de hacerse los estudios apropiados para ver la actividad de la enfermedad subyacente. La elevación de PCR en el LES suele indicar infección, aunque sus valores pueden

**Tabla 2.** Datos orientativos para el diagnostico diferencial de la fiebre en el LES [14]

Prueba	Infección	Actividad lúpica
Recuento de leucocitos	Leucocitosis	Leucopenia
Anticuerpos anti DNA	Negativos	Elevados
Proteinograma	Alfa 1 y 2 elevadas	Fracción gamma alta y beta baja
Proteína C reactiva	>6 mg/dL	< 6 mg/dL
Procalcitonina	>2 ng/dL	<2 ng/dL

disminuir por los corticoides y otros inmunosupresores.

La procalcitonina elevada es un marcador de infección bacteriana, fúngica o parasitaria con repercusión sistémica. No sube o lo hace muy poco en infecciones víricas, bacterianas localizadas o neoplasias. Tiene gran sensibilidad y especificidad, pero la sensibilidad baja en infecciones sin repercusión sistémica. Puede tener valores bajos en las fases iniciales de la infección, pero asciende si se hacen determinaciones seriadas. En estudios experimentales, su bloqueo con suero anti-procalcitonina, ha disminuido la mortalidad sugiriendo que, además de ser un marcador de infección, podría tener un papel mediador negativo [12]. Recientemente se ha publicado un artículo que revisa el papel de la procalcitonina en las diferentes enfermedades autoinmunes donde se concluye lo anteriormente referido, pero con algunas limitaciones en vasculitis, donde el corte para infección probablemente haya que ponerlo más alto, y en el síndrome de Goodpasture [13]. Podríamos concluir que conociendo estas limitaciones, puede ayudar al diagnóstico de infecciones que la

elevan en pacientes con enfermedades autoinmunes (ver tabla 2).

No debemos olvidar que un paciente puede tener a la vez una enfermedad autoinmune en actividad y una infección simultáneamente.

**PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES EN ENFERMOS INMUDEPRIMIDOS**

En primer lugar debemos dar al paciente la mínima cantidad de IS que sea capaz de controlar la enfermedad. de base. Respecto a los GCs las dosis deben ser una vez al día y a días alternos en cuanto sea posible. Respecto a otros IS deberíamos mantener los neutrófilos por encima de 1500/ $\mu$ L.

Deberíamos actualizar su calendario vacunal en una fase inicial de la enfermedad, cuando suponemos que hay menos inmunodepresión. Esta tarea no es fácil en los pacientes de más edad, pero cuando menos, debiéramos vacunarlos si no están protegidos de hepatitis B, difteria, tétanos y en casos de déficit de inmunoglobulinas, infartos esplénicos, infecciones respiratorias recurrentes también de neumococo. Todas ellas deberán tener actualizaciones periódicas [15].

Respecto a la infección tuberculosa y dado que España tiene cifras

de infección tuberculosa latente por encima del 25%, el riesgo de tuberculosis es alto en los enfermos con ID, por ello deberíamos tener información mediante la prueba de la tuberculina, tanto al inicio de la enfermedad (antes de inmunodeprimirlos) como periódicamente, teniendo siempre en mente los posibles falsos negativos debidos a la inmunodepresión. Es por ello que un Mantoux negativo no excluye ni la infección ni la enfermedad tuberculosa. En España se considera positivo un endurecimiento  $\geq 5\text{mm}$  [16].

La aparición de los IGRA (interferón-gamma release assays) con detección de la producción de  $\gamma$  interferón frente a antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis* probablemente añada además de especificidad más sensibilidad y evite otros problemas del Mantoux, aunque en la actualidad su papel en el diagnóstico de la infección tuberculosa no éste totalmente definido, sobre todo en pacientes con enfermedades autoinmunes. Probablemente el uso conjunto de los IGRA y el Mantoux ayuden a mejorar el control de la infección tuberculosa latente. No obstante, una descripción profunda de este novedosa técnica escapa al propósito de este capítulo [17,18].

Los pacientes con Mantoux o IGRA positivo deberán tomar isoniazida, una vez descartada enfermedad tuberculosa, al menos durante 9 meses. Existen otras pautas como 4 meses de rifampicina en monoterapia o pirazinamida junto a rifampicina dos meses en casos en que no pueda utilizarse isoniazida.

Es conveniente disponer de serologías de VHB, VHC y VIH antes

de iniciar cualquier inmunodepresión ya que este tratamiento puede exacerbar estas infecciones, así como valorar el tratamiento específico de las mismas.

España tiene en estos últimos años muchos inmigrantes y cada vez se diagnostican más enfermedades antes desconocidas en nuestro medio. Estos pacientes a su vez pueden diagnosticarse de una enfermedad autoinmune, por lo que antes de darles AI parece razonable despistar algunas de estas infestaciones, dada la gravedad que pueden alcanzar con la inmunosupresión. Como ejemplo sirva la hiperinfestación por *strongyloides stercoralis*. No obstante, su diagnóstico no es fácil pues la mayoría de ellas son asintomáticas y es la aparición de una eosinofilia en el hemograma la que nos debe alertar.

Sería largo detallar el manejo de todas las posibles causas, por lo que se aconseja ver algún artículo de referencia [19]. Parece razonable despistar parásitos en heces y, según el país de procedencia, y sobre todo si hay algún signo o síntoma

guía, despistar *trypanosoma cruzi* (sudamericanos), filariasis y *strongyloides* mediante serologías y técnicas específicas. No es infrecuente que tras estudiar a estos pacientes no se encuentre nada y permanezca la eosinofilia en cuyo caso se puede probar un tratamiento con albendazol que puede ser útil para la mayoría de las parasitosis intestinales.

Los pacientes con menos de 200 CD4 o los pacientes con más de 20 mg de prednisona diarios durante más de un mes, podrían beneficiarse de la profilaxis con cotrimoxazol, evitando entre otras infecciones las producidas por *pneumocystis jirovecii* o *nocardia*.

#### ACTITUD TERAPEUTICA

Una vez recogidas las muestras para el diagnóstico según el síndrome que presente el paciente, evaluadas las posibles interacciones con la medicación de base y los antecedentes y comorbilidades (insuficiencia renal o hepática, epilepsia, etc.) es cuando debemos iniciar el tratamiento estrechando el

Tabla 3. Causas de fiebre e infiltrados pulmonares.

Bacterias	Patógenos convencionales respiratorios* Micobacterias, nocardias, bacterias atípicas, <i>Legionella</i>
Hongos	<i>Aspergillus*</i> , <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Zigomicetos</i> . Micosis regionales. Otros hongos <i>P.jirovecii*</i>
Parásitos	<i>Strongyloides</i> , <i>toxoplasma</i>
Virus	CMV*, HSV, VVZ, virus respiratorio sincitial, adenovirus, influenza y parainfluenza
No infecciones	Edema*, hemorragia*, infarto, tumor, radiación, quimioterapia, vasculitis, leucoaglutininas

\*Causas más comunes

espectro sindrómico y etiológico según la clínica y según la inmunodepresión provocada. No es posible detallar el tratamiento específico de todos los posibles agentes etiológicos, pero debe actuarse con sentido común, utilizando fármacos con efecto bactericida por vía iv y en dosis ajustadas a la situación basal del paciente, dirigidos contra los gérmenes más probablemente implicados y teniendo en cuenta el estado de resistencias del centro y del entorno del paciente. Una vez identificada la etiología debe usarse el fármaco de espectro más estrecho, durante el menor tiempo posible y el más barato.

Vamos a abordar brevemente el manejo de algunos síndromes que merecen especial atención.

► **Fiebre e infiltrados pulmonares**

Es uno de los más comunes y difíciles de manejar ya que su diagnóstico es extremadamente amplio e incluye cuadros infecciosos y no infecciosos (tabla 3).

Como principios generales debemos considerar:

- a) si hay rápido deterioro, bajo grado de fiebre, tos e hipoxia grave con necesidad de ventilación mecánica pensar más en hemorragia.
- b) Salvo *P.jirovecii* el resto no tiene imágenes radiológicas muy específicas.
- c) Existe la posibilidad de que sean infecciones múltiples.
- d) Estos pacientes deben ser evaluados urgentemente.
- e) El tratamiento empírico antibacteriano esta indicado cuando la sospecha de infección oportunista sea baja: modesta inmunodepresión -por ej. 10 mg de prednisona diarios, ausencia

de hipoxia grave, clínica y microbiología de patógeno habitual.

En casos en los que la Rx de tórax no sea concluyentes debe realizarse TAC torácico. Si existe derrame pleural debe estudiarse. Una gran parte de los pacientes pueden requerir lavado broncoalveolar con procesamiento correcto de las muestras, para lo que es esencial una buena coordinación con el laboratorio y despistar hemorragias con técnicas de difusión de monóxido de carbono. Si el paciente no tiene radiología sugestiva de neumonía típica, no responde al tratamiento inicial y el lavado no rinde, debe considerarse la biopsia de pulmón, sobre todo ante infiltrados difusos, nódulos o adenopatías hiliares ya que pese a su morbilidad puede ser la ultima oportunidad para el paciente.

► **Problemas neurológicos agudos**

Debemos estar alerta, ya que los síntomas y signos pueden ser muy

sutiles. La valoración inicial debería incluir episodios previos de manifestaciones neurológicas asociadas a recaídas de la enfermedad subyacente y velocidad de progresión de la clínica.

Aunque un diagnóstico diferencial puede ser amplio, el conocimiento de la naturaleza del déficit inmune estrecha la lista de posibilidades. Por ejemplo un paciente en tratamiento con altas dosis de corticoides, y que se presenta con una meningitis subaguda, es probable que tenga una meningitis por *Listeria*, *cryptococcus* o meningitis tuberculosa, mientras que en un paciente neutropénico son más probables un *aspergillus* o una infección bacteriana piógena. En todos estos casos el diagnóstico ha de hacerse lo antes posible.

Debería hacerse un estudio básico de sangre y orina, frotis y uno específico mediante TAC y/o RNM y punción lumbar si no hay contraindicaciones, con estudio mi-

Tabla 4. Causas de síndromes neurológicos en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Meningitis	Abscesos	Encefalitis
Bacterias piógenas comunes	Toxoplasmosis	Toxoplasmosis
M.tuberculosis	Aspergillus	Listeria
Listeria	Mucor	Sarampión
Nocardia	Tuberculosa	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Cryptococcus	Nocardia	Virus varicela-zoster
Echovirus	Criptococoma	Vasculitis cerebral
Fármacos	Absceso piógeno por flora mixta	Enfermedad inducida por corticoides
	Linfoma cerebral	

crobiológico según la sospecha (se aconseja dejar una muestra de LCR en frío para ulteriores estudios si son necesarios).

#### ►Meningitis

Puede ser producida por meningococo o neumococo, pero como se ha referido antes hay que pensar en listeria. La meningitis polimicrobiana (particularmente por bacilos gran negativos aerobios) es un dato para pensar en infestación por *strongyloides* como complicación de la terapia con corticoides. Además de los agentes referidos pensar en *Nocardia*, sobre todo si se acompaña de manifestaciones pulmonares y cutáneas. El antígeno criptocócico en suero no tiene el mismo valor que en los enfermos VIH.

La meningitis, en raras ocasiones, puede ser causada por recaída de la enfermedad subyacente o por antiinflamatorios no esteroideos.

#### ►Abscesos

Son usualmente no bacterianos siendo los más frecuentes *aspergillus* y *toxoplasma* (puede simular cerebritis lúpica). No hay datos patognomónicos de la radiología y el LCR no suele ofrecer gran ayuda con la excepción del antígeno criptocócico.

#### ►Encefalitis

Puede ser causada por procesos infecciosos y no infecciosos. *Listeria* y *toxoplasma* pueden imitar una encefalitis al igual que el sarampión. Debe considerarse la vasculitis cerebral (típicamente en el LES), aunque la evaluación es difícil y complicada por el uso de esteroides que pueden producir manifestaciones neuropsiquiátricas. Un bajo nivel de C4 en el LCR sugiere la posibilidad de cerebritis lúpica en vez de meningitis infec-

iosa. A veces no queda más remedio que tratar con inmunosupresores y corticoides hasta que el cuadro clínico se aclare.

Es muy rara en estos pacientes la encefalitis por herpes simple y por CMV.



#### BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet* 2001; 357: 1777-89.
2. Allison AC. Immunossuppressive drugs: the first 50 years and glance forward. *Immunopharmacology* 2001; 47:63-83.
3. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 954-63.
4. Mouthon L, Le Toumelin P, Andre MH, Gayraud M, Casassus P, Guillevin L. Polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: characteristics and outcome in 38 patients over 65 years. *Medicine* 2002; 81:27-40.
5. Kulke MH, Vance EA. Pneumocystis carinii pneumonia in patients receiving chemotherapy for breast cancer. *Clin Infect Dis* 1997; 25:215-218.
6. Hebart H, Kanz L, Jahn G, Einsele H. Management of cytomegalovirus infection after solid-organ or stem-cell transplantation: current guidelines and future prospects. *Drugs* 1998; 55:59-72.
7. Ramos E, Drachenberg CB, Papadimitrou JC. Clinical course of polyoma virus nephropathy in 67 renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2145-51.
8. Bernabeu-Wittel M, Naranjo M, Cisneros JM. Infections in renal transplant recipients receiving mycophenolate versus azathioprine based immunosuppression. *Eur J Microbiol Infect Dis* 2002;21:173-80.
9. Oz HS, Hughes WT. Novel anti Pneumocystis carinii effects of the immunosuppressant mycophenolate mofetil in contrast provocative effects of tacrolimus, sirolimus y dexametasona. *J Infect Dis* 2002; 175:901-4.
10. Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter case-control study group. *Methotrexate-Lung Study. Ann Inter Med* 1997; 127:356-64.
11. Barr PA, Pantaleo G. Immunodeficiencies associated with immunosuppressive agents. In: Cohen J, Powderly W ed. *Infectious Diseases 2ª edition*. Edimburg: Mosby. 2004: 1065-1075.
12. Nysten ES, Whang KT, Snider RH Jr, et al. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med* 1998; 26:1001-6.
13. Buhaescu I, Yood R, Izzedine H. Serum procalcitonin in systemic autoimmune diseases-where are we now? *Semin Arthritis Rheum* (in press).
14. Garrido R, González R. Urgencias en otros pacientes Inmunodeprimidos. En: Cisneros JM, Carneado J. *Manual de Urgencias. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Servicio Andaluz de Salud*. 2009: 547-541.
15. Picazo J. Guía práctica de vacunaciones. 2006:364-366.
16. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1992; 98:24-31.
17. Lalvani A, Millington K. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmunity Reviews* 2008; 8:147-152.
18. Madhukar P, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an uptodate. *Ann Inter Med* 2008; 149:177-184.
19. Pérez-Arellano JL, Pardo J, Hernández-Cabrera M, et al. Manejo práctico de una eosinofilia. *An Med Interna (Madrid)* 2004; 21: 244-252.

Cristina Tomás-Jiménez<sup>1</sup>, Jorge Parra-Ruiz<sup>2</sup><sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Reina Sofía, Murcia.<sup>2</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

## Fármacos biológicos e infecciones

### INTRODUCCIÓN

Es conocido que los pacientes afectos de diferentes enfermedades

autoinmunes/inflamatorias, en tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresores como ciclofosfamida, azatioprina o metotrexato, presentan una incidencia aumentada de infecciones [1]. Este incremento se ha asumido como un tributo a cambio de la mejoría, casi siempre parcial, del curso de la enfermedad. La introducción de los modernos fármacos biológicos supuso un notable avance en el tratamiento de estos procesos, de tal manera que muchos de los pacientes experimentaron una mejoría espectacular en el curso de su padecimiento. No obstante, y en general tras su comercialización, pronto comenzaron a aparecer publicaciones que relacionaban la administración de estos fármacos con la aparición de diferentes efectos no deseados, entre ellos algunas infecciones, ocasionalmente graves.

Dentro del grupo de fármacos biológicos más utilizados se incluyen los bloqueadores de citoquinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), *infliximab*, *etanercept* y *adalimumab*, los blo-

**Tabla 1.** Tiempo desde el inicio del tratamiento con anti-TNF y diagnóstico de la enfermedad tuberculosa. I:E: ratio entre tiempo hasta desarrollo de enfermedad de *infliximab* frente a *etanercept*. Modificado de 7.

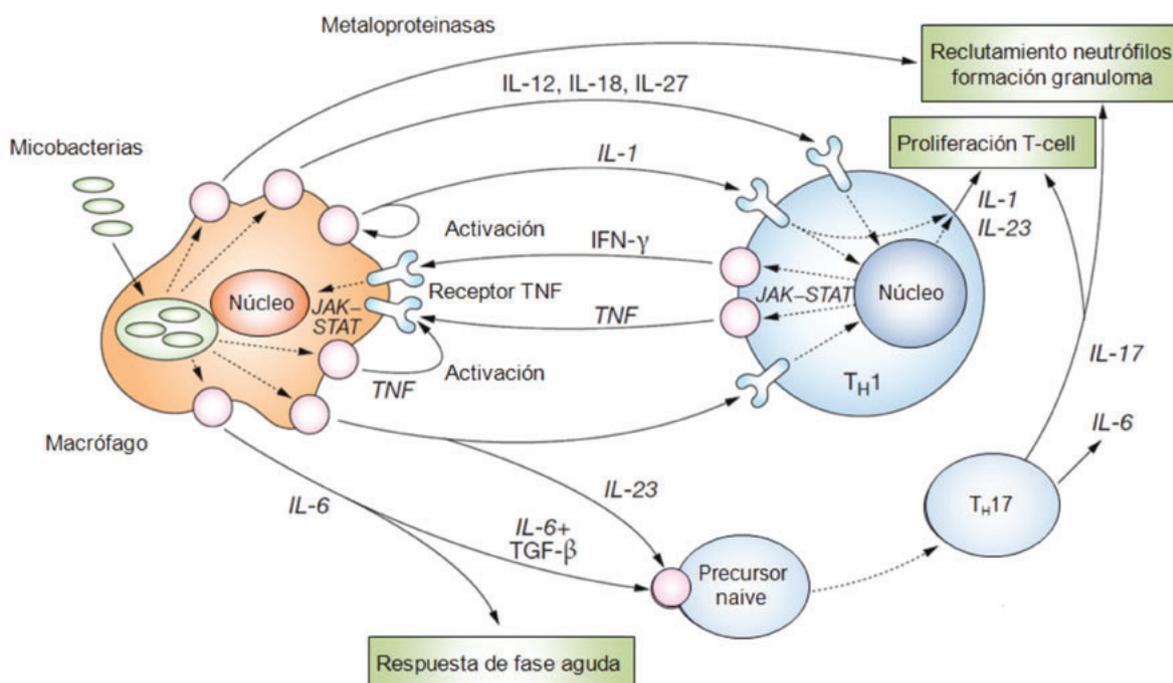
	Infliximab Tiempo (n)	Etanercept Tiempo (n)	I:E
Wallis et al	17 sem (248)	48 sem (39)	1:2,8
Wolfe et al	21 sem (4)	--	n/a
Keane et al	12 sem (70)	--	n/a
Askling et al	19 sem (11)	32 sem (6)	1:1,7
Brassard et al	17 sem (19)	79 sem (32)	1:4,6
Total (media ponderada)	16,2 sem	59,6 sem	1:3,7

queadores de interleucina 1 como el *anakinra*, o los anticuerpos anti CD20, como el *Rituximab*.

El registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas (BIOBADASER) es el mayor registro español de estas características. En los datos de Noviembre de 2009 [2], se recogen la presencia de 7.289 eventos posiblemente relacionados con

las terapias biológicas en un total de 5.493 pacientes, de los cuales, casi el 80% fueron considerados como no graves. Las infecciones supusieron el 33,6% del total, y fueron el segundo de los motivos de suspensión del tratamiento y la primera causa de acontecimientos adversos mortales (Tabla 1). Las infecciones más frecuentemente asociadas al empleo de estos fármacos fueron aquellas que afectaron a las vías

**Figura 1.** Representación esquemática de los procesos que suceden en el macrófago tras la infección por micobacterias. La fagocitosis de las micobacterias por el macrófago induce una intensa respuesta TH1. El macrófago induce la respuesta TH1 mediante la secreción de varias interleucinas y, al mismo tiempo, se autoinduce mediante la secreción de IL-1 y TNF. Por otro lado la secreción de IL-6 e IL-23 inducen la diferenciación de los precusores naíve y estimulan la respuesta de fase aguda. Las células TH1 activadas estimulan a su vez al macrófago mediante la secreción de TNF- $\alpha$  y TNF- $\beta$  induciendo una mayor respuesta macrofágica. La secreción de metaloproteinasas junto a la hiperestimulación de macrófagos y TH17 da lugar al reclutamiento de neutrófilos y a la formación del granuloma. Modificado de 4.



respiratorias altas y bajas (>40%) y el germen más frecuentemente implicado fue el estafilococo, seguido de las micobacterias. Datos similares han sido comunicados en el registro BIOBADASER brasileño [3]. Aunque no se debe perder de vista que en estos pacientes intervienen otros factores depresores del sistema inmune, como la propia enfermedad, y el hecho de recibir, de forma adicional a las terapias biológicas, corticoides y otros inmunosupresores, el riesgo de infecciones es

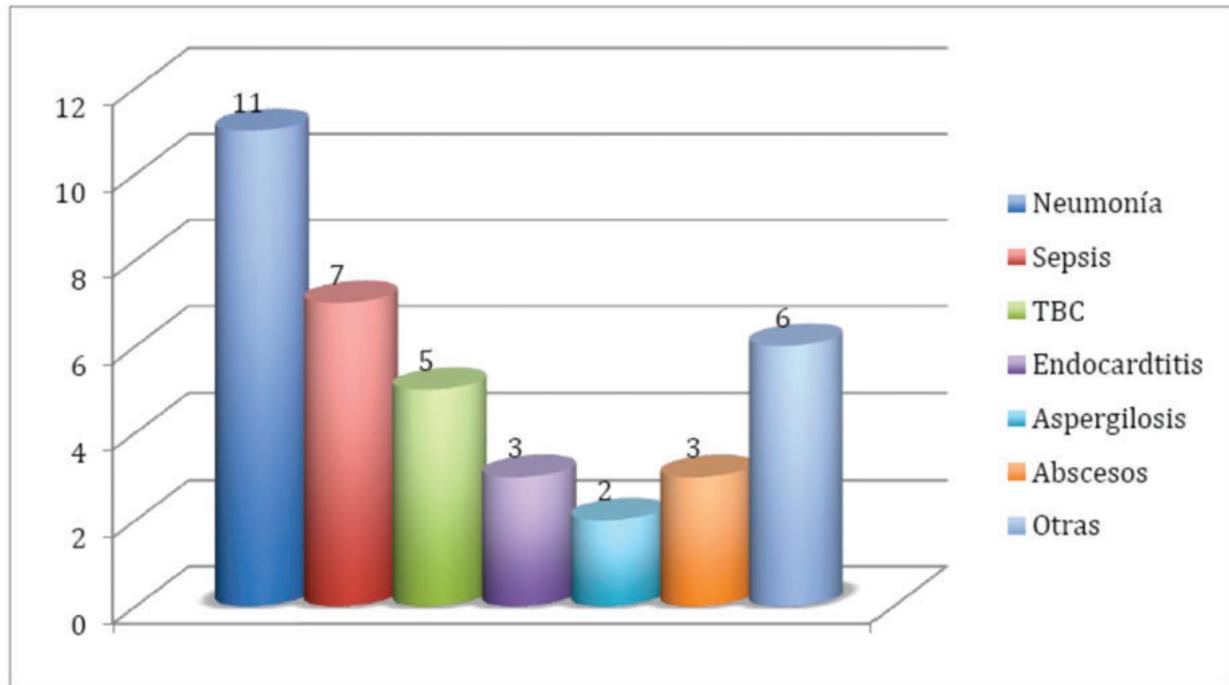
indudable y nos obliga a estar alerta y tomar las medidas oportunas para minimizarlas.

#### FÁRMACOS ANTI-TNF

Aunque la descripción detallada de los mecanismos asociados a la cascada de acontecimientos mediados por la liberación de TNF excede con mucho el propósito de esta revisión, una representación esquemática se ilustra en la figura 1 [4]. El TNF desempeña un papel fundamental en el desencadenamiento y control de

la respuesta inmunitaria, tanto frente a bacterias como frente a virus, pero especialmente frente a microorganismo intracelulares. El TNF es fundamental para la formación de granulomas, estructura histológica básica para el control de enfermedades tales como tuberculosis, histoplasmosis, aspergilosis invasora, etc., lo que explica que las principales enfermedades infecciosas asociadas con su empleo, en nuestro medio, sean aquellas mediadas por micobacterias, si bien se ha

**Figura 2.** Patología infecciosa relacionada con el empleo de fármacos biológicos responsable de acontecimiento adverso mortal. Modificado de 2.



descrito también un aumento de otras enfermedades bacterianas y de algunas enfermedades virales.

En los estudios de registro no se detectó un aumento de la incidencia de infecciones en los pacientes que habían recibido tratamiento con anti-TNF. Posibles explicaciones para la incapacidad de esos ensayos para detectar el aumento del riesgo de infección serían el tamaño muestral bajo, la inclusión de pacientes que, por lo general, tienen menos comorbilidades que los que habitualmente se tratan en la práctica clínica y el corto período de seguimiento, habitualmente inferior a un año [5].

#### ► Tuberculosis

La tuberculosis (TB) latente afecta a cerca de dos mil millones de

personas [6], siendo el riesgo de desarrollo de enfermedad tuberculosa tras una infección latente de aproximadamente un 10% a lo largo de toda la vida, aumentando el riesgo en pacientes inmunocomprometidos.

Todos los fármacos que interactúan con el TNF han demostrado, en modelos animales, la reducción de la capacidad de formación de granulomas, si bien en los humanos, la incidencia de infecciones asociadas al tratamiento con anticuerpos monoclonales parece superior a la asociada con el empleo de receptores solubles [7]. Hasta el momento tres grandes estudios han evaluado la incidencia de TB en los pacientes tratados con diferentes anti-TNF. Wallis et al [8] publicaron en el

año 2004 los datos de las infecciones comunicadas al sistema de alerta americano desde 1998 a 2002. Cuando los autores compararon la incidencia de TB entre los pacientes que habían recibido infliximab o etanercept, encontraron que el empleo de infliximab se asociaba significativamente con una mayor proporción de casos de enfermedad diseminada (25% vs 10%) y con un menor tiempo desde el inicio del tratamiento con el anti-TNF y el desarrollo de la enfermedad (17 vs 48 semanas). Posteriormente, Brassard et al [9] elaboraron un estudio de casos y controles en pacientes con artritis reumatoide para detectar los factores de riesgo asociados al desarrollo de TB. El tratamiento con esteroides (RR:

1,7 IC95% 1.3-2.2), infliximab (RR: 1.6 IC95% 1.0-2.6) y etanercept (RR: 1,2 IC95% 0.9-1.8) se asociaron con un mayor riesgo de TB. No obstante, en este estudio se utilizó como marcador indirecto de TB el consumo de isoniazida, por lo que es posible que muchos casos de infección latente (ILT) se clasificaran como TB, lo que explicaría la alta incidencia de TB encontrada. Tubach F et al [10], utilizando datos prospectivos de una cohorte francesa, describieron un exceso de riesgo de desarrollo de TB asociado a anti-TNF, que fue mayor en el caso de los anticuerpos monoclonales. Este exceso de riesgo se observaría tanto de forma precoz, después del inicio del tratamiento, como de una forma más tardía, una vez pasada la primera fase del bloqueo del TNF. En el primer caso se trataría preferentemente de reactivaciones de infecciones latentes, mientras que en el segundo se trataría de nuevas infecciones [11].

Los datos españoles muestran también una mayor incidencia de TB en los pacientes en tratamiento con fármacos anti-TNF, si bien la tasa ha ido variando en función de las medidas adoptadas para la detección de la ILTB, de manera que se pueden establecer dos periodos bien diferenciados. Previa a la introducción de las medidas de detección de la ILTB la tasa estimada era de 1.893 pacientes por 10<sup>5</sup> habitantes en el año 2000 y 1.113 por 10<sup>5</sup> pacientes en el año 2001 [12]. A partir de la introducción de las medidas de detección en el año 2002 la incidencia de nue-

vos casos ha disminuido a 172 casos por 10<sup>5</sup> pacientes. Dicha cifra, todavía muy elevada, es debida a una incompleta adecuación a las guías de detección y tratamiento de la ILTB. De hecho, datos del registro español demuestran que si se siguen las recomendaciones vigentes, la probabilidad de desarrollar tuberculosis es 7 veces inferior que si no se siguen dichas recomendaciones [13]. Hecho este que también ha sido constatado en la cohorte francesa [14].

#### ►Otras infecciones

Las características particulares de la TB, especialmente las connotaciones epidemiológicas, justifican que los esfuerzos más intensos se hayan dirigido hacia su prevención y tratamiento, si bien el tratamiento con anti-TNF se asocia con un aumento de la incidencia de otras enfermedades infecciosas. El grupo BIOBADASER ha comunicado también un incremento en la incidencia de infecciones por *Listeria monocytogenes* en los pacientes en tratamiento con anti-TNF [15]. Otras infecciones cuya incidencia se encuentra aumentada en los pacientes en tratamiento con anti-TNF son la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* [16], aspergilosis [17] histoplasmosis diseminada, en países donde esta infección es endémica [18].

La mayoría de los estudios y los casos comunicados se han centrado en las infecciones bacterianas, si bien cada vez hay más datos acerca de un incremento de las infecciones virales en los pacientes en tratamiento con anti-TNF. Datos procedentes del registro

CORRONA (Consortium of Rheumatology Researchers of North America) mostraron que la infección por el virus varicela zoster (VZV) fue la infección más frecuente en los pacientes que recibieron metotrexate, anti-TNF u otros fármacos inmunosupresores y fue la responsable de más del 40% de las infecciones oportunistas comunicadas (19). Al igual que sucede con las otras infecciones, el riesgo parece ser superior para los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales (OR: 1,82 IC95%: 1,03-3,15), que para los tratados con receptores solubles [20].

Con respecto a los virus de las hepatitis, se han descrito casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) tras el empleo de fármacos anti-TNF [5], sin embargo se necesitan más estudios para determinar el papel del TNF alfa en la infección por el VHB y establecer la seguridad de estos fármacos en el seno de la infección crónica por VHB. Hasta entonces parece razonable tomar las mismas medidas en cuanto a despistaje y tratamiento con antivirales que para los pacientes que van a recibir tratamiento inmunosupresor [5]. Es importante reseñar que, hasta el momento, no se han comunicado datos que apoyen una modificación de la historia natural de la enfermedad por el virus de la hepatitis C y el tratamiento con anti-TNF, al igual que en el caso de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Existen numerosos casos y series de casos de pacientes con infección VIH tratados con anti-TNF sin que se haya comunicado

una mayor incidencia de efectos adversos que en la población no VIH [5].

Además de este incremento de las infecciones, el tratamiento con anti-TNF se asocia con un aumento de la gravedad de las infecciones bacterianas una vez desarrolladas. Bongartz et al comunicaron que la incidencia de infecciones graves asociadas al tratamiento con infliximab era el doble del esperado para la población general (OR: 2,0 IC95% 1,3-3,1), aumentando aún más en los casos en los que se habían utilizado dosis elevadas [21]. Del mismo modo, se ha comunicado una mayor incidencia de sepsis, incluyendo casos de infecciones por bacterias que en el paciente inmunocompetente rara vez se asocian con sepsis. Por todo ello se aconseja instaurar un tratamiento antibacteriano precoz en los pacientes en tratamiento con anti-TNF que desarrollen infecciones bacterianas [5].

### RITUXIMAB

El rituximab (RTX) origina la muerte de células B mediante su efecto en la proteína de superficie CD20. Inicialmente empleado en el tratamiento de neoplasias hematológicas, la eficacia en la disminución de las células B hizo que pronto se plantease su utilización en las enfermedades autoinmunes. La administración de RTX se traduce en una profunda depleción de las células B durante meses, pero los niveles de inmunoglobulinas se mantienen inalterados en la mayoría de los pacientes. Esto se cree que es debido a que las células plasmáti-

cas de larga supervivencia no expresan CD20. Esta ausencia de efecto en los niveles de inmunoglobulinas sugeriría que la administración de RTX no se asociaría con la aparición de enfermedades infecciosas [22]. Al igual que sucedió con los fármacos anti-TNF, los ensayos clínicos de registro no demostraron un incremento en la incidencia de enfermedades infecciosas.

La mayoría de los datos de seguridad de RTX provienen de los estudios realizados en patologías hematológicas, existiendo muy pocos datos en pacientes con enfermedades autoinmunes, por lo que será a los primeros a los que nos referiremos, sin olvidar que, en dichas patologías el fármaco suele asociarse a un tratamiento inmunosupresor intenso. Como señalábamos con anterioridad, los primeros ensayos clínicos no encontraron una incidencia de infecciones superior a la esperada y la mayoría de las infecciones observadas fueron de bajo grado [23].

Posteriormente, otros estudios aleatorizados encontraron resultados muy similares. Sin embargo, en aquellos ensayos en los que se incluyeron pacientes con linfomas asociados al VIH las infecciones fueron más frecuentes [24], e incluso en alguno de ellos existió un incremento significativo de la mortalidad relacionada con las mismas. Este incremento fue a expensas del grupo de pacientes con recuento de linfocitos CD4 más bajo [25].

En el caso de tratamientos prolongados con RTX sí se ha demostrado un incremento del ries-

go de infecciones. Vidal et al [26] realizaron un metaanálisis de 1.056 pacientes tratados con RTX como mantenimiento y encontraron que la incidencia de infecciones fue el doble que en el grupo de pacientes que no lo recibieron (OR: 1,99 IC95% 1,21-3,27). Datos muy similares se encontraron en otro metaanálisis [27] en el que el uso de RTX multiplicó el riesgo de infecciones por 2,8 (IC95%: 1,28-6,23). Sin embargo estos resultados hay que tomarlos con cautela dado que en ninguno de los dos estudios se estratificaron los resultados en función de la existencia de neutropenia (muy frecuente en los pacientes oncológicos en tratamiento de mantenimiento con RTX), o hipogammaglobulinemia, ocasionalmente asociada al empleo de RTX [22]. No obstante, se han comunicado casos de complicaciones infecciosas en este tipo de pacientes no asociadas a la presencia de neutropenia [28], lo que sugiere un papel directo del RTX en el aumento de la incidencia de infecciones.

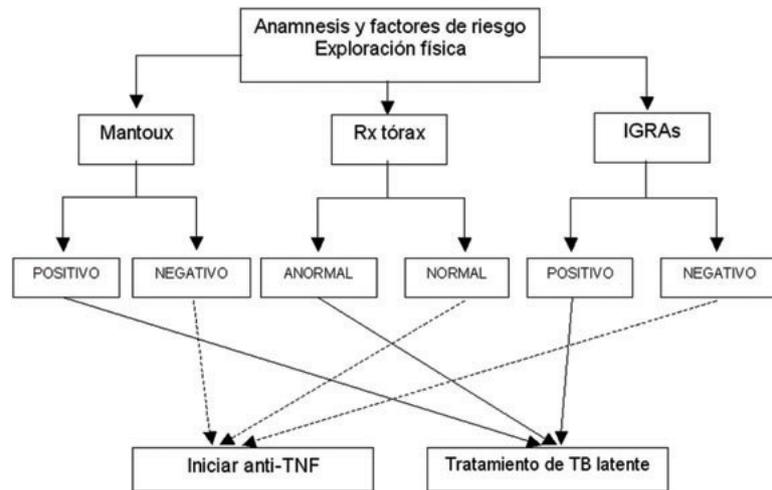
Especialmente importante es la asociación de RTX con dos enfermedades infecciosas virales: la hepatitis B (HB) y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Aunque en los ensayos clínicos de autorización del fármaco la HB no fue un problema significativo, cada vez se han comunicado más casos de reactivación del VHB tras tratamiento quimioterápico que incluya RTX. Targhetta et al [29] revisaron cerca de 400 pacientes con linfoma con

anticuerpos anti-HBc como única evidencia de contacto con el VHB. La incidencia de reactivación del VHB fue más de tres veces superior en el grupo de pacientes que habían recibido RTX (2,8% vs 0,8%). Más importantes aún son los datos comunicados recientemente por Yeo et al [30] que evaluaron de manera prospectiva la incidencia de reactivación de VHB en pacientes HBsAg negativos y Anti-HBc positivos. Los autores aleatorizaron 46 pacientes a recibir tratamiento quimioterápico (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) con o sin RTX (CHOP vs R-CHOP). De los 21 pacientes tratados con R-CHOP, cinco desarrollaron una reactivación del VHB (25%), incluido un caso de hepatitis fulminante, lo que no sucedió en ninguno de los 25 pacientes del grupo CHOP. Es por ello que cada vez son más los autores que aconsejan el empleo de profilaxis con antivirales en los pacientes que van a recibir tratamiento inmunosupresor que incluya RTX [22].

La LMP es una enfermedad desmielinizante del cerebro de etiología viral. Está originada por el poliovirus JC que produce la lisis de los oligodendrocitos. Es una enfermedad rara y, hasta el inicio del empleo de RTX y natalizumab, confinada a los pacientes con infección VIH. La aparición de casos de LMP en pacientes en tratamiento con RTX motivó que la FDA publicase una alerta y una modificación en el prospecto del fármaco alertando de la posibilidad de su aparición. Fuera de la infección VIH, en la

**Figura 4.** Actuación recomendada a fin de prevenir el desarrollo de tuberculosis en los pacientes que inician un tratamiento biológico (tomada de 37)



que la mejora de la inmunidad consigue controlar la enfermedad, la LMP es casi invariablemente fatal en pocos meses dado que no existe tratamiento específico, por lo que en el momento actual se aconseja valorar adecuadamente el beneficio riesgo del empleo de RTX y la suspensión inmediata si aparecen los primeros signos y síntomas de la enfermedad [22].

También se han comunicado ligeros incrementos en la incidencia de otras infecciones como meningoencefalitis por enterovirus, aplasia pura de células rojas por parvovirus B19 y neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) si bien no existen, hasta el momento, datos que apoyen la necesidad de profilaxis primaria en los pacientes que van a recibir tratamiento con RTX.

En los pacientes con enfermedades autoinmunes, dado que la

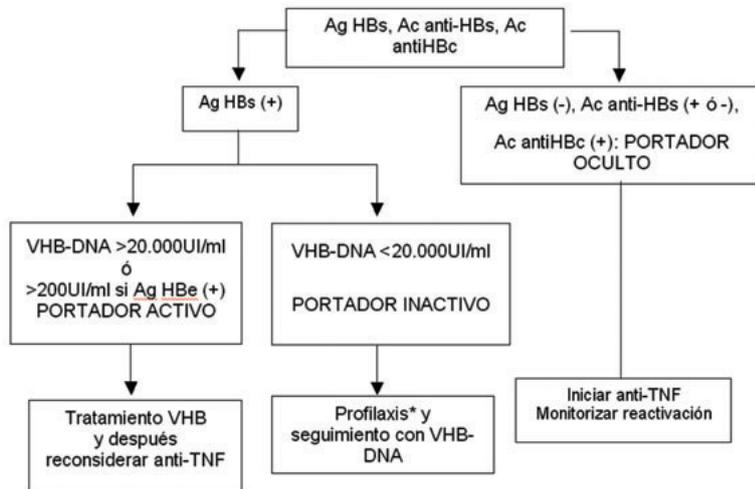
necesidad de tratamiento de mantenimiento con RTX, y que la inmunosupresión global es menor que en los pacientes con enfermedades hematológicas, la incidencia de complicaciones infecciosas es también menor, aunque se han comunicado casos de PCP y de LMP [22].

#### ANAKINRA

El Anakinra es una forma recombinante del antagonista del receptor de la interleucina-1 humana (IL-1Ra). El bloqueo de la unión de la IL-1 al receptor tipo I de la IL-1 inhibe la síntesis y secreción de mediadores de la inflamación como el óxido nítrico y la prostaglandina E2 [31].

Uno de los primeros estudios que evaluaron la seguridad de anakinra fue publicado en el año 2004 [32]. En ese estudio, 1414 pacientes fueron aleatorizados a recibir anakinra o placebo. Se es-

**Figura 5.** Recomendaciones de actuación para la prevención del desarrollo de hepatitis B en pacientes que van a recibir terapia anti-TNF.



\* Profilaxis con lamivudina 1-2 semanas antes de iniciar anti-TNF y hasta 3-6 meses después de finalizarlo

tablecieron cuatro grupos en función de la existencia o no de comorbilidades (alto y bajo riesgo). De manera global, la incidencia de efectos adversos y eventos infecciosos fue ligeramente superior en los pacientes de alto riesgo, existiendo una tendencia a la mayor incidencia de infecciones graves en los pacientes que habían recibido anakinra (2,5% vs 0%), siendo más frecuente en los pacientes con afectación previa pulmonar (3,4% vs 1,6%). Es especialmente importante destacar que en ninguno de los pacientes se detectó la existencia de infecciones oportunistas como TB, histoplasmosis, listeriosis o aspergilosis. Del mismo modo, Mertens y Singh [33] realizaron una revisión sistemática de todos los estudios aleatorizados controlados por placebo en los que

se comunicara la eficacia y seguridad del tratamiento con anakinra. Incluyeron cinco ensayos con un total de 2846 pacientes. Los autores encontraron un ligero aumento de la incidencia de infecciones graves en los pacientes que habían recibido anakinra (1,8% vs 0,6%) si bien no alcanzó diferencias estadísticamente significativas, concluyendo en la seguridad del fármaco.

Finalmente se han comunicado algunos casos de infecciones protésicas en pacientes en tratamiento con anakinra [34], si bien es difícil establecer el papel del anakinra dado que la existencia de infecciones protésicas está aumentada en los pacientes con artritis reumatoide, especialmente si utiliza prednisona, que puede incrementar la tasa de infecciones hasta tres veces [35].

### RECOMENDACIONES PARA PREVENIR EL DESARROLLO DE INFECCIONES OPORTUNISTAS ASOCIADAS AL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS

En todos los pacientes en los que se va a iniciar un tratamiento con fármacos biológicos, especialmente anti-TNF, se debe investigar la posibilidad de una ILTB, mediante la realización de Mantoux y Rx de tórax (Figura 4). Si el Mantoux tiene una induración >5mm, y se descarta infección activa, se valorará como ILTB indicando tratamiento adecuado con isoniacida durante 9 meses, rifampicina durante 4 o rifampicina más piracinamida durante dos; al cabo de un mes de iniciado este tratamiento podrá instaurarse el tratamiento biológico. Si el Mantoux es negativo, debe repetirse en el plazo de una semana (efecto Booster), si sigue siendo negativo y la Rx de tórax y los datos epidemiológicos no sugieren infección, se inicia el tratamiento con el biológico. Si la Rx es patológica se tomarán las medidas para descartar una infección activa. Un tema controvertido es la utilización de las modernas técnicas basadas en la detección del interferón- $\gamma$ , que podrían complementar más que sustituir, al clásico Mantoux (36). En pacientes con evaluación inicial negativa y que inician tratamiento con biológicos, especialmente anti-TNF, si tienen riesgo de exposición a la micobacteria (contacto con enfermos, viajes a zonas de elevada prevalencia, prisión) parece recomendable hacer nuevas valoraciones con carácter periódico [36].

Con respecto al virus de la hepatitis B (VHB) es importante evaluar la presencia de infección en todos los pacientes que vayan a iniciar tratamiento mediante la solicitud de Ag HBs, anti-HBs y anti-HBc. En los pacientes con Ag HBs (+) es necesario determinar la carga viral para distinguir entre portadores activos (VHB-DNA >20.000UI/ml) de portadores inactivos (VHB-DNA <20.000 UI/ml). En los primeros debería iniciarse un tratamiento específico del VHB y no comenzar el tratamiento con anti-TNF hasta que la infección esté controlada. En los portadores inactivos se recomienda profilaxis con análogos de nucleósidos que incluye lamivudina, adefovir o entecavir, junto a control de transaminasas y carga viral del VHB. La profilaxis debería hacerse previa a la administración del anti-TNF y hasta 3-6 meses después de haberlo finalizado [37].

El tercer grupo, que incluye a los pacientes con Ag HBs (-) y anti-HBc (+), es el de los portadores ocultos del VHB. En este grupo se han descrito reactivaciones con reaparición del AgHBs y/o incremento de los niveles de DNA. La estrategia más coste efectiva es la de monitorizar la carga viral y, en caso de reactivación, introducir los análogos antes referidos. La utilización en este grupo de lamivudina de forma profiláctica puede producir una selección de cepas resistentes [37].

### CONCLUSIONES

El empleo de fármacos biológicos se ha traducido en una mejo-

ra del pronóstico y de la calidad de vida de muchos pacientes con enfermedades autoinmunes, sin embargo su utilización se asocia con la aparición de enfermedades infecciosas que en algunas ocasiones son potencialmente graves. Especialmente relevante es la asociación entre los fármacos anti-TNF en la reactivación y aparición de nuevos casos de enfermedad tuberculosa o entre el RTX y la LMP. Dichos efectos adversos no deben traducirse en una retirada de la utilización de dichos fármacos si no en la adopción de medidas adecuadas encaminadas a la prevención y tratamiento precoz de estas infecciones.



### BIBLIOGRAFÍA

- Ramos A. Infecciones en el paciente inmunodeficiente. ¿Qué papel tienen los fármacos?. *ReumatolClin* 2008;4 (Supl 3):1-6
- Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas, Informe Noviembre 2009. Acceso online <http://biobadaser.ser.es/biobadaser/cgi-bin/upload/archivo.aspx?id=75>
- Registro brasileño de monitorización de terapias biológicas en enfermedades reumáticas BIOBADA-BRASIL. Informe Diciembre 2009. Acceso online <http://biobadaser.ser.es/biobadamerica/Brasil/cgi-bin/upload/archivo.aspx?id=15>
- van Ingen J, Boeree MJ, Dekhuijzen PN, van Soolingen D. Mycobacterial disease in patients with rheumatic disease. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:649-56
- Raychaudhuri R, Nguyen CT, Raychaudhuri SK, Gershwin ME. Incidence and nature of infectious diseases in patients treated with anti-TNF agents. *Autoimmun Reviews* 2009;9:67-81
- Lonnroth K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis: prospects for control. *Semin Respir Crit Care Med*.2008;29:481-91
- Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, Vinh D. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:148-55
- Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson JY, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with TNF antagonists. *Clin Infect Dis* 2004;38:1261-5.
- Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *J Infect Dis* 2006;43:1532-7
- Tubach F, Salmon-Ceron D, Ravaud P, Mariette X. The RATIO observational study: French registry of opportunistic infections, severe bacterial infections, and lymphomas complicating anti-TNF therapy. *Joint Bone Spine* 2005;72:456-60
- Wallis RS. Mathematical modeling of the cause of tuberculosis during tumor necrosis factor blockade. *Arthritis Rheum* 2008;58:947-52
- Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2122-7
- Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M; Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum*. 2007 Jun 15;57:756-61
- Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with solu-

- ble tumor necrosis factor receptor therapy: the three-years prospective French Research Axed on Tolerance of biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1884-94.
15. Peña-Sagredo JL, Hernández MV, Fernandez-Llanio N, Giménez-Ubeda E, Muñoz-Fernandez S, Ortiz A, et al. Listeriamonocytogenes infection in patients with rheumatic diseases on TNF-alpha antagonist therapy: the Spanish Study Group experience *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:854-9
  16. Kaur N, Mahl TC. Pneumocystisjiroveci (carinii) pneumonia after infliximab therapy: a review of 84 cases. *Dig DisSci* 2007;52:1481-4
  17. Warris A, Bjorneklett A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N engl J Med* 2001;344:1099-100
  18. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, Edwards ET, Schwieteman WD, Siegel JN, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002;46:2565-70
  19. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, Tindall E, Kavanaugh A, Zheng C, et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:380-6
  20. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, Zink A. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009;301:737-44
  21. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85
  22. Gea-Banagloche J. Rituximab-associated infections. *SeminHematol* 2010;47:187-98
  23. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J ClinOncol*. 1998;16:2825-33
  24. Spina M, Jaeger U, Sparano JA, Talamini R, Simonelli C, Michieli M, et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trial. *Blood*. 2005;105:1891-7
  25. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, Sparano JA, Cesarman E, Chadburn A, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood*. 2005;106:1538-43
  26. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Dreyling M, Hsu Schmitz SF, Chen A, Shpilberg O. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:248-55
  27. Aksoy S, Dizdar O, Hayran M, Harputluoglu. Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2009;50:357-65
  28. Cabanillas F, Liboy I, Pavia O, Rivera E. High incidence of non-neutropenic infections induced by rituximab plus fludarabine and associated with hypogammaglobulinemia: a frequent unrecognized and easily treatable complication. *Ann Oncol* 2006;17:1424-7
  29. Targhetta C, Cabras MG, Mamusa AM, Mascia G, Angelucci E. Hepatitis B virus-related liver disease in isolated anti-hepatitis B-core positive lymphoma patients receiving chemo- or chemo-immune therapy. *Haematologica*. 2008;93:951-2
  30. Yeo W, Chan TC, Leung NW, Lam WY, Mo FK, Chu MT, Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J ClinOncol*. 2009;27:605-11
  31. Kalliolias GD, Liossis SN. The future of the IL-1 receptor antagonist anakinra: from rheumatoid arthritis to adult-onset Still's disease and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Expert OpinInvestig Drugs*. 2008;17:349-59
  32. Schiff MH, DiVittorio G, Tesser J, Fleischmann R, Schechtman J, Hartman S, et al. The safety of anakinra in high-risk patients with active rheumatoid arthritis: six-month observations of patients with comorbid conditions. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1752-60
  33. Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2009;36:1118-2
  34. Leonardou A, Giali S, Daoussis D, Siambi V, Gogos H, Liossis SN. Moraxellacatarrhalis-induced septic arthritis of a prosthetic knee joint in a patient with rheumatoid arthritis treated with anakinra: comment on the article by Schiff et al. *Arthritis Rheum* 2005;52:1337
  35. Wolfe F, Michaud K. Rates and predictors of joint and bone infections in patients with rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum* 2004;50Suppl 9:S477
  36. Winthrop KL and Chiller T. Preventing and treating biologic-associated opportunistic infections. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 405-410
  37. Use of Infliximab in Particular Clinical Settings: Management Based on Current Evidence Alfredo Papa, Giammarco Mocci, Michele Bonizzi, Carla Felice, Gianluca Andrisani, Italo De Vitis, Luisa Guidi and Antonio Gasbarrini. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1575 - 1586.

IV SEMINARIO  
INTERDISCIPLINARIO  
DE AUTOINMUNIDAD

# Neurología y Autoinmunidad

Salón de Actos del  
Hospital Torrecárdenas

Almería, 16 de Octubre de 2010



[www.aadea.es](http://www.aadea.es)  
[www.gestiondeviajes.com/aadeaneuro](http://www.gestiondeviajes.com/aadeaneuro)

# PRÓXIMOS EVENTOS



**Seminario de Neurología  
y autoinmunidad  
Almería Octubre 2010**



**IV Curso de residentes  
Málaga Noviembre 2010**



**V Congreso AADEA  
Febrero 2011  
Jaén**

[www.adea.es](http://www.adea.es)