

# AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Autoinmunes

## REVISIONES

**Farmacogenómica**

**Enfermedad pulmonar intersticial en las enfermedades autoinmunes sistémicas**

## Presentación

Decimotercer número de la revista "Cuadernos de Autoinmunidad"

## Literatura Comentada

Síndrome Antifosfolípido. Lupus Eritematoso Sistémico. Artritis Reumatoide. Esclerodermia. Embarazo en enfermedades autoinmunes. Síndrome de Sjögren. Vaculítis. Oftalmología. Dermatología. Sarcoidosis. Miopatías inflamatorias. Genética. Inmunología. Enfermedad de Behçet. Nefrología. Hipertensión pulmonar. Pediatría.

## Casos Clínicos

**Cuadernos de Autoinmunidad**

Año 6, Volumen 2  
Julio 2013

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



**Coordinador:**

Norberto Ortego Centeno

**Colaboradores:**

M<sup>a</sup> Ángeles Aguire Zambrano

Ana Ávila Bernabeu

M<sup>a</sup> del Mar Ayala Gutiérrez

Ana Celia Barnosi Marín

José Luis Callejas Rubio

Marisol Camacho Lovillo

M<sup>a</sup> Jesús Castillo Palma

Enrique De Ramón Garrido

Rosa García Portales

Franacisco J. García Hernández

Rocío González León

Estíbaliz Iglesias Jiménez

Encarnación Jiménez Rodríguez

M<sup>a</sup> José Lirola Cruz

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

Javier Martín Ibáñez

Ezequiel Martín

Ana M<sup>a</sup> Márquez Ortiz

Manuela Moreno Higuera

Fco. Javier Muñoz Vico

Nuria Navarrete Navarrete

Norberto Ortego Centeno

Raquel Ríos Fernández

Paloma Rivera de Zea

Ricardo Ruiz Villaverde

José Luis Rodríguez García

David Sánchez Cano

Julio Sánchez Román

José Mario Sabio Sánchez

María Teruel

José Antonio Vargas Hitos

**Diseño de portada y maquetación:**

Miguel Ángel Molina

Tel: 625752842

E-mail: mamolinagarcia@gmail.com

**Impresión:**

Ediciones Adhara

Pol. Industrial Virgen de Las Nieves

Ctra. Río Dilar, nave 7. 18110

Las Gabias (Granada)

Web: www.adhara.es

E-mail: ediciones@adhara.com

Depósito legal: M-2346-2009

ISSN: 1889-3031

# CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

## DÉCIMOTERCER NÚMERO

### MALOS TIEMPOS, BUENOS PROFESIONALES

Queridos amigos, llega, en un país convulso por engaños, crisis de salida incierta, recortes y corrupción sin límites, en el que ninguna institución puede servir como reducto de confianza, un nuevo número de Cuadernos. Cuando, gracias a los esfuerzos continuos de nuestros dirigentes, de todos los signos políticos, cada día se acompaña de nuevos motivos de vergüenza e indignación, que hacen que levantarse de la cama para echarse al mundo sea un auténtico esfuerzo, la tarea de los profesionales del campo de la Salud, miembros de la AADEA y colaboradores de esta revista, sigue siendo merecedora de encomio. Llevamos ya 5 años con nuestra revista y número tras número las colaboraciones siempre llegan a tiempo. Por eso y por la calidad de todas ellas, es de justicia dar, una vez más, las gracias a todos los colaboradores.

En este número incluimos dos artículos de fondo: el primero dedicado a farmacogenética, un campo que seguramente crecerá mucho en el futuro más próximo, y otro a una visión práctica de la enfermedad pulmonar intersticial en las conectivopatías. Contamos, además, con la colaboración de los revisores habituales, a los que se suma el Dr. José Luis Rodríguez García, del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, persona de gran entusiasmo y capacidad de trabajo sin límite. Por último, dos casos clínicos de los presentados en el Curso de residentes de Málaga que, por problemas de cabeza, se quedaron excluidos del número anterior.

Para cerrar la revista contamos nada menos que con el magnífico programa, aun provisional, del próximo Congreso de la AADEA, que se celebrará en Almería el próximo mes de Febrero de 2014 (días 13 a 15). El Comité Organizador, liderado por la Dra. Barnosi, ha preparado uno de máxima calidad, con el carácter multidisciplinario propio de nuestra AADEA que esperamos sea atractivo para muchos profesionales, de igual manera que esperamos que lo sea el presente número de Cuadernos.

Un fuerte abrazo

Norberto Ortego Centeno



Ana Mª Márquez Ortiz  
Javier Martín Ibáñez

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

## Farmacogenómica: estado actual de la medicina personalizada en Autoinmunidad

### INTRODUCCIÓN

Existe una elevada variabilidad interindividual en el grado de eficacia y tolerancia a los medicamentos. Para la mayoría de los principales fármacos, una proporción de los pacientes no responde tras la administración de una dosis estándar, responde sólo parcialmente o experimenta toxicidad. Aunque existen numerosos factores que influyen en esta variación, tales como edad, sexo, terapias concomitantes o naturaleza de la enfermedad, los factores genéticos juegan un papel fundamental en la absorción, distribución y metabolismo de los fármacos así como en la interacción con sus dianas específicas. En general, se estima que el componente genético supone entre un 15 y un 95% de las diferencias interindividuales en el metabolismo y respuesta a los medicamentos.

La idea de que la respuesta a fármacos está determinada por factores genéticos surgió en los años 50, cuando se observó que algunos pacientes con una deficiencia hereditaria de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa desarrollaban una hemólisis grave al ser tratados con un fármaco antipalúdico. Este hallazgo explicó por qué la hemólisis se observaba principalmente en afroamericanos, en los cuáles la deficiencia de esta enzima es común, y raramente en caucásicos de descendencia europea. En 1959, Vogel acuñó el término farmacogenética para describir diferencias hereditarias en la respuesta a fármacos. Más recientemente, el término farmacogenómica fue introducido para reflejar la reciente transición de la genética a la genómica y el uso del análisis del genoma completo para la identificación de genes que contribuyen a esta variabilidad <sup>1</sup>.

Dada la potencial toxicidad y el elevado coste de las terapias en autoinmunidad, el número de estudios que analizan la influencia de variantes genéticas en la respuesta a distintos fármacos ha aumentado considerablemente en los últimos años. El propósito de esta revisión es analizar los avances logrados en el campo de la farmacogenómica y evaluar el estado actual de la medicina personalizada en las enfermedades autoinmunes.

### FARMACOGENÉTICA: ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN EN GENES CANDIDATOS

Los estudios de asociación en genes candidatos han permitido la identificación de numerosos polimorfismos genéticos potencialmente implicados tanto en la aparición de reacciones adversas a fármacos como en la eficacia del tratamiento. Los primeros avances en el campo de la farmacogenética de las enfermedades autoinmunes ya se han hecho patentes, así, en la actualidad, existe un ensayo farmacogenético con aplicación en la práctica clínica. Es el caso de la azatioprina, uno de los inmunosupresores más utilizados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide (AR), enfermedad inflamatoria intestinal, artritis psoriásica, esclerosis múltiple (EM) o lupus eritematoso sistémico (LES). A pesar de su utilidad clínica, un porcentaje de los pacientes que reciben la dosis estándar de este fármaco desarrollan mielosupresión. Los estudios farmacogenéticos han revelado que este efecto adverso está causado en parte por variantes genéticas del gen TPMT (tiopurina metiltransferasa), que llevan a una baja actividad de la enzima y a la consecuente acumulación de nucleótidos tioguanina en los tejidos hematopoyéticos. En este ejemplo, el efecto es monogénico y altamente penetrante; sin embargo, esto no es así en la mayoría de los casos, sino que la aparición de efectos adversos o la respuesta a una determinada terapia están determinadas por la interacción de múltiples genes.

La mayoría de los estudios de genes candidatos realizados en el campo de la farmacogenética se han centrado en el estudio de genes que participan en el metabolismo o transporte de fármacos o que codifican las dianas terapéuticas de los mismos. En este sentido, se han publicado estudios farmacogenéticos de la terapia con fármacos bloqueantes del TNF (factor de necrosis tumoral) en los que se analizan numerosas variantes localizadas en el gen que codifica esta citoquina, así como en los genes que codifican sus receptores. De la

misma manera, los estudios de la respuesta a rituximab se han centrado en el análisis de variantes genéticas de los genes FCGR2A y FCGR3A (Fc fragment of IgG, low affinity IIa, receptor y Fc fragment of IgG, low affinity IIIa, receptor), que codifican los receptores de superficie celular a los cuáles se une rituximab. Sin embargo, ninguna de las variantes que se han visto asociadas con la eficacia de estos fármacos ha sido aún validada como marcador clínico de respuesta a la terapia.

## FARMACOGENÓMICA: ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN DEL GENOMA COMPLETO

La principal desventaja del tipo de aproximación anteriormente descrita es que no permite identificar genes más allá del conocimiento que se tiene sobre los mecanismos de acción de los fármacos. A diferencia de éstos, los estudios de asociación de genoma completo (GWASs, genome-wide association studies) permiten la identificación de factores de susceptibilidad totalmente nuevos proporcionando un mayor conocimiento biológico de rasgos fenotípicos complejos.

Desde el año 2005, la disponibilidad de datos exhaustivos sobre la variabilidad genética gracias a los proyectos internacionales HapMap y 1000 genomas junto con el desarrollo de métodos que permiten el genotipado de un gran número de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, single-nucleotide polymorphisms) simultáneamente, han revolucionado el estudio de la base genética tanto de las enfermedades complejas como de la eficacia y toxicidad a fármacos.

El propósito de los GWASs es el análisis de variantes genéticas a lo largo de todo el genoma para identificar señales de asociación con un fenotipo determinado. El diseño de esta estrategia se basa en el hecho de que las variantes genéticas se heredan como haplotipos (combinación de alelos de diferentes loci de un cromosoma que son transmitidos juntos), permitiendo analizar únicamente los SNPs que marcan un haplotipo y, por lo tanto, evitando la necesidad de genotipar todas las variantes presentes en el mismo.

El gran éxito que han supuesto los GWASs para el avance en el conocimiento de la base genética de las enfermedades autoinmunes, ha llevado a un interés creciente en la aplicación de este tipo de metodología a la identificación de variantes involucradas en la respuesta a fármacos.

Sin embargo, los resultados en el campo de la farmacogenómica no han sido tan prometedores como cabría esperar. Hasta el momento se han publicado ocho GWASs en relación a la farmacogenómica de las enfermedades autoinmunes, seis en AR<sup>2,7</sup> y dos en EM<sup>8,9</sup>, de los cuales sólo uno ha detectado señales por encima del umbral de significación establecido para este tipo de metodología ( $p \leq 5 \times 10^{-8}$ )<sup>6</sup>. La Tabla 1 recoge

un resumen de estos estudios y sus hallazgos más significativos. Estos resultados nos permiten hacer un análisis preliminar y evaluar la complejidad que subyace a la identificación de potenciales predictores de la respuesta a fármacos.

Como se puede apreciar en la Tabla 1, la principal diferencia entre los GWASs realizados en farmacogenómica y aquéllos llevados a cabo en enfermedades autoinmunes es el tamaño muestral. Mientras que estos últimos generalmente exceden los 2000 casos y 2000 controles, el número de pacientes en tratamiento incluidos en sus homólogos farmacogenómicos no supera los 1000 en la mayoría de los casos. Los GWASs de enfermedades complejas como lo son las enfermedades autoinmunes, necesitan y se benefician de grandes cohortes, dado que el umbral de significación estadística es muy restrictivo por el elevado número de SNPs analizados. Pero estas grandes colecciones de muestras son difíciles de conseguir en el caso de la farmacogenómica, puesto que estos estudios incluyen por definición una enfermedad, generalmente con una prevalencia baja, junto a un fenotipo de respuesta a fármacos, reduciendo por tanto la población de estudio disponible. Por otro lado, algunos de los GWASs en farmacogenómica carecen de cohortes de replicación, lo cual supone un paso esencial para la validación de los resultados obtenidos en la cohorte inicial.

Actualmente se están llevando a cabo meta-análisis de GWASs que integran los resultados obtenidos en varios estudios con el fin de aumentar la potencia estadística. Esta aproximación está permitiendo la identificación y validación de numerosos loci asociados a autoinmunidad. Sin embargo, esto resulta más complejo cuando se trata de estudios farmacogenómicos, debido a la heterogeneidad existente entre los mismos. Como puede verse en la Tabla 1, los distintos GWASs tienen en cuenta diferentes criterios a la hora de valorar la respuesta. Así, por ejemplo, en el caso de la respuesta a fármacos anti-TNF, el momento en el que se evalúa la eficacia de la terapia tras la administración del fármaco es muy variable. Incluso dentro de un mismo estudio puede existir heterogeneidad entre las distintas cohortes analizadas. En el GWAS llevado a cabo por Plant et al. [3], tres SNPs asociados con buena respuesta a la terapia anti-TNF en el análisis inicial mostraron un efecto en sentido opuesto en la cohorte de replicación, asociándose con pobre respuesta en esta última. Esta heterogeneidad puede ser una de las causas por las que los resultados obtenidos no son consistentes entre los diferentes estudios y las asociaciones observadas en unos no se replican en otros. Recientemente, se ha publicado un GWAS [6] que analiza la respuesta a la terapia con diversos fármacos anti-TNF (adalimumab, etanercept e infliximab) en 2.706 pacientes de AR recogidos a través de una colaboración internacional, incluyendo datos de dos GWASs previos [2, 3]. A pesar de ser el estudio farmacogenómico con mayor número de muestras publicado hasta el momento en el campo

**Tabla 1.** Estudios de asociación del genoma completo publicados en relación a la respuesta a fármacos en enfermedades autoinmunes.

Enfermedad	Fármaco	Medida respuesta	Cohorte inicial (n)	Cohorte replicación (n)	Principales asociaciones	Valor p	Refs.
AR	Anti-TNF	$\Delta$ DAS28 / EULAR a 3 meses	89	-	MAFB (rs6028945) IFNK (rs7046653)	$2 \times 10^{-7}$ $5 \times 10^{-7}$	2
	Anti-TNF	$\Delta$ DAS28 a 6 meses	566	774	EYA (rs17301249) PDZD2 (rs1532269)	$6 \times 10^{-5}$ $7 \times 10^{-4}$	3
	Anti-TNF	$\Delta$ DAS28 a 3 meses	882	1821	Desierto génico (rs4411591)	$5 \times 10^{-5}$	4
	Anti-TNF	$\Delta$ DAS28 / EULAR a 3 meses	196	-	NR2F2 (rs10520789)	$6 \times 10^{-7}$	5
	Anti-TNF	$\Delta$ DAS28 / EULAR de 3 a 12 meses	2,706	290	CD84 (rs6427528)	$8 \times 10^{-8}$	6
	Anti-IL6	$\Delta$ DAS28 a 4 meses ACR20 a 6 meses	1,157	526	CD69 (rs11052877)	$4 \times 10^{-3}$	7
EM	IFN- $\beta$	EDSS a 24 meses	206	81	GPC5 (10492503)	$7 \times 10^{-3}$	8
	IFN- $\beta$	EDSS a 24 meses	106	-	GRIA3 (rs12557782)	$2 \times 10^{-3}$	9

Tabla 1. AR, artritis reumatoide; EM, esclerosis múltiple; TNF, factor de necrosis tumoral; IL6, interleuquina 6; IFN, interferón;  $\Delta$ DAS28, cambio absoluto en DAS28; EULAR, European League Against Rheumatism; ACR, American College of Rheumatology; EDSS, expanded disability status scale; Ac, anticuerpo; MAFB, v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B; IFNK, interferon, kappa; EYA, eyes absent homolog 4; PDZD2, PDZ domain-containing protein 2; NR2F2, nuclear receptor subfamily 2, group F, member 2; CD84, leucocyte differentiation antigen CD84; CD69, early activation antigen CD69; GRIA3, glutamate receptor, ionotropic, AMPA 3; GPC5, glypican 5.

de la autoinmunidad, no se identificó ninguna asociación con la respuesta a la terapia anti-TNF. Sin embargo, al analizar los pacientes tratados con cada fármaco de manera individual, identificaron un SNP en el gen CD84, implicado en la maduración y activación de linfocitos T, asociado con la eficacia del tratamiento con etanercept. Además, este polimorfismo influía en la expresión del gen, de manera que una expresión más alta estaba asociada con una mejor respuesta al fármaco. Este hallazgo pone de manifiesto que, dentro de un mismo tipo de terapia, la base genética de la respuesta al tratamiento puede variar en función del fármaco y, por lo tanto, la consideración de la terapia anti-TNF de manera global puede estar enmascarando señales de asociación.

## DE LA FARMACOGENÓMICA A LA MEDICINA PERSONALIZADA

A pesar de los limitados resultados obtenidos hasta el momento, debemos tener en cuenta que el campo de

la farmacogenómica de las enfermedades autoinmunes es relativamente nuevo. De hecho, como se ha comentado, sólo la respuesta al tratamiento con fármacos bloqueantes del TNF en pacientes de AR y con IFN- $\beta$  en pacientes de EM ha sido objeto de GWASs, mientras que la farmacogenómica de las restantes enfermedades autoinmunes continúa sin explorar. Aún así, esta metodología ha permitido identificar un polimorfismo en el gen CD84 como un posible biomarcador de la respuesta al tratamiento con etanercept en pacientes de AR [6]. Por lo tanto, a la vista de estos primeros resultados, cabe esperar que los hallazgos de algunos de estos estudios puedan ser usados a largo plazo para el desarrollo de test genéticos simples que permitan determinar el fármaco más adecuado o la dosis más apropiada que debe suministrarse a cada paciente.

En conclusión, la búsqueda de marcadores de respuesta al tratamiento en enfermedades autoinmunes es una tarea difícil pero fructífera. Los esfuerzos colaborativos a gran escala permitirán obtener un elevado número de muestras permitiendo analizar subgrupos más homogéneos de pacientes. En este sentido, se obtendrán resultados más consistentes al incluir pacientes naive tra-

**Figura 1.**

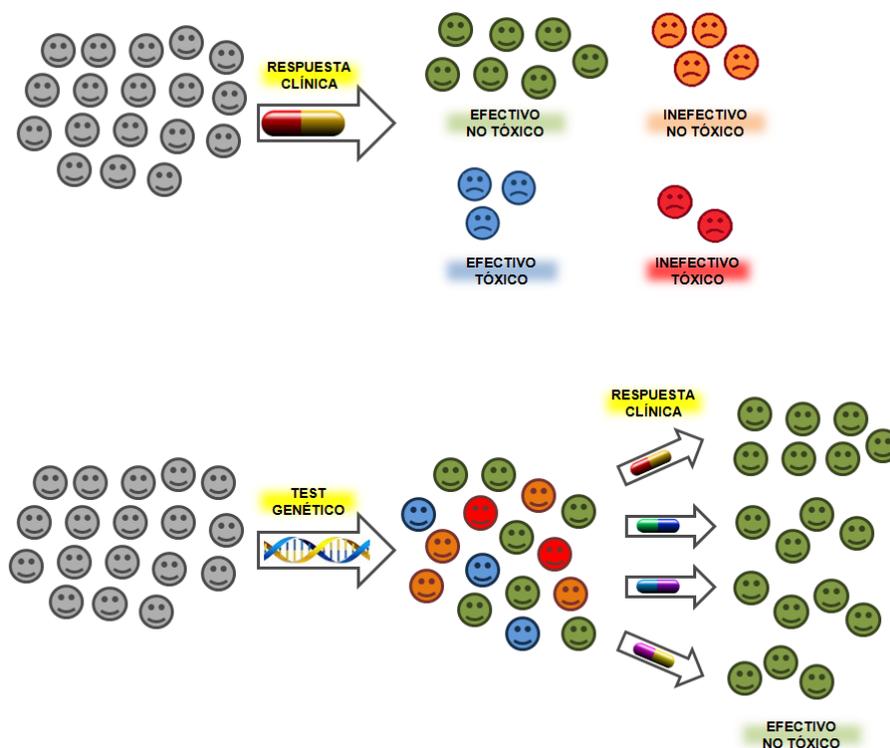


Figura 1. Aplicación de la farmacogenómica a la práctica clínica.

tados con un único fármaco o al comparar aquéllos que presentan fenotipos extremos, es decir, pacientes que presentan una respuesta extremadamente buena con los que peor responden a la terapia. Con persistencia, el objetivo de estratificar a los pacientes en función de la probabilidad de respuesta a un fármaco concreto podrá lograrse. La identificación de los factores genéticos implicados en la respuesta al tratamiento proporcionará una mejora de la comprensión de las vías patogénicas que influyen en la variabilidad en la eficacia. El progreso real llegará a ser evidente cuando nuevas aproximaciones terapéuticas clínicamente beneficiosas sean incorporadas a la práctica clínica. Aunque estamos aún muy lejos, se está progresando hacia el objetivo principal de la farmacogenómica, la aplicación a la clínica y el alcance de la medicina personalizada (Figura 1).

## REFERENCIAS

1. Harper AR, Topol EJ. Pharmacogenomics in clinical practice and drug development. *Nat Biotechnol.* 2012 Nov; 30(11):1117-1124.
2. Liu C, Battiwalla F, Li W, Lee A, Roubenoff R, Beckman E, et al. Genome-wide association scan identifies candidate polymorphisms associated with differential response to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis. *Mol Med.* 2008 Sep-Oct; 14(9-10):575-581.
3. Plant D, Bowes J, Potter C, Hyrich KL, Morgan AW, Wilson AG, et al. Genome-wide association study of genetic predictors of anti-tumor necrosis factor treatment efficacy in rheumatoid arthritis identifies associations with polymorphisms at seven loci. *Arthritis Rheum.* 2011 Mar; 63(3):645-653.
4. Umicevic Mirkov M, Cui J, Vermeulen SH, Stahl EA, Toonen EJ, Makkinje RR, et al. Genome-wide association analysis of anti-TNF drug response in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Dec 11.
5. Krintel SB, Palermo G, Johansen JS, Germer S, Essioux L, Benayed R, et al. Investigation of single nucleotide polymorphisms and biological pathways associated with response to TNFalpha inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenet Genomics.* 2012 Aug; 22(8):577-589.
6. Cui J, Stahl EA, Saevarsdottir S, Miceli C, Diogo D, Trynka G, et al. Genome-Wide Association Study and Gene Expression Analysis Identifies CD84 as a Predictor of Response to Etanercept Therapy in Rheumatoid Arthritis. *PLoS Genet.* 2013 Mar; 9(3):e1003394.
7. Wang J, Bansal AT, Martin M, Germer S, Benayed R, Essioux L, et al. Genome-wide association analysis implicates the involvement of eight loci with response to tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics J.* 2012 Apr 10.
8. Byun E, Caillier SJ, Montalban X, Villoslada P, Fernandez O, Brassat D, et al. Genome-wide pharmacogenomic analysis of the response to interferon beta therapy in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2008 Mar; 65(3):337-344.
9. Comabella M, Craig DW, Morcillo-Suarez C, Rio J, Navarro A, Fernandez M, et al. Genome-wide scan of 500,000 single-nucleotide polymorphisms among responders and nonresponders to interferon beta therapy in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009 Aug; 66(8):972-978.



Norberto Ortego Centeno  
José Luis Callejas Rubio

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

## ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS. UNA VISIÓN PRÁCTICA.

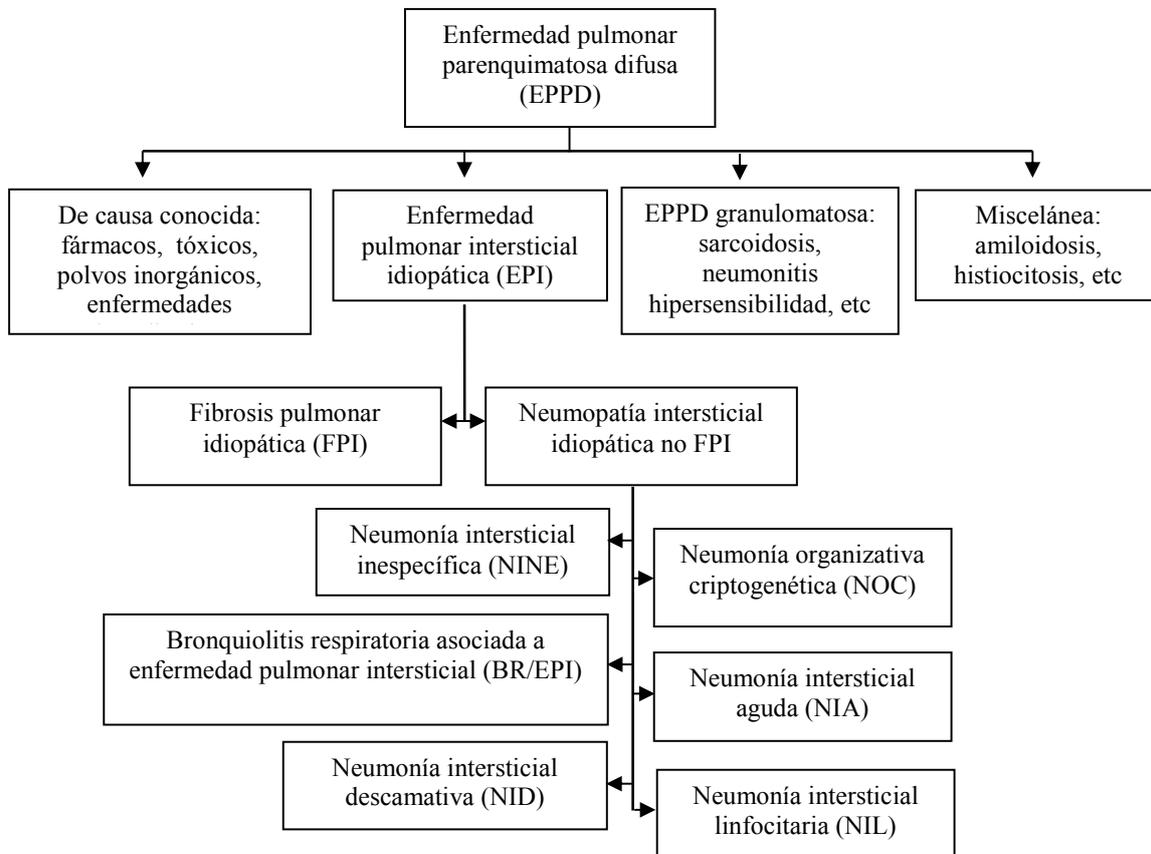
La afectación pulmonar en las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) es prevalente, responsable de una morbilidad y mortalidad significativa y con posible asiento en todos y cada uno de sus componentes (vías aéreas, intersticio y vasos), lo que puede dar lugar a diferentes manifestaciones clínicas: pleuritis, síndrome bronquiectásico, neumopatía intersticial, hemorragia alveolar, hipertensión pulmonar, etc <sup>1</sup>. Precisamente, la afectación de más de un compartimento pulmonar en un mismo paciente debe hacernos sospechar una EAS <sup>2</sup>. Una de las manifestaciones de más interés es la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), aquella en la que el proceso inflamatorio asienta, preferentemente, en el espacio entre el epitelio alveolar y el endotelio capilar, aunque en muchas ocasiones puede afectar a las estructuras próximas (espacio aéreo, vías aéreas periféricas y vasos sanguíneos adyacentes, junto a su epitelio y endotelio correspondiente) <sup>3</sup>. Muchas veces la EPI aparecerá en el contexto de una EAS ya conocida, pero en otras muchas ocasiones puede ser la primera manifestación de la misma, precediendo a las manifestaciones extrapulmonares en varios meses y hasta años, o hacerlo en pacientes con manifestaciones sutiles, o incluso ser la forma frustrada de una EAS <sup>4,5</sup> que puede pasar desapercibida a un médico no experto en este tipo de patologías. La prevalencia calculada de una EAS en un paciente con EPI oscila entre 13-30% <sup>6,7</sup>. Es por ello que una pregunta que debemos plantearnos, ante un paciente diagnosticado de EPI, es: ¿se encuentra en el contexto de una posible EAS? Nuestro objetivo es hacer una serie de reflexiones en torno a esta pregunta.

Para centrar el problema, es bueno partir de la clasificación actual de la enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa (EPPD), consensuada entre expertos de EEUU y Europa en 2001 y publicada en 2002 <sup>8</sup>. Según esta clasificación, la EPPD incluiría 4 grupos de patologías (Fig. 1): 1) las asociadas a agentes tóxicos o etiologías conocidas, entre ellas las conectivopatías; 2) la enfermedad pulmonar intersticial idiopática (EPII); 3) las EPPDs predominantemente granulomatosas; y 4) una miscelánea entre las que se incluyen linfangioleiomatosis, amiloidosis, neumonía eosinofílica, histiocitosis, etc. Una lectura rápida y poco aten-

ta nos podría transmitir la idea de que la que aparece en las conectivopatías sería única y diferente de las otras. Sin embargo, prácticamente todas los patrones de EPIIs pueden aparecer en el contexto de las EAS. El grupo de expertos consideró 7 formas de EPII (Fig 1): la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) sería la más frecuente y la más fácil de diagnosticar sin métodos invasivos; las otras 6, por orden de frecuencia, incluirían la neumonía intersticial inespecífica (NINE), que los expertos insisten en que es un grupo provisional, por lo heterogéneo, la neumonía organizativa criptogénica (NOC), la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad intersticial (BR-EPI), la neumonía intersticial aguda (NIA), la neumonía intersticial descamativa (NID) y la neumonía intersticial linfoide (NIL). Hay que tener en cuenta que las EPIIs pueden solaparse entre ellas y, aunque la clasificación se basa en criterios histológicos, suele haber una alta discrepancia interobservador, de tal manera que el diagnóstico debe considerar tanto los hallazgos histológicos como los obtenidos en las pruebas de imagen, sin olvidar las manifestaciones clínicas, y, en ocasiones, solo va a poder establecerse de forma definitiva con el paso del tiempo <sup>8</sup>. Vamos a hacer una breve referencia a cada una de ellas y su relación con la EAS.

La FPI es la EPII más frecuente. El sustrato histológico es la neumopatía intersticial usual (NIU). Desde el punto de vista patológico se caracteriza por la heterogeneidad espacial y temporal de las lesiones que se encuentran en diferentes estadios <sup>9</sup>. Los expertos la diferenciaron del resto de EPIIs porque tiene unas características de imagen, en la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR), que le son propias, lo que permite que el radiólogo pueda hacer el diagnóstico con una especificidad del 90% <sup>10</sup>, haciendo innecesaria la biopsia pulmonar en la mayoría de los casos <sup>11</sup>. Los hallazgos típicos de la TACAR son el patrón reticular, las bronquiectasias y bronquioloectasias de tracción y el panal de abeja (que indica una enfermedad avanzada), de predominio basal y subpleural. No son típicos ni la consolidación ni los nódulos. La presencia de vidrio deslustrado no es un hallazgo típico, aunque no es infrecuente y siempre asociado a patrón reticular predominante <sup>8</sup>. Su presencia, de forma aislada, se relaciona con inflamación

**Figura 1.** Clasificación de la enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa (EPPD) <sup>8</sup>



intersticial, llenado de espacios aéreos por macrófagos, fibrosis parcheada o una combinación de todo lo anterior, pero cuando se asocia a líneas reticulares, bronquiectasias de tracción y bronquiloectasias suele ser la expresión de una fibrosis histológica, sin que sea, como muchas veces se cree, expresión de inflamación reversible al tratamiento <sup>8</sup>. Aunque en un paciente con una EPI todo apunte a una NIU, incluida la histología, si se hizo biopsia, siempre debemos excluir posibles agentes etiológicos, entre ellos la asbestosis, una neumopatía por hipersensibilidad o una conectivopatía <sup>7,8</sup>.

Sobre la NINE existe mucha incertidumbre <sup>12</sup>. La idea de los expertos es que bajo este término se engloba más de un proceso. En general se aceptan dos variantes: una fibrosante y otra celular <sup>13</sup>. La segunda sería muy poco frecuente y de mejor pronóstico. Aparece en personas más jóvenes que la NIU; histológicamente, las lesiones son homogéneas temporoespacialmente, de predominio bibasal y producen un vidrio deslustrado evidente (bilateral, simétrico y subpleural) y sin apenas panal de abeja en la TACAR <sup>14,15</sup> que, en todo caso, tiene unos hallazgos más inespecíficos que en la FPI <sup>15</sup>, de la cual se diferencia, también, por su mejor pronóstico. El hallazgo de una NINE como sustrato histológico de una EPI debe hacer redoblar los esfuerzos

para encontrar una causa subyacente, especialmente un agente ambiental o una EAS <sup>8</sup>.

La NOC predomina en fumadores de ambos sexos. Se caracteriza por una neumonía organizativa que afecta a los ductos alveolares y alveolos, con o sin poliposis intrabronquiolar. Tiene un curso subagudo (menos de 3 meses), de inicio tras un proceso presumiblemente infeccioso y es frecuente la presencia de síntomas generales como pérdida de peso, mialgia o fiebre junto a parámetros inflamatorios en la analítica <sup>8</sup>. La tendencia es a la resolución, espontánea o tras la administración de glucocorticosteroides, aunque, en ocasiones, evoluciona a fibrosis pulmonar, sobre todo si hay lesiones reticulares <sup>16</sup>. La TACAR se caracteriza por la presencia de condensaciones únicas o múltiples, de predominio en lóbulos inferiores, que suelen ser subpleurales o peribronquiales, no siendo infrecuente el vidrio deslustrado (60%) y la presencia de nódulos (15%) <sup>8</sup>. La NOC puede aparecer en el contexto de varios procesos, especialmente infecciones y EAS.

La BL-EPI se asocia al consumo de tabaco. No suele revertir gravedad y cede al dejar el tabaco. Histológicamente se caracteriza por la presencia de macrófagos con inclusiones pigmentadas en bronquiolos de primer y segundo orden. En la TACAR hay nódulos centrolobares, engrosamiento de la pared de las vías

aéreas, zonas parcheadas de atrapamiento aéreo y vidrio deslustrado <sup>10</sup>. En principio no guarda relación con las EAS.

La NID es una entidad muy infrecuente. Se considera, por muchos autores, como un paso más de la BL-EPI (aparece también, casi de forma exclusiva, en fumadores) y su denominación sería incorrecta, puesto que más que descamación, lo que existe es un acúmulo intraalveolar de macrófagos con las mismas inclusiones pigmentadas que en la BL-EPI <sup>8</sup>. La TACAR muestra un vidrio deslustrado preferente en LLII y periferia. El patrón reticular es escaso y el panal de abeja tiene unos quistes de menor tamaño que en la FPI <sup>10</sup>. Muy raramente se ha descrito asociada a EAS en pacientes no fumadores.

La NIA es de rápida instauración, caracterizándose por una neumonía organizativa difusa indistinguible histológicamente del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) propio de la sepsis y el shock. Los pacientes suelen tener una clínica previa compatible con infección vírica de vías respiratorias altas, con afectación del estado general, como si se tratara de un síndrome seudogripal <sup>17</sup>. El hallazgo más típico de la TACAR es el vidrio deslustrado, de predominio basal, cuya extensión depende del tiempo de evolución <sup>8</sup>. En las fases iniciales es bilateral y parcheado, haciéndose más extenso conforme progresa la enfermedad. La NIA se ha descrito asociada a EAS en ocasiones excepcionales, sobre todo LES, miopatías inflamatorias, EMTC y AR <sup>4</sup>.

La NIL formaría parte de la hiperplasia linfoide pulmonar y sería de presentación poco frecuente. Afecta sobre todo a mujeres de mediana edad y su instauración es insidiosa a lo largo de meses o años. Es frecuente la fiebre, el dolor torácico y las artralgias y en la analítica la presencia de anemia moderada y gammapatía poli o monoclonal. El hallazgo más típico de la TACAR es el vidrio deslustrado que puede acompañarse de lesiones reticulares en el 50% de los casos. Puede haber quistes o panal de abeja perivascular. También puede haber nódulos o consolidación. El hallazgo de una NIL obliga a buscar una EAS, especialmente un S. de Sjögren, o una inmunodeficiencia, pero también se ha asociado a enfermedades autoinmunes organoespecíficas: tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica, hepatitis autoinmune, miastenia gravis o cirrosis biliar primaria <sup>8</sup>. Aunque suele tener un curso favorable y responder al tratamiento con corticoides, hasta en un 1/3 de los casos puede progresar a fibrosis pulmonar.

Aunque, como acabamos de comentar, prácticamente la totalidad de los patrones de las EPIs pueden aparecer en el contexto de una EAS, hay que considerar que cada patrón de EPI tiene predilección por una u otra (Tabla 1). De tal manera que en la esclerodermia (ES), en la que existe EPI hasta en el 75% de los casos <sup>18</sup>, el patrón predominante será la NINE y, muy raramente, la NIU; en la AR, en la que la EPI relevante

**Tabla 1.** Principales patrones de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), apreciados en las diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS)

EAS	PATRÓN DE EPI
ES	NINE+++ NIU +
MMII	NINE +++ NOC +++ NIA + NIU +
AR	NIU++++ NINE+++ NIL ++ NOC + NIA +
SS	NINE ++++ NIL +++ NOC+ NIU + NIA +
LES	NINE++ NIA+ NIL + NOC + NIU
EMTC	NINE++ NIU +

aparece en aproximadamente un 10% de los casos <sup>19</sup>, predomina la NIU, seguido de la NINE y, más infrecuentemente, la NIL, NOC y NIA; en las miopatías inflamatorias, tanto polimiositis (PM), como dermatomiositis (DM), en las que el intersticio pulmonar se afecta en un 35-40% de los pacientes <sup>20</sup>, predominan la NINE y la NOC, con menos frecuencia la NIA y la NIU; en el S. Sjögren, con una frecuencia de EPI significativa del 10% <sup>21</sup>, esperamos encontrar, por este orden de frecuencia, NINE, NIL, y excepcionalmente NOC, NIU o NIA; en el LES la EPI es muy infrecuente (3-8%) <sup>22</sup>, siendo la NINE la más prevalente, seguida de NIA, NIL, NOC y NIU, que son igual de poco frecuentes; en la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) se ha descrito EPI hasta en el 65% de los casos <sup>23</sup>, aunque el tipo está mucho peor definido.

¿Por qué tiene tanto interés saber si el paciente con una EPI tiene una EAS de fondo? Al menos tendríamos una triple razón: 1) avanzar en el conocimiento. Esto solo es posible si la clasificación de los pacientes es correcta; 2) arriesgar en el tratamiento, pues los enfermos con FPI tienen una respuesta al tratamiento actual descorazonadora; 3) afinar en el pronóstico. Aunque en este sentido hay discrepancia en la literatura, puesto que algunos autores han encontrado un peor pronóstico en los pacientes con EAS <sup>24, 25</sup>, en general se asume que los pacientes con EPI asociada a EAS tienen un mejor pronóstico, lo que se constató en un trabajo multicéntrico reciente de Part JU et al, en el que se incluyeron 362 pacientes con EPI biopsiada. Los 93 enfermos con EAS de fondo, tuvieron una supervivencia de 131 meses frente a 80,5 meses en los pacientes con FPI <sup>26</sup>; esto a pesar de que ambos grupos tuvieron una función pulmonar similar al inicio de la enfermedad. Un hallazgo de gran interés fue que, al hacer un análisis de subgrupos, se observó que la supervivencia fue mayor cuando el patrón histológico era una NIU (177 vs 66,9 meses), pero similar cuando el patrón era una NINE, cuando, clásicamente se había considerado que el mejor pronóstico de la EPI asociada a las EAS era por un predominio de la NINE frente a la NIU. Los pacientes con NIU asociada

a AR tuvieron una supervivencia similar a la de los pacientes con NIU asociada a FPI. En los últimos años se ha venido destacando que la histología de la NIU asociada a las EAS sería discretamente distinta a la de la FPI, con menos focos fibroblásticos entre otros hallazgos <sup>27</sup>, lo que podría explicar, al menos en parte, ese mejor pronóstico.

Un problema cotidiano, en relación con la EPI, es que, en ocasiones, el neumólogo puede pasar por alto el diagnóstico de una EAS. En un estudio reciente, Castelino FV et al, <sup>28</sup> demostraron que una evaluación dirigida de los pacientes con EPI, por médicos experimentados, permite reclasificarlos como EPI asociada a EAS en un 28% de los casos etiquetados como FPI, y cambiar el diagnóstico de la EAS asociada a una EPI, en el 36%, con el consiguiente cambio en la actitud terapéutica, que sucedió hasta en el 80% de los casos. En otro estudio, también reciente, los autores encontraron que, de 114 pacientes con EPI, 34 presentaron una EAS asociada, la mitad de las cuales se diagnosticaron a partir del diagnóstico de la EPI. En este mismo estudio, hasta el 66% de los pacientes tuvieron algún autoanticuerpo <sup>7</sup>. Es decir, la alta prevalencia de las conectivopatías implica la necesidad de un estudio dirigido en todos los pacientes con EPI. Un estudio que debe repetirse de forma periódica porque, como ya comentamos, la EPI puede preceder a la EAS en el tiempo. En un estudio japonés, 19 de 68 pacientes con EPI desarrollaron una EAS en un seguimiento de

1 a 11 años. Los factores de riesgo de desarrollarla fueron el sexo femenino y una menor edad. En estos casos, la EPI tuvo un mejor pronóstico <sup>29</sup>. Hallazgos similares a los encontrados por Romagnoli M, et al., en cuyo estudio, de un total de 27 pacientes con EPI patrón NINE, seguidos durante dos años, el 51,8% desarrolló alguna enfermedad autoinmune <sup>30</sup>.

¿Qué estudios debería realizarse a fin de identificar al mayor número de pacientes con EPI asociada a EAS? Lo más importante es hacer una historia clínica detallada y una exploración minuciosa en búsqueda de datos como sequedad de mucosas, Raynaud, debilidad muscular, lesiones cutáneas (especialmente máculas y pápulas de Gottron), sin olvidar la práctica de una capilaroscopia, junto a una determinación de CPK <sup>7</sup> y de autoanticuerpos específicos <sup>31</sup>. La determinación de anticuerpos antinucleares (ANA) y factor reumatoide no es suficiente, como nos dejó claro un trabajo de Fischer A, et al. Estos autores estudiaron una posible miopatía inflamatoria en 37 pacientes con EPI, que confirmaron en 9 casos (24%) en un plazo de 24 meses. Todos los pacientes tuvieron ANA negativos, solo 2/9 mostraron debilidad y 3/9 ascenso de CK; en 7 la determinación de anti-PL-7 (anti treonil-tRNA sintetasa) fue positiva y en 2 la de anti-PL-12 (anti alanil-tRNA sintetasa) <sup>32</sup>. Algunos autores han propuesto el término enfermedad del tejido conectivo con afectación pulmonar predominante para designar a los casos de EPI con datos clínicos (aunque sutiles),

**Tabla 2.** Principales patrones de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), apreciados en las diferentes enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS)

<b>1. Diagnóstico de NINE, NIU, NIL, NOC, NIA o NID (si no es fumador) por histología o TACAR</b>		
<b>2. EPI de causa desconocida</b>		
<b>3. Criterios insuficientes de clasificación de una EAS concreta</b>		
<b>4. Algún Ac específico o dos de las características histológicas sugerentes de EAS</b>	Anticuerpos específicos	ANA > 1/320 o FR >60UI/mL ANA patrón nucleolar Anti-CCP Anti-Scl-70 Anti-Ro Anti-La Anti-Sm Anti-RNP Anti-tRNA (Jo-1, PL-7, PL-12,...) Anti-PM-Scl Anticentrómero ANCA
	Hallazgos histológicos *	Agregados linfoides con centros germinales Pleuritis extensa Infiltrado plasmocitario predominante Colágeno denso perivascular

\* Se considera que existe una conectivopatía con afectación pulmonar predominante cuando se dan los 4 puntos.

NINE: neumoapatía intersticial inespecífica; NIU: neumoapatía intersticial usual; NIL: neumonía intersticial linfocitaria; NOC: neumonía organizativa criptogenética; NIA: neumonía intersticial aguda; NID: neumonía intersticial descamativa; ANA: anticuerpos anti nucleares; FR: factor reumatoide; anti-CCP: anti-péptido citrulinado.

analíticos o histológicos, sugerentes de EAS <sup>33</sup>, para cuyo diagnóstico han propuesto unos criterios que se recogen en la Tabla 2, entre los cuales no incluyen la presencia de anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo que, en nuestra opinión, también se deberían considerar. En un estudio de Foulon G. et al., 17 pacientes con EPI (3/17 con biopsia de NIU), mostraron ANCA (+) en el estudio de autoinmunidad, sin otros datos iniciales de vasculitis. En un seguimiento medio de 53 meses, 7/17 desarrollaron clínica de poliangiitis microscópica (PAM). La presencia de ANCA (+) implicaría un peor pronóstico <sup>34</sup>. El caso de la esclerosis sistémica sine escleroderma sería un ejemplo de una conectivopatía con afectación preferentemente pulmonar. Fue descrita en 1962 por Rodnan GP y Fennell RH <sup>35</sup> y contemplada como entidad independiente por Giordano et al <sup>36</sup>. Con posterioridad ha sido considerada una variante de la forma limitada, con manifestaciones clínicas muy similares <sup>37</sup>, cuyos criterios clasificatorios se recogen en la Tabla 3 y en la que se encontraría afectación pulmonar intersticial hasta en el 39% de los casos.

Dos temas de interés son la utilidad del lavado bronquioalveolar (BAL) y de la biopsia pulmonar en el diagnóstico de la EPI asociada a las EAS. Respecto al BAL, es indudable su utilidad en la evaluación global de un paciente con enfermedad pulmonar difusa <sup>38</sup>, en el caso de una EPI asociada a una EAS esta utilidad es más dudosa. Por ejemplo, en la EPI asociada ES, posiblemente la mejor estudiada de las neumopatías asociadas a EAS, se encuentran alteraciones en el BAL en un 38-72% de los pacientes no seleccionados <sup>39, 40</sup> y hasta en un 50% de los que tienen una TACAR normal <sup>41</sup>. En algún estudio se encontró una mejor respuesta a ciclofosfamida en aquellos que tenían un BAL con neutrofilia <sup>42</sup>, por lo que durante unos años algunos autores recomendaron la realización del BAL previo a la instau-

ración del tratamiento. Sin embargo, con posterioridad, se ha podido observar, que una mayor neutrofilia es el reflejo de una enfermedad más extensa y que el BAL no añade valor a las pruebas funcionales y la TACAR <sup>43</sup>, reservándose el BAL para casos atípicos o en los que se quiera descartar una complicación infecciosa.

En cuanto a la biopsia pulmonar, los expertos recomiendan realizarla en todo paciente con sospecha de EPI, que no tenga los característicos hallazgos clínicos y/o radiológicos de una FPI <sup>8</sup>. La presencia de un patrón tipo NINE, NIL o NOC, especialmente, nos obligarán a descartar una EAS, como ya comentamos, pero hay otros hallazgos histológicos más sutiles que también pueden alertar sobre una EAS, como son la presencia de colágeno perivascular denso, pleuritis extensa, agregados linfoides con formación de centros germinales, bronquiolitis folicular o una abundante infiltración linfoplasmocitoide <sup>44, 46</sup>. Cuando el paciente ya se sabe portador de una EAS, en general no está indicado realizar biopsia pulmonar <sup>4</sup>.

Una vez diagnosticada la EPI asociada a una EAS el problema reside en saber a quién tratar, cuándo tratar y con qué tratar. Para responder a estas cuestiones nos vamos a basar en la evidencia científica existente en pacientes con EPI asociada a la ES, que es sobre la que más estudios existen, y a partir de los cuales, los resultados se pueden extrapolar aunque con matices, al resto de la EAS. Los estudios longitudinales en ES nos han permitido conocer algo mejor la historia natural de la EPI asociada, con el objeto de poder identificar marcadores de riesgo de progresión de la enfermedad y factores pronósticos de respuesta al tratamiento. Frente a la idea inicial de que el descenso de la función pulmonar ocurría fundamentalmente durante los primeros 3-4 años del diagnóstico y que posteriormente el curso de la afectación pulmonar se volvía indolente, Khanna D et al <sup>47</sup> observaron que el grado de progresión era similar en los grupos con duración de la enfermedad de 0-2, 2-4 y más de 4 años respectivamente; a partir de estos resultados queda claro que es necesario el seguimiento estrecho, no solo en los primeros años sino, también a largo plazo, de la función pulmonar en este grupo de pacientes. Los dos datos fundamentales que definen el pronóstico y sientan las bases para iniciar el tratamiento son, por un lado la gravedad de la afectación pulmonar definida por criterios clínicos, funcionales y de imagen con lesiones extensas en la TACAR (figura 2), y por otro la rapidez de la progresión definida por una pérdida del 10% de la CVF o del 15% de la DLCO al año <sup>48</sup>.

Una vez se considere indicado el tratamiento, ¿cuáles son las opciones terapéuticas disponibles?

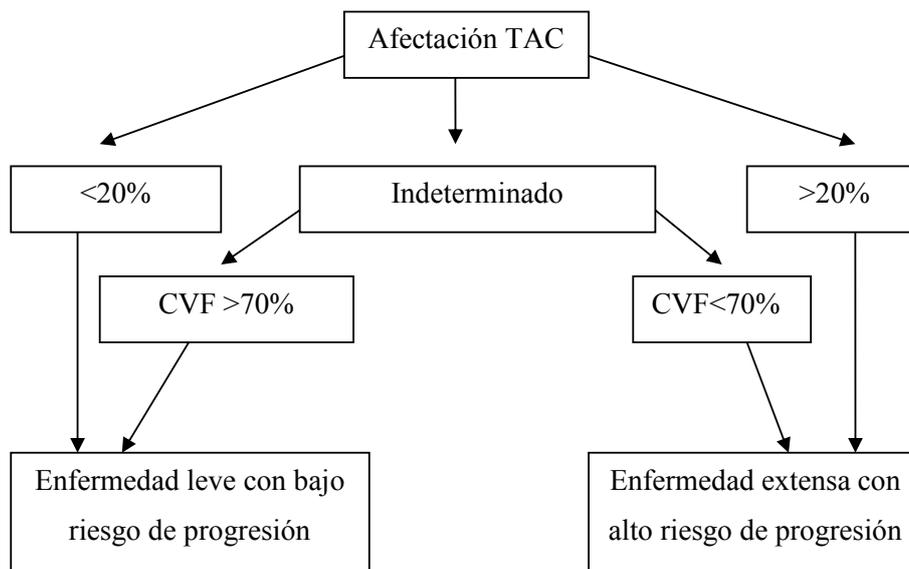
- Glucocorticosteroides (GC): los corticoides se usan en la EPI asociada a ES por sus propiedades antiinflamatorias y antiproliferativas. Sin embargo, su eficacia en los pacientes con ES no ha sido bien documentada, y debido al incremento del riesgo del desarrollo de crisis renales a dosis elevadas, su uso en este grupo

**Tabla 3.** Criterios clasificatorios de esclerodermia sistémica sine escleroderma <sup>36</sup>

1. Fenómeno de Raynaud o un equivalente vascular (úlceras distales, cicatrices de isquemia digital o capilaroscopia propia de ES.	
2. ANA (+), preferentemente ACA o anti Scl-70.	
3. Cualquiera de:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipomotilidad esofágica distal.</li> <li>- Hipomotilidad del intestino delgado.</li> <li>- Hipertensión arterial pulmonar.</li> <li>- Afectación cardíaca típica de ES.</li> <li>- Crisis renal.</li> </ul>
4. En ausencia de otra enfermedad autoinmune o patología responsable.	

ANA: anticuerpos antinucleares; ACA: anticuerpos anticentrómero.

**Figura 2.** Factores pronósticos de evolución de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI asociada a esclerodermia (ES))



de pacientes se recomienda en formas graves y a dosis bajas, inferiores a 15 mg/día. En el resto de las EAS se pueden usar dosis mayores.

- Ciclofosfamida (CYF): se han realizado dos estudios prospectivos, aleatorizados, controlados con placebo en pacientes con EPI asociada a ES. Tanto el “Scleroderma Lung Study (SLS)” con CYF oral <sup>49</sup>, como el “Fibrosing Alveolitis in Scleroderma Trial (FAST)” con CYF i.v. <sup>50</sup>, han demostrado una significativa, aunque leve, mejoría en la CPT y CVF, sin cambios significativos en la DLCO. En una reciente revisión sistemática que incluyó 17 ensayos clínicos, los resultados fueron coincidentes <sup>51</sup>. En un intento de identificar qué pacientes son los que mejor podrían responder al tratamiento con CYF, Roth et al <sup>52</sup> observaron que los que presentaron una afectación reticular del pulmón del 50% o superior y/o un índice de Rodnan de al menos 23 puntos lo hicieron significativamente mejor.

- Azatioprina (AZA): en un estudio aleatorizado prospectivo de 60 pacientes en los que se comparó ciclofosfamida oral frente a azatioprina durante 18 meses, se observó que ni la CVF ni la DLCO se modificaron en el primer grupo mientras que se deterioró en el grupo tratado con azatioprina <sup>53</sup>. En otro estudio, los pacientes que recibieron azatioprina tras un tratamiento de inducción con ciclofosfamida, presentaron estabilidad en las pruebas funcionales a los 2 años de seguimiento <sup>54</sup>. La práctica clínica habitual es no usar AZA de primera línea y sí como un posible tratamiento de mantenimiento una vez realizado la inducción con ciclofosfamida.

- Micofenolato de mofetilo (MMF): Simeon Aznar CP et al <sup>55</sup> evaluaron a 14 pacientes que fueron tratados con MMF durante 12 meses, observando que 6 de ellos presentaron mejoría, definida como una incre-

mento del más del 10% en la CVF, y otros 5 permanecieron estables. En otro estudio que incluyó a 98 pacientes con ES, Le EN et al <sup>56</sup>, observaron que las pruebas funcionales respiratorias permanecieron estables en un seguimiento a 12 meses. Recientemente, Fischer et al <sup>56</sup> demuestran una mejoría significativa en la CVF y DLCO en los pacientes con patrón no-NIU y una estabilización en los tratados con patrón NIU. Con estos resultados, MMF puede ser considerado una alternativa al tratamiento inicial con ciclofosfamida i.v. y al tratamiento de mantenimiento con AZA.

- Rituximab (RTX): en un estudio en el que se comparó la eficacia de añadir, en 8 pacientes, dos ciclos de RTX en el momento 0 y a las 24 semanas al tratamiento convencional, frente a sólo el tratamiento estándar en 6 pacientes, se observó en el primer grupo un incremento significativo en la CVF y en la DLCO <sup>57</sup>. La evidencia científica posterior se resume en la publicación de casos aislados refractarios tratados con RTX <sup>58</sup>. En el momento actual, RTX podría ser utilizado, asociado al tratamiento convencional, en casos de progresión de la enfermedad.

- Otros: varios agentes con propiedades antifibróticas, como la D- penicilamina, el interferon-gamma o el bosentan han sido utilizados para el tratamiento de la EPI asociada a ES sin efecto beneficioso. No existen estudios sobre el tratamiento con pirfenidona, fármaco aprobado para el tratamiento de la FPI, en pacientes con ES.

En la EPI asociada a miopatías inflamatorias y síndrome antisintetasa, a pesar del uso generalizado de GC y diversos inmunosupresores, ningún tratamiento ha sido evaluado de forma prospectiva ni controlada con placebo <sup>20</sup>, proviniendo la evidencia de casos aislados y serie de casos. Las recomendaciones actuales

**Tabla 4.** Inmunosupresores utilizados en el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) asociada a miopatías inflamatorias

Fármaco	Clase
Ciclosporina A	Inhibidor de la calcineurina
Tacrolimus	Inhibidor de la calcineurina
Micofenolato	Inhibidor de la síntesis de purinas
Leflunomida	DMARD
Inmunoglobulinas	Pool de inmunoglobulinas
Rituximab	Anti CD-20

incluyen el inicio de GC junto a un agente ahorrador como la AZA; en casos graves podría utilizarse CYF i.v. como tratamiento inicial. Como fármacos de segunda línea se han usado numerosos inmunosupresores (tabla 4)<sup>59</sup>. En los últimos años existe una tendencia cada vez mayor al uso de RTX<sup>60</sup>, inmunoglobulinas<sup>61</sup> o inhibidores de la calcineurina<sup>61</sup> en casos refractarios o recidivantes.

En conclusión, la EPI se asocia con mucha frecuencia a EAS. En ocasiones estas solo tienen manifestaciones sutiles extrapulmonares. Es importante la valoración de todos los pacientes por médicos experimentados en este tipo de patologías. Además, como quiera que la afectación pulmonar puede preceder a las manifestaciones extrapulmonares, incluso en años, es conveniente repetir la evaluación a lo largo del tiempo.

## REFERENCIAS

- Lynch DA. Lung disease related to collagen vascular disease. *J Thorac Imaging* 2009;24(4):299-309.
- de Lauretis A, Veerarraghavan S, Renzoni E. Review series: Aspects of interstitial lung disease: connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron Respir Dis* 2011;8(1):53-82.
- The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. Introduction. *Thorax* 1999;54 Suppl 1:S1-14.
- Tzelepis GE, Toya SP, Moutsopoulos HM. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 2008;31(1):11-20.
- Cottin V. Interstitial lung disease: are we missing formes frustes of connective tissue disease? *Eur Respir J* 2006;28(5):893-6.
- Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(4):967-72.
- Mittoo S, Gelber AC, Christopher-Stine L, Horton MR, Lechtzin N, Danoff SK. Ascertainment of collagen vascular disease in patients presenting with interstitial lung disease. *Respir Med* 2009;103(8):1152-8.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(2):277-304.
- Katzenstein AL, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(4 Pt 1):1301-15.
- Dixon S, Benamore R. The idiopathic interstitial pneumonias: understanding key radiological features. *Clin Radiol* 2010;65(10):823-31.
- Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest* 2003;124(4):1215-23.
- Morera-Prat J. [Non-specific interstitial pneumonia]. *Med Clin (Barc)* 2006;126(2):57-8.
- Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 1994;18(2):136-47.
- MacDonald SL, Rubens MB, Hansell DM, et al. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia: comparative appearances at and diagnostic accuracy of thin-section CT. *Radiology* 2001;221(3):600-5.
- Hartman TE, Swensen SJ, Hansell DM, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: variable appearance at high-resolution chest CT. *Radiology* 2000;217(3):701-5.
- Izumi T, Kitaichi M, Nishimura K, Nagai S. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clinical features and differential diagnosis. *Chest* 1992;102(3):715-9.
- Katzenstein AL, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 1986;10(4):256-67.
- Bussone G, Mouthon L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2011;10(5):248-55.
- Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010;62(6):1583-91.
- Connors GR, Christopher-Stine L, Oddis CV, Danoff SK. Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest* 2010;138(6):1464-74.
- Hatron PY, Tillie-Leblond I, Launay D, Hachulla E, Fauchais AL, Wallaert B. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Presse Med*;40(1 Pt 2):e49-64.
- Torre O, Harari S. Pleural and pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. *Presse Med* 2011;40(1 Pt 2):e19-29.
- Prakash UB. Respiratory complications in mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med* 1998;19(4):733-46, ix.
- Hubbard R, Venn A. The impact of coexisting connective tissue disease on survival in patients with fibrosing alveolitis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(6):676-9.
- Kocheril SV, Appleton BE, Somers EC, et al. Comparison of disease progression and mortality of connective tissue disease-related interstitial lung disease and idiopathic interstitial pneumonia. *Arthritis Rheum* 2005;53(4):549-57.
- Park JH, Kim DS, Park IN, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(7):705-11.
- Flaherty KR, Colby TV, Travis WD, et al. Fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(10):1410-5.

28. Castelino FV, Goldberg H, Dellaripa PF. The impact of rheumatological evaluation in the management of patients with interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(3):489-93.
29. Homma Y, Ohtsuka Y, Tanimura K, et al. Can interstitial pneumonia as the sole presentation of collagen vascular diseases be differentiated from idiopathic interstitial pneumonia? *Respiration* 1995;62(5):248-51.
30. Romagnoli M, Nannini C, Piciucchi S, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: an interstitial lung disease associated with autoimmune disorders? *Eur Respir J* 2011;38(2):384-91.
31. Castelino FV GH, Dellaripa PF. The impact of rheumatologic evaluation on the management of patients with interstitial lung disease (ILD). In: *American College of Rheumatology*; 2008; San Francisco, California; 2008.
32. Fischer A, Swigris JJ, du Bois RM, et al. Anti-synthetase syndrome in ANA and anti-Jo-1 negative patients presenting with idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Med* 2009;103(11):1719-24.
33. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest* 2010;138(2):251-6.
34. Foulon G, Delaval P, Valeyre D, et al. ANCA-associated lung fibrosis: analysis of 17 patients. *Respir Med* 2008;102(10):1392-8.
35. Rodnan GP, Fennell RH, Jr. Progressive systemic sclerosis sine scleroderma. *Jama* 1962;180:665-70.
36. Giordano M, Valentini G, Migliaresi S, Picillo U, Vatti M. Different antibody patterns and different prognoses in patients with scleroderma with various extent of skin sclerosis. *J Rheumatol* 1986;13(5):911-6.
37. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA, Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2000;43(2):444-51.
38. Capelozzi VL, Faludi EP, Balthazar AB, Fernezlian SD, Filho JV, Parra ER. Bronchoalveolar lavage improves diagnostic accuracy in patients with diffuse lung disease. *Diagn Cytopathol* 2011.
39. Clements PJ, Goldin JG, Kleerup EC, et al. Regional differences in bronchoalveolar lavage and thoracic high-resolution computed tomography results in dyspneic patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2004;50(6):1909-17.
40. De Santis M, Bosello S, La Torre G, et al. Functional, radiological and biological markers of alveolitis and infections of the lower respiratory tract in patients with systemic sclerosis. *Respir Res* 2005;6:96.
41. Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, Bataille D, Hatron PY. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: sequential evaluation with CT, pulmonary function tests, and bronchoalveolar lavage. *Radiology* 1993;188(2):499-506.
42. White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HQ, Wise RA. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000;132(12):947-54.
43. Goh NS, Veerarraghavan S, Desai SR, et al. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis Rheum* 2007;56(6):2005-12.
44. Tansey D, Wells AU, Colby TV, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology* 2004;44(6):585-96.
45. Leslie KO, Trahan S, Gruden J. Pulmonary pathology of the rheumatic diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28(4):369-78.
46. Song JW, Do KH, Kim MY, Jang SJ, Colby TV, Kim DS. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. *Chest* 2009;136(1):23-30.
47. Khanna D, Tseng CH, Farmani N, et al. Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group. *Arthritis Rheum* 2011;63(10):3078-85.
48. Antoniou KM, Wells AU. Scleroderma lung disease: evolving understanding in light of newer studies. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20(6):686-91.
49. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354(25):2655-66.
50. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54(12):3962-70.
51. Poormoghim H, Moradi Lakeh M, Mohammadipour M, Sodagari F, Toofanijed N. Cyclophosphamide for scleroderma lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2011;32:2431.
52. Roth MD, Tseng CH, Clements PJ, et al. Predicting treatment outcomes and responder subsets in scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2011;63(9):2797-808.
53. Nadashkevich O, Davis P, Fritzier M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006;25(2):205-12.
54. Berezne A, Ranque B, Valeyre D, et al. Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study. *J Rheumatol* 2008;35(6):1064-72.
55. Simeon-Aznar CP, Fonllosa-Pla V, Tolosa-Vilella C, Selva-O'Callaghan A, Solans-Laque R, Vilardell-Tarres M. Effect of mycophenolate sodium in scleroderma-related interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2011;30(11):1393-8.
56. Le EN, Wigley FM, Shah AA, Boin F, Hummers LK. Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):1104-7.
57. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(2):271-80.
58. Haroon M, McLaughlin P, Henry M, Harney S. Cyclophosphamide-refractory scleroderma-associated interstitial lung disease: remarkable clinical and radiological response to a single course of rituximab combined with high-dose corticosteroids. *Ther Adv Respir Dis* 2011;5(5):299-304.
59. Marie I, Mouthon L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmun Rev* 2011;11(1):6-13.
60. Rios Fernandez R, Callejas Rubio JL, Sanchez Cano D, Saez Moreno JA, Ortego Centeno N. Rituximab in the treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(6):1009-16.
61. Bakewell CJ, Raghu G. Polymyositis associated with severe interstitial lung disease: remission after three doses of IV immunoglobulin. *Chest* 2011;139(2):441-3.

# SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.  
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

## PERFIL DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPÍDICOS Y RIESGO DE RETROMBOSIS

Hernández-Molina G, Espericueta-Arriola G, Cabral AR.  
Clin Exp Rheumatol 2012;30:000-000.

En la conferencia de consenso celebrada en 2010 en Galveston se estableció que los pacientes con SAF que presentan anticoagulante lúpico (AL) o tienen triple positividad de anticuerpos antifosfolípido (AAF) pertenecen al grupo de perfil serológico de alto riesgo de trombosis. Este estudio pretende conocer si el perfil de AAF puede estar relacionado con la probabilidad de retrombosis en pacientes con SAF primario.

Se estudiaron de modo retrospectivo 95 pacientes con SAF primario que fueron agrupados según hubieran presentado o no retrombosis. Con un seguimiento medio de 4,5 años (0,3-26), 42 de los 95 pacientes habían presentado un nuevo evento trombótico (21 arterial y 21 venoso). Los pacientes con retrombosis eran portadores de AL con mayor frecuencia (62% vs 40%,  $p=0.04$ ), eran más jóvenes (41 vs 47 años,  $p=0.01$ ) y recibían con menor frecuencia anticoagulación oral (AO, 23% vs 54%,  $p=0.002$ ). Posteriormente se analizaron dos grupos de pacientes: aquellos que discontinuaron la AO y desarrollaron retrombosis (grupo 1,  $n=32$ ) vs los pacientes que discontinuaron la AO pero no desarrollaron un nuevo episodio trombótico (grupo 2,  $n=24$ ). En este subanálisis se encontró una mayor prevalencia de AL y de triple positividad de AAF en el primer grupo: 67% vs 31%; OR=4.5, 95% CI 1.3–14.9,

$p=0.01$  y 57% vs 27%; OR 3.6, 95% CI 1.7–12;  $p=0.03$ , respectivamente. Ambas variables permanecieron asociadas con retrombosis cuando se comparó el subgrupo de pacientes que presentaron retrombosis, anticoagulados o no ( $n=42$ ), con el subgrupo de pacientes que habían suspendido la AO y no habían tenido retrombosis ( $n=24$ ): AL 62% vs 31%, OR=3.6 95% CI 1.1–11.2,  $p=0.03$ ; triple positividad 54% vs 27%; OR 32 95% CI 1.01–10.2,  $p=0.05$ ). No se observó relación entre retrombosis y la presencia de los factores de riesgo vascular clásicos.

Los autores concluyen que la presencia de AL o la triple positividad de AAF confiere riesgo de retrombosis en los pacientes con SAF primario, con independencia de si se ha suspendido o no la anticoagulación oral.

## Comentarios

Con las limitaciones del diseño retrospectivo, no analizar otros factores de trombofilia y el número de pacientes en algunos subgrupos de análisis, que no permitió diferenciar entre retrombosis arterial y venosa, el interés de este estudio reside en el hecho de que el perfil serológico de riesgo en el SAF parece serlo tanto para la trombosis como para la retrombosis, y ello con independencia de si los pacientes se encuentran anticoagulados o no. Algunas reflexiones que se pueden derivar de este estudio son las siguientes:

1.- En la práctica diaria asistencial en nuestro país, el diagnóstico de SAF se basa con frecuencia en la determinación del AL y de los anticuerpos anticardiolipina (aCL), mientras que la determinación de anti-beta-2 glicoproteína 1 (anti- $\beta$ 2-GP1) se

reserva a aquellos pacientes seronegativos para estos marcadores pero en quienes existe una elevada sospecha de SAF. En consecuencia, la determinación de anti- $\beta$ 2-GP1 parece(ría) obligada en todos los pacientes con sospecha o con diagnóstico de SAF, en este segundo caso como parte del estudio del perfil de riesgo protrombótico.

2.- En relación con la tromboprofilaxis secundaria de los episodios arteriales en pacientes con SAF, desde la conferencia de consenso de Galveston (2010), se admite que puede realizarse con anticoagulación oral de diferente intensidad, con antiagregación o con tratamiento combinado. Por otro lado, aunque en el estudio de Hernández-Molina et. al. no se establece una diferenciación entre trombosis arterial y venosa, el perfil serológico de riesgo parece conferir un elevado valor predictivo de retrombosis, con independencia de si el paciente está recibiendo anticoagulación o no. En consecuencia, al menos en pacientes con perfil serológico de riesgo elevado, la modalidad de tromboprofilaxis secundaria (anticoagulación, antiagregación, tratamiento combinado) probablemente deba establecerse de modo individualizado, en función de los factores de riesgo vascular del paciente –si bien en el estudio que estamos comentando no influyeron en la aparición de nuevos eventos trombóticos- y del tipo de trombosis (arterial y/o venosa), teniendo en cuenta en este sentido la diferente composición que tiene el trombo arterial (rico en plaquetas) frente al venoso (en fibrina) y que la recurrencia trombótica suele acontecer en el mismo tipo de lecho vascular (venoso o arterial).

## EL SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO Y LA ANTICOAGULACIÓN/ ANTIAGREGACIÓN YA NO ES UNA RELACIÓN INDISOLUBLE

Coloma E, Donate C, Moreno P, Espinosa G. *Immunol Res.* DOI 10.1007/s12026-013-8407-x

El tratamiento recomendado en los pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) primario después de un evento trombotico es la anticoagulación oral (AO) a largo plazo. Un pequeño número de pacientes con SAF, con posterioridad al diagnóstico del síndrome pueden negativizar de modo estable y persistente los anticuerpos antifosfolípido (AAF), si bien se desconoce la razón de este hecho. En cualquier caso, no hay consenso sobre las recomendaciones de tratamiento en este grupo de pacientes.

En este trabajo se describe una serie de 11 pacientes con SAF primario que habían negativizado de modo persistente los AAF en el seguimiento a largo plazo y en quienes se había retirado la tromboprofilaxis secundaria.

El objetivo primario fue la recurrencia de la trombosis en pacientes con un evento trombotico previo y el desarrollo de un episodio trombotico en pacientes con SAF obstétrico.

Diez pacientes (90%) eran mujeres. Siete (64%) tenían una historia previa de trombosis venosa profunda (dos con embolismo pulmonar) y 4 (36%) mujeres habían tenido abortos de repetición (SAF obstétrico, tratadas previamente con AAS). El anticoagulante lúpico (AL) fue el AAF más frecuentemente detectado (82%) al diagnóstico del síndrome y dos pacientes habían tenido AL y anticuerpos anticardiolipina. El número total de determinaciones de AAF fue de 10-16. No se observó ningún episodio trombotico en el seguimiento medio de 20 meses.

Los autores concluyen que la AO o la antiagregación podría ser suspendida en este perfil de bajo riesgo de trombosis que incluiría a los pacientes en quienes la detección de AAF es negativa de modo persistente en el seguimiento a lo largo plazo.

## Comentarios

Teniendo en consideración que muchos pacientes en el momento del diagnóstico del SAF son jóvenes y que en la actualidad no está aceptada la tromboprofilaxis secundaria con los nuevos anticoagulantes orales -apixabán, dabigatrán, rivaroxabán-, que podrían mejorar la calidad de vida de estos pacientes, tienen particular interés los estudios encaminados a describir subgrupos de bajo riesgo de retrombosis en los que la tromboprofilaxis podría ser suspendida. El trabajo de Espinosa et al, con las limitaciones que los propios autores señalan (diseño retrospectivo, número de pacientes incluidos, ausencia de determinación de anti-β2 glicoproteína 1 -anti-β2-GP1- y la inclusión de pacientes con SAF obstétrico -menor riesgo protrombotico-) tiene particular interés porque muestra que la decisión de suspender la anticoagulación (o la antiagregación) puede ser segura en este grupo de pacientes, que podrían incluirse dentro del perfil serológico de bajo riesgo junto a los grupos establecidos en Galveston 2010, es decir, aquellos pacientes con diagnóstico de SAF o que son portadores de AAF cuya positividad de anticuerpos es aislada, o es positiva intermitente para los anticuerpos anticardiolipina, o que muestran títulos bajos-medios frente a anti-β2-GP1. Como lectura complementaria se recomienda el siguiente artículo: Punnialingam S, Khamashta MA. Duration of anticoagulation treatment for thrombosis in APS: is it ever safe to stop? *Curr Rheumatol Rep.* 2013 Apr;15(4):318. doi: 10.1007/s11926-013-0318-2.

## UTILIDAD DE AMPLIAR EL REPERTORIO DE ANTI-CUERPOS DETECTADOS (ANTIFOSFATIDILSERINA/ PROTROMBINA E IGA) EN PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO

Akhter E, Shums Z, Norman GL et al. *J Rheumatol* 2013;40:282-286.

Este trabajo parte de la hipótesis de que el anticoagulante lúpico (AL) con-

fiere un elevado riesgo de trombosis y de pérdidas fetales en pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF), pero su determinación no puede ser estimada con validez en los pacientes anticoagulados.

Se estudiaron las muestras almacenadas de 326 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), de edad media de 45 años y duración de la enfermedad lúpica de unos 11 años, de los que 164 pacientes tenían antecedentes de trombosis arterial o venosa. Se investigó la utilidad de los anticuerpos (Ac) antifosfatidilserina/protrombina (anti-PS/PT) y su asociación con el desarrollo de episodios tromboticos. Los autores parten de la hipótesis de la existencia de una estrecha relación entre los Ac anti-PS/PT y la presencia del AL. También se determinaron Ac frente a β2-GPI (IgG, IgM, IgA), al dominio 1 de β2-GPI, al dominio 4/5 de β2-GPI (IgA) y los Ac anticardiolipina (aCL IgG, IgM e IgA). El AL se había determinado mediante el tiempo del veneno de víbora diluido de Russell (dRVVT).

Los Ac anti-PS/PT (IgG e IgG/M) y los anti-β2-GPI (IgG, IgM e IgA) se asociaron a la presencia previa de AL ( $p < 0.0001$ ). Se observó una asociación entre trombosis (considerando los eventos arteriales y venosos conjuntamente) y la positividad de los Ac anti-β2-GPI (IgA, IgG), aCL IgA y anti-PS/PT (IgG e IgG/M).

Los autores concluyen que en los pacientes anticoagulados, en quienes la determinación de AL no resulta válida, los anticuerpos anti-PS/PT podrían ser una alternativa útil para predecir un riesgo elevado de trombosis. En este estudio, los anticuerpos anti-PS/PT se asociaron con el antecedente de trombosis combinada (arterial y venosa) en este grupo de pacientes con SAF asociado a LES.

## Comentarios

Una de las cuestiones recurrentes en el diagnóstico de los pacientes con SAF son los criterios serológicos de clasificación del síndrome. Aunque los criterios de Sydney de 2006 añadieron los Ac anti-β2-GPI al AL y a los anticuerpos anticardiolipina, hay una serie de autoanticuerpos con

actividad antifosfolípido y capacidad trombogénica (anti-PS/PT, antifosfatidiletanolamina, antivimentina, antianexina V) que podrían entrar a formar parte de los criterios de clasificación en el futuro.

El estudio que presentamos tiene interés en la medida en la que un significativo número de pacientes están anticoagulados en el momento de realizarse la segunda determinación que confirme la presencia de AAF (y por tanto que ratifique el

diagnóstico de SAF), situación en la que la interpretación del anticoagulante lúpico puede ser compleja o no válida. En estos pacientes, pero también en aquellos seronegativos con elevada sospecha de padecer el síndrome, los anti-PS/PT se perfilan como autoanticuerpos candidatos a incorporarse a los criterios de clasificación en futuras reuniones de consenso que aborden esta cuestión, que permanece abierta a debate en la actualidad.

Se recomiendan como lecturas complementarias las siguientes: 1.- Nayfe R, Uthman I, Aoun J, Saad Aldin E, Merashli M, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Mar 15. [Epub ahead of print]. 2.- Gianakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Mar 14;368(11):1033-44. doi: 10.1056/NEJMra1112830.

# LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez  
Enrique de Ramón Garrido

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

## MECANISMOS Y MANEJO DE LA ATEROESCLEROSIS ACELERADA EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Skaggs BJ, Hahn BH, McMahon M. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:214-23.

En esta revisión los autores evalúan aspectos epidemiológicos de la enfermedad cardiovascular (ECV) en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y la relación de la disfunción del sistema inmune con el desarrollo, progresión, monitorización y tratamiento de la aterosclerosis en los pacientes con esta enfermedad.

Los autores comentan que la ECV precoz y acelerada es un grave problema en los pacientes con LES, de forma que se produce con más frecuencia y a edades más tempranas que en la población general. Supone una causa importante de morbi-

mortalidad, tanto en el LES como en otras enfermedades autoinmunes sistémicas, como por ejemplo la artritis reumatoide. Desconocemos la causa exacta de esta complicación. La edad, la dislipemia, la hipertensión arterial sistémica, el tabaquismo, y otros factores de riesgo vascular tradicionales, no justifican totalmente este hecho, por lo que se ha concluido que factores específicos del LES deben estar implicados en su fisiopatología. Los problemas de la función endotelial y la reparación vascular, los trastornos de la inmunorregulación, característicos de los pacientes con LES, y el proceso inflamatorio subsecuente, deben contribuir al desarrollo de este fenómeno de inicio y progresión de la aterosclerosis, que se considera actualmente como una enfermedad inflamatoria crónica, en el LES. Las diferentes manifestaciones de la autoinmunidad, entre las que pueden

destacarse los cambios en los niveles de citocinas, la respuesta inmune natural, los autoanticuerpos, las adipocinas, la presencia de sustancias lipídicas disfuncionales y el mayor estrés oxidativo, multiplican el riesgo de aterosclerosis. Como tercer factor en estos pacientes, los diferentes tratamientos que se utilizan en el LES pueden contener o deteriorar en cuantía variable esta tendencia a la aterosclerosis. El tema es muy complejo por la multivariedad de factores y las interrelaciones que existen entre ellos, aunque se está empezando a conocer el abigarrado entramado de sus distintos componentes. Por último, lo autores indican que sería especialmente deseable disponer, en la práctica clínica, de un panel de biomarcadores eficientes para la identificación de aquellos pacientes de mayor riesgo en los que poder intervenir con las distintas medidas de tratamiento, tanto farmacológicas

como de otro tipo, con las que contamos en la actualidad.

## Comentarios

Esta revisión literaria (nivel 5, OCBEM 2011), que hace especial hincapié en los mecanismos fisiopatológicos de la aterosclerosis en pacientes con LES, permite hacerse una idea inicial de la complejidad del problema. En especial son de destacar las múltiples variables que se manejan, aterosclerosis precoz, más frecuente, más acelerada, alteraciones subclínicas, manifestaciones clínicas y órganos afectados (árbol coronario, cerebrovascular), factores de riesgo vascular clásicos, factores relacionados con la inflamación sistémica y vascular, efectos del tratamiento específico del LES, aspectos preventivos de la enfermedad vascular, modificaciones de los estilos de vida, metodología de los estudios publicados, etc. En resumen esta publicación habla sobre la epidemiología y patogénesis de la aterosclerosis en el LES, el papel del sistema inmune “descontrolado” en su iniciación y progresión y las estrategias que pueden conseguir minimizar y tratar la aterosclerosis en pacientes con LES.

### EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO Y LAS PARTÍCULAS HDL DE PEQUEÑO TAMAÑO, SE ASOCIAN CON LA ATEROESCLEROSIS SUBCLÍNICA EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Parra S, Vives G, Ferré R, et al. *Atherosclerosis* 2012;225:224-30.

Como ejemplo del comentario anterior, estos autores españoles investigaron si los niveles de los factores del complemento sérico y las alteraciones del perfil lipídico, indicativos de un estado proinflamatorio y proaterogénico, se asociaban con la presencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con LES. En un estudio de corte transversal (nivel 4, OCBEM 2011), incluyeron 69 pacientes consecutivos con LES quiescente y sin daño orgánico, medido con SLICC/DI. Además de múltiples aspectos

clínicos y analíticos, relacionados con el LES y la aterosclerosis, analizaron los niveles del complemento y las subclases de lipoproteínas, mediante espectroscopía de resonancia nuclear magnética, así como el grosor íntima media carotídeo (GIMc) mediante ecografía, encontrando correlación entre ellos. En el análisis de regresión lineal múltiple, el GIMc de tres territorios se relacionaba con la edad del paciente y el complemento hemolítico total, así como con la concentración de las pequeñas partículas HDL.

## Comentarios

Este estudio, de corte transversal, llevado a cabo a una pequeña subpoblación de pacientes con LES quiescente y sin daño crónico, supone hacer múltiples comparaciones. No se indica en el material y métodos que se hiciera ninguna corrección por este problema y el análisis multivariante no lo resuelve. No obstante, es un muy buen ejemplo sobre cómo debe iniciarse la investigación de un problema, que luego puede ser confirmado con estudios longitudinales de seguimiento prospectivo y, eventualmente con otros de tipo experimental.

### REVISIÓN SISTEMÁTICA CON METAANÁLISIS DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL RITUXIMAB EN EL TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Lan L, Han F, Chen J-H. *Biomed & Biotechnol* 2012;13:731-44

Esta revisión sistemática (RS) con metaanálisis (MA) de los estudios observacionales (EO) (nivel 1, OCBEM 2011), evalúa la eficacia y seguridad del rituximab (RTX) en el tratamiento de pacientes con LES, que cumplirán criterios ACR y fueran refractarios a otros tratamientos (glucocorticoides, ciclofosfamida, micofenolato o azatioprina) o habían presentado una recidiva. Los autores revisaron los estudios publicados sobre el tema en PubMed entre enero de 2002 y diciembre de 2011, eligiendo 2 en-

sayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) y 19 EO, de cohortes, casos y controles y series de casos con más de 5 pacientes (EO), que dispusieran de información suficiente. Ampliaron la búsqueda en las comunicaciones a la ACR y EULAR, con los términos MeSh: ‘Lupus’, ‘Systemic lupus erythematosus’, ‘Rituximab’, and ‘Anti-CD20’, así como las referencias bibliográficas de los artículos que encontraron, sin restricción de idioma. No se incluyeron pacientes pediátricos. Uno de los revisores extrajo los datos y otro verificó que eran correctos. Las medidas del resultado obtenido con el tratamiento que se analizaron incluyeron la actividad global del LES (SLEDAI y BILAG), los niveles de proteinuria y la dosis de prednisona que recibían los pacientes. En el caso de la nefritis lúpica (NL), se consideró respuesta completa (RC) la normalización de la creatinina y albúmina séricas, un sedimento inactivo y una proteinuria < 0.5 g/24 horas, y la respuesta parcial, una disminución ≥ del 50% en estas medidas analíticas alteradas, sin deterioro de ninguna de ellas. En el grupo de EO, la pauta de RTX fue tipo artritis reumatoide (51%) y linfoma (40%), con pulsoterapia variable de 6-metilprednisolona en el 70% (con mayor tasa de respuesta en este grupo), ciclofosfamida en 16% y otros inmunosupresores en 54% de los casos. Se observó deplección de células B en sangre periférica en 81% de los pacientes, sin influencia de la dosis de RTX utilizada. Se obtuvo remisión completa o parcial en el 66% de los pacientes. El MA mostró disminución de las puntuaciones de actividad de la enfermedad tras el tratamiento con RTX en SLEDAI y BILAG, niveles de proteinuria y dosis de prednisolona con respecto a las cifras basales, así como una tasa de remisión del 72% en pacientes con NL clase IV. Los efectos adversos del tratamiento con RTX se controlaban con facilidad. No obstante, quedan muchos puntos sin aclarar. Por último, el 31% de los pacientes presentaron recidivas, entre 3 y 44 meses tras el tratamiento, con una tasa de respuesta del 91% en aquellos que fueron tratados nuevamente con RTX. La RS cualitativa

de ambos ECCA (no se hizo metaanálisis por no disponer de información suficiente en las publicaciones) concluye que no hubo diferencias, entre el grupo placebo y el de tratamiento con RTX, en el resultado principal establecido en ninguno de los dos estudios, así como tampoco hubo diferencias en los efectos adversos.

## Comentarios

Esta RS con MA (análisis cuantitativo combinado de los datos de los estudios incluidos) destaca diferentes aspectos de los estudios observacionales referidos al tratamiento con RTX en los pacientes con LES refractario a otros tratamientos inmunosupresores o en situaciones de nuevo brote

de actividad, especialmente los beneficios obtenidos en el control de la actividad de la enfermedad, con aceptables efectos adversos. Pero, ¿qué sucede con los dos ECCA que se han llevado a cabo en el LES (EXPLORER y LUNAR)? ¿Habrán más estudios de calidad en la evaluación del tratamiento con RTX en el LES?

# ARTRITIS REUMATOIDE



Rosa García Portales

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

## DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO EN 23.458 PACIENTES TRATADOS CON ADALIMUMAB. RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS EN ARTRITIS REUMATOIDE, ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL, ESPONDILITIS ANQUILOSANTE, ARTRITIS PSORIÁSICA Y ENFERMEDAD DE CROHN

Burmester G, Panaccione R, Gordon K, et al. *Ann Rheum Dis* 2013;72:517-524.

Las tasas de efectos adversos en pacientes tratados con anti-TNF $\alpha$  pueden variar entre las diferentes indicaciones y poblaciones de pacientes que poseen riesgos inherentes de cada enfermedad, comorbilidades, tratamientos inmunosupresores, incluyendo corticosteroides, y que globalmente pueden contribuir a estas diferencias. El trabajo que se comenta es un análisis de perfil de seguridad a largo plazo en pacientes expuestos a adalimumab durante 12 años, y cuyos datos proceden de los registros de ensayos clínicos que a priori ofrecen los mejores resultados monitorizados. Se incluyeron 23.458 pacientes de 71 ensayos clínicos con

adalimumab y en 5 indicaciones (AR, AIJ, EA, APs y EC). Se recogieron los eventos por 100 pacientes/año desde la primera dosis hasta 70 días después de la última dosis. Las tasas de incidencia estandarizada de tumores se calculó usando la base de datos del National Cancer Institute y para las tasas estandarizadas de muerte se utilizó la base de datos de la WHO. Entre los resultados destacan las infecciones como el efecto adverso más grave y con mayor incidencia entre pacientes con AR y EC (4.6/100 pac/año y 6.7/100 pac/año, respectivamente), entre éstas destacan con mayor frecuencia las neumonías (0.7/100 pac/año), celulitis (> 0.3/100 pac/año), apendicitis (0.5/100 pac/año), herpes zoster (0.3/100 pac/año), abscesos, gastroenteritis y neumonías en el grupo de EC (1.6/100 pac/año; 0.3/100 pac/año; 0.4/100 pac/año, respectivamente). El grupo diagnóstico con menor tasa de infecciones graves fue la EA que no excedió de 0.2/100 pac/año en todos los estudios analizados. El riesgo de infecciones graves fue estable en el tiempo y en todas las indicaciones. A un 32% de pacientes con AR y 28% de EC se les retiró definitivamente el trata-

miento con adalimumab y las causas más frecuentes para la suspensión fueron la neumonía (6.6%), artritis bacteriana (2.8%) absceso intestinal (2.6%) y celulitis (1.7%). En relación a la incidencia de tuberculosis, los datos actuales de este análisis son comparables a estudios previos y se mantiene la misma incidencia (0.29/100 pac/año). Respecto a las tasas de tumores descritas con el uso de adalimumab y en las indicaciones señaladas, excluyendo linfoma y cáncer de piel no melanoma (NMSC), fueron de 0.7 eventos/100 pac/año y 0.1/100 pc/año, similares a tasas encontradas en la literatura. Comparado con la población general de igual edad y sexo, el número de tumores observados en cada grupo de pacientes fue la esperada con la población de referencia, a excepción del melanoma que fue mayor en el grupo de psoriasis (SIR 95% IC 4.37 [1.89-8.61]). Hay que destacar que la tasa de mortalidad fue menor en relación a la población general de referencia en pacientes con AR, EA y psoriasis tratados con adalimumab.

## Comentarios

Este análisis de seguridad es la mayor base de datos publicada para un

anti TNF con varias indicaciones y con una exposición por encima de los 12 años. Al igual que otros datos ya publicados, la infección sigue siendo el efecto adverso más frecuente con diferencias metodológicas que explican algunas discrepancias en los ensayos clínicos y registros observacionales. Hay que destacar que se mantiene la tendencia a una menor tasa de mortalidad en pacientes tratados con adalimumab, y una de las explicaciones a este fenómeno, de gran impacto en la evolución de determinadas enfermedades crónicas de origen autoinmune, es el mejor control de la inflamación y con ello otro tipo de riesgos asociados, sobre todo el cardiovascular.

### ¿LOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN ACR/EULAR 2010 O ACR 1987 PUEDEN PREDECIR LA ENFERMEDAD EROSIVA EN LA ARTRITIS DE INICIO?

Mäkinen H, Kaarela K, Huhtala H et al. *Ann Rheum Dis* 2013;72:745-747.

El desarrollo de los nuevos criterios de clasificación de la AR (ACR/EULAR 2010) permiten el diagnóstico en fases precoces de la enfermedad y ha sido un gran avance respecto a los previos (ACR 1987), que fundamentalmente se aplicaban para diferenciar la AR de otras artropatías inflamatorias. Los antiguos y nuevos criterios han sido comparados en muy pocos estudios. El trabajo que se comenta tiene como objetivo comparar estos dos grupos de criterios y su capacidad en predecir cambios radiográficos a los 10 años en una cohorte de pacientes con AR de inicio. Se recogieron los datos basales de 221 entre 377 casos de AR de inicio (< 2 años de evolución), derivados a un centro hospitalario en Jyväskylä (Finlandia) entre 1.997 y 1.999 y se realizaron radiografías de manos y pies según lectura de Larsen con una escala de 0-100. De los pacientes incluidos en el estudio, 164 cumplían criterios ACR/EULAR, 139 criterios ACR

1987 y 38 no cumplían ninguno de los dos. A los 10 años, un 58% de todos los pacientes tenían enfermedad erosiva (Larsen  $\geq 2$  en al menos una articulación), 69% de pacientes cumplían los nuevos criterios y 64% del grupo ACR 1987 desarrollaron erosiones. El poder discriminativo de los criterios ACR/EULAR 2010 fue similar al ACR 1987 (AUC: 0.72 y 0.65, respectivamente [95% IC 0.65-0.79; 95% IC 0.58-0.72]) respecto a la progresión radiográfica en AR, aunque según estos resultados hay un ligero aumento la capacidad discriminativa en predecir erosiones si se aplican los nuevos criterios de clasificación. En ambos grupos de criterios, la sensibilidad fue alta (0.87 y 0.70) y la especificidad baja (0.44 y 0.47).

### Comentarios

La fuerza de este estudio radica en el número de pacientes con AR de inicio seguidos durante 10 años, y la debilidad es que la disponibilidad de las radiografías no fue completa en todos los casos y durante ese largo período de seguimiento. Por otro lado, la progresión radiográfica en un paciente individual no se puede predecir con ninguno de los criterios que se aplican en la actualidad para clasificar la AR, y por tanto no debe ser un objetivo útil en práctica clínica para tomar decisiones terapéuticas efectivas al inicio. La idea que cada día se prodiga más es que hay que tratar cuanto antes aunque “no se cumplan los criterios de clasificación”, y empezar una estrategia activa con FAMES.

### DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE EL USO DEL BLOQUEO DEL RECEPTOR DE INTERLEUCINA 6 EN ARTRITIS REUMATOIDE Y OTRAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Smolen J, Schoels M, Nishimoto N, et al. *Ann Rheum Dis* 2013;72:482-492.

El tratamiento de la AR ha tenido un cambio significativo en la última dé-

cada con la optimización de FAMES sintéticos, en especial metotrexato, y la incorporación de nuevos fármacos biológicos (FAMES biológicos) que forman parte de las estrategias actuales para alcanzar la remisión o, en su defecto, una actividad baja de la enfermedad como objetivos principales. Dada la gran variedad de terapias disponibles para AR en el momento actual, es necesario desarrollar protocolos de consenso y utilización, así como la creación de grupos de expertos a nivel internacional y evitar la posible variabilidad en el manejo de la enfermedad. Entre los últimos agentes biológicos aprobados para su uso en AR y AIJ está tocilizumab (TCZ), un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea el receptor de interleucina 6 (IL-6). En el presente trabajo se elabora un documento de consenso y unas recomendaciones sobre el efecto del bloqueo del receptor de IL-6, desde un punto de vista de la evidencia y opinión de un grupo de expertos de ámbito internacional. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura orientada a eficacia y seguridad de TCZ en AR y otras enfermedades inflamatorias crónicas. El documento de consenso abordó diferentes áreas de interés como eran:

1. Función de IL-6 y modo de acción de TCZ y otros compuestos.
2. Indicación, consideraciones y cribado previo al inicio de TCZ.
3. Perspectivas del paciente.
4. Cuestiones para el futuro.

Hay que destacar en las conclusiones de este documento, el análisis, nivel de evidencia y recomendación de múltiples aspectos a considerar en el tratamiento con TCZ en la AR activa del adulto (se invita al lector a ver la tabla 1, pág 489) y que difieren, como era de esperar, de las guías de consenso publicadas para otros agentes biológicos dirigidos a otras dianas. En particular, se permite la reducción de dosis a 4 mg/kg si existen efectos adversos, el uso en monoterapia, reacciones infusionales graves más frecuentes con la pauta de menor dosis (4 mg/kg) y especial

vigilancia en pacientes con diverticulitis que puede complicarse con perforación intestinal.

## Comentarios

Me ha parecido interesante la cantidad de cuestiones que quedan abiertas y el comité expone detalladamente en su agenda de trabajo y que necesitarán de futuras revisio-

nes. Al igual que con otras dianas bioterapéuticas, muchas dudas deberán ser despejadas por la mayor experiencia clínica acumulada. Temas como la optimización en pacientes que alcanzan remisión o actividad baja, monoterapia en artritis de inicio o establecida, eficacia de TCZ en pacientes activos con PCR normal, efecto en la osteoporosis y

riesgo cardiovascular, nuevos ensayos en vasculitis, conectivopatías, amiloidosis, etc... serán objeto de nuestro interés en el seguimiento de próximas publicaciones. Por el momento, la información disponible es suficiente para posicionar la importancia de la señalización de IL-6 en múltiples efectos tanto a nivel articular como sistémico.

# ESCLERODERMIA



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

## EXTENSIÓN DE LA AFECTACIÓN CUTÁNEA Y SUPERVIVENCIA

Tricia R Cottrell, Robert A Wise, Fredrick M Wigley, et al. ARD Online First, published on April 20, 2013 as 10.1136/annrheumdis-2012-202849.

La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) es responsable de importante morbilidad y mortalidad en los pacientes con ES. Pero, una vez que se desarrolla, tiene un curso muy variable. Solo una 15%, aproximadamente, desarrolla una forma grave. Aunque clásicamente la EPI se había asociado a la forma difusa de ES (ESd), hoy se sabe que también aparece en la forma limitada (ESI). A la hora de instaurar un seguimiento y tratamiento adecuado es fundamental identificar a los pacientes en riesgo de desarrollarla. En este sentido, los autores del presente artículo, partiendo del análisis de una cohorte extensa de pacientes con ES de un solo centro, estudian si una clasificación de la ES en 4 subgrupos, según la superficie corporal afecta, es mejor predictor de la afectación pulmonar y su curso, que la clásica en tan solo 2 subgrupos.

Se incluyeron un total de 2205 pacientes del Johns Hopkins Scleroderma Center, seguidos desde 1976

a 2010 (criterios ACR, 3 de 5 de los definitorios de CREST o Raynaud + capilaroscopia patológica y un anticuerpo propio de ES –ACA, ATA o anti-RNA III polimerasa-). Se definieron 4 patrones de afectación cutánea: 0 sin afectación, 1 hasta MCF, con o sin afectación de la cara, 2 hasta codos y rodillas, 3 más allá de codos y rodillas y tronco. La afectación pulmonar se determinó en función de la CVF y la DLCO. Una CVF > 80% se definió como normal, entre 70-80% leve, moderada entre 50-69% y grave < 50%. La presencia de HP se consideró cuando la PAPs fue  $\geq$  45 mmHg.

Una afectación cutánea más extensa se asoció con más gravedad de la afectación gastrointestinal, muscular y articular. Los pacientes del tipo 0 y 1 fueron muy similares, con manifestaciones moderadas en general. Los pacientes del grupo 2 mostraron un fenotipo característico, con más prevalencia de calcinosis, síntomas de sequedad, Raynaud más grave y afectación cardíaca. Los pacientes del tipo 1 presentaron más HP, seguidos de los del tipo 2 y tipo 3. La afectación pulmonar fue más frecuente en los grupos con afectación cutánea más extensa. Fue del 40% en el tipo 0 y del 61%

en el tipo III. Los pacientes del tipo 2 tuvieron una mayor prevalencia de EPI que los del tipo 1 y menor que los del tipo 3; también menos ACA que los del tipo 3 y más que los del tipo 1. El valor de la CVF en el momento de la primera exploración funcional respiratoria (EFR) fue un importante predictor de la gravedad y progresión de la EPI. El estudio conjunto del perfil de autoanticuerpos y la extensión de la afectación cutánea da una buena estimación del pronóstico. Los pacientes con ACA negativos y tipo 3 tuvieron el mayor riesgo de morir. Los pacientes del tipo 0 tuvieron una mortalidad similar a los del tipo 3.

Los autores concluyen que una clasificación en 4 subtipos puede dar más información que la clásica en solo dos y predecir mejor el riesgo de morir y de desarrollar una EPI grave.

## Comentarios

Es fundamental identificar a los pacientes de ES con más riesgo de desarrollar EPI. Todos los esfuerzos en este sentido son bienvenidos. Aunque el mensaje de los autores es que los pacientes con una afectación cutánea intermedia tienen un riesgo intermedio, creo que la idea con la que tenemos que quedarnos es la de que no hay ningún subgrupo libre de

desarrollar EPI y, por tanto, debemos tomar las medidas oportunas para detectarla: historia clínica, exploración física y pruebas funcionales periódicas, y no confiarnos en posibles grupos de bajo riesgo.

## ¿CORTICOIDES PARA TRATAR LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A ESCLERODERMIA?

Katsutoshi Ando, Shinji Motojima, Tokuhide. Doi et. al. *Respiratory Investigation* 51 (2013) 69-75.

Se trata de un estudio retrospectivo y, por tanto, de escasa evidencia, de todos los casos diagnosticados de EPI asociada a ES y que tuvieron estudio de función pulmonar, TACAR y un seguimiento no inferior a 6 meses. Desde abril de 1996 a marzo de 2009, identificaron 71 pacientes en dos hospitales de Tokio. El tratamiento rutinario de los pacientes había sido: CYC 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. al mes, durante 6 meses, y prednisolona oral (0,3-0,5 mg/kg/d). Los autores, antes de la publicación del ensayo clínico del Scleroderma Lung Study, trataban a los pacientes con corticoides (GC) en monoterapia y, después de la publicación del ensayo, también en los casos de contraindicación para CYC (0,5-1 mg/kg/d), con descenso de 2,5-5 mg cada 1-3 meses, con una duración del tratamiento de 1-2 años. Cincuenta pacientes no recibieron tratamiento, 14 pacientes recibieron solo glucocorticoides y 7 inmunosupresores (6 CYC y uno tacrolimus). El tiempo de seguimiento fue 1-5 años. En el grupo tratado tenían ESd el 38,1% y en el grupo no tratado solo un 10%. Algunos pacientes del grupo no tratado recibieron una dosis baja de prednisolona por otros problemas, pero siempre en dosis inferior a 10 mg/d (media 2,7 mg/d). La CVF de los pacientes no tratados fue 75,1 (26,1) %, la del grupo tratado (incluyendo los que solo recibieron GC y los que también recibieron IS) 69,9 (21) %. La dosis de inicio de prednisolona fue 30,5 (11,5) mg en el grupo que solo recibió GC. En el grupo tratado la CVF mejoró en 170,4 mL

al año (157,8 mL en el grupo GC; 191,3 en el grupo IS), en el grupo no tratado la CVF disminuyó 60,8 ml por año. La supervivencia a los 5 años fue de 86% en el grupo no tratado, 85,7% en el tratado (de forma global y analizando solo los que recibieron GC). A los 10 años la supervivencia fue de 76% en el grupo no tratado, 81% en el grupo tratado y 78,6% en el que solo recibió GC. Los autores hicieron un análisis de 37 pacientes (24 no tratados y 13 tratados), seguidos durante 3 años. Observaron que el primer año los tratados ganaron CVF (204,0 ml), frente a los no tratados que perdieron CVF (101,8 ml), pero que a los 3-4 años ambos grupos perdieron CVF (-198 y -125, respectivamente) y que después de 5 años la pérdida fue mayor (-302,5 y -244,1, respectivamente), sin encontrar diferencias entre ambos grupos con un modelo de regresión lineal múltiple ( $p=0,075$ ). Destacar que no hubo ningún caso de crisis renal.

Los autores concluyen que el tratamiento con GC en pacientes con

ES atenúa el curso clínico, aunque no modifica la mortalidad, siendo un tratamiento seguro en dosis medias o moderadas, administrado de forma temporal. Los autores llaman la atención sobre aspectos raciales: la crisis renal sería menos frecuente en población japonesa. Consideran que se puede considerar el tratamiento con GC en monoterapia como una alternativa a la CYC.

### Comentarios

No es precisamente la calidad del trabajo lo que me ha hecho elegirlo para Cuadernos puesto que, en su conjunto, deja mucho que desear. No obstante nos vuelve a enfrentar a la eterna cuestión de los GC como desencadenantes de crisis renal. Es cierto que, al estar la población japonesa relativamente inmunizada de este problema, no nos permite sacar conclusiones para nuestro entorno. Pero la utilización de dosis generosas de prednisolona no provocó ningún caso de crisis renal. Seguro que en el futuro leeremos más en relación a los GC y la crisis renal.

# EMBARAZO EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Mª Ángeles Aguirre Zamorano

Servicio de Reumatología. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

## EVOLUCION DEL SEGUNDO EMBARAZO EN PACIENTES CON LES

A W Shand CS Algert, L March et al. *Ann Rheum Dis* 2013;72:547-551.

Examinan la evolución del segundo embarazo en mujeres con LES que han tenido un primer embarazo fallido. La población del estudio incluye a todas las mujeres que dieron a luz

en Nueva Gales del Sur, Australia, durante 2001-8. Se produjeron 1058 partos en 675 mujeres con LES. De las 177 mujeres que tuvieron un primer embarazo fallido y un embarazo posterior, 10 (5.6%) habían tenido una muerte perinatal en el primer embarazo y de éstas 9 (90%) tuvieron un nacimiento vivo en el 2º embarazo. Dos mujeres que habían tenido un evento tromboembólico en el

primer embarazo no tuvieron ninguno en el segundo. Dos mujeres tuvieron eventos tromboembólicos solo en el 2º embarazo. Los autores concluyen que en esta cohorte, el 69% de las mujeres con LES tuvieron un segundo embarazo y en éste la mayoría (89%) terminó con éxito. Hubo una tasa de aborto espontáneo del 11%. Por lo tanto, las mujeres con LES y muerte perinatal en un primer embarazo pueden tener buenas expectativas en su próximo embarazo.

### Comentarios

Este es el estudio de cohorte más amplio de embarazo en pacientes con LES en el que se analiza la evolución del segundo embarazo en mujeres con LES con un primer embarazo fallido. Esta información es muy útil para asesorar a la mujer con LES para embarazos posteriores.

Una de las limitaciones de este estudio es la falta de datos clínicos detallados, incluyendo información sobre el tratamiento.

### SÍNDROME CATASTRÓFICO DURANTE EL EMBARAZO Y PUERPERIO

J.A. Gómez-Puerta, G Espinosa, R Cervera. Clin Lab Med 33 (2013) 391-400.

Analizan los datos recolectados por el registro CAPS hasta enero del 2013. De los 409 eventos catastróficos del registro, 19 se presentaron durante el embarazo o puerperio. De ellos, 10 pacientes (53%) tenían un SAF primario y 9 (47%) un SAF secundario. La edad media fue de 27 años. Las manifestaciones clínicas principales fueron renales, SNC, hepáticas y cutáneas. Otras manifestaciones incluyeron afectación pulmonar en 9 (47%), SDRA en 6 pacientes (30%), afectación adrenal en 3 (15%) y necrosis de médula ósea en 2 (10%).

Comparan las características clínicas de los pacientes con SAF relacionado con el embarazo con los no relacionados. En el SAF asociado a embarazo, los antecedentes de abortos y afectación hepática era más frecuente mientras que las manifestaciones trombóticas eran más comu-

nes en los SAF fuera del embarazo. Entre las características clínicas, la trombocitopenia se presentó en el 73% de las pacientes y la anemia hemolítica en el 58%. Una tercera parte de las pacientes desarrollaron evidencia serológica o hematológica de coagulación intravascular diseminada. Con respecto al tratamiento, el 84% recibió anticoagulación, el 84% corticosteroides, el 32% recambio plasmático, el 32% Ig iv, 21% ciclofosfamida, 16% diálisis y el 5% fibrinolíticos.

### Comentarios

Aproximadamente el 4% a 6% de los casos de SAF aparecen durante el embarazo y puerperio. Aparte de los

síntomas característicos del SAF, el SAF tiene otras manifestaciones características como el Síndrome HELLP, trombosis placentaria y trombosis del miometrio. Los autores muestran un cuadro con el diagnóstico diferencial con otras microangiopatías trombóticas que pueden ocurrir en el embarazo como preeclampsia, Síndrome HELLP, la púrpura trombótica trombocitopénica, el síndrome hemolítico-urémico y el hígado graso agudo del embarazo

El manejo de estos casos se basa en opiniones de expertos y depende de la maduración fetal y de la presencia de síntomas de afectación microangiopática.

# SÍNDROME DE SJÖGREN



Nuria Navarrete Navarrete  
José Antonio Vargas Hitos  
José Mario Sabio Sánchez

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

### RITUXIMAB EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE SJÖGREN

St Clair EW, Levesque MC, Prak ET, et al. Arthritis Rheum. 2013 Apr;65(4):1097-106.

En este ensayo abierto, los autores estudiaron la seguridad y la eficacia del tratamiento con rituximab (RTX) en pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSp). Para ello diseñaron un ensayo clínico abierto en el que se incluyeron 12 mujeres con SSp (mediana de edad 51 años, rango (34-69 años); mediana de duración de la enfermedad 8.0 años, ran-

go (2-18 años) que fueron tratadas con RTX (1 gramo) los días 1 y 15. Las pacientes tenían una o más de las siguientes manifestaciones sistémicas: cansancio, dolor articular, inflamación grave de las parótidas, neuropatía periférica, neumonitis intersticial, vasculitis leucocitoclástica, nefritis intersticial u otra manifestación extraglandular causante de la disfunción de un órgano o sistema. El seguimiento fue de 52 semanas. Se permitió el uso de AINEs, cevimeлина, pilocarpina, colirios de ciclosporina, hidroxiclороquina y dosis bajas de prednisona ( $\leq 10$  mg/día). En

cambio, se excluyeron los pacientes tratados recientemente con RTX y otros inmunosupresores.

El objetivo principal fue el de su seguridad, definido como el porcentaje de pacientes que presentaron efectos adversos moderados o graves (grados 3 a 5). Como objetivo secundario se propuso la eficacia en términos de mejoría de la sequedad oral, ocular y calidad de vida.

Resultados: En cuanto a la seguridad, RTX fue bien tolerado. Solo 2 pacientes experimentaron efectos adversos graves. Un paciente tuvo una reacción sistémica tras la vacunación antineumocócica y otro desarrolló un carcinoma escamoso de piel 301 días tras la administración del RTX. En cuanto a la eficacia clínica, ésta fue modesta. Hubo un modesto descenso de la actividad global de la enfermedad percibida por el médico y por el propio paciente en la semana 26. También hubo leve mejoría en el cansancio y la percepción subjetiva de la sequedad oral pero no de los parámetros objetivos de sequedad (test de Schirmer, flujo de saliva).

Los autores concluyeron que el tratamiento con RTX en pacientes con SSp es seguro, pero solo proporciona una modesta mejoría en la percepción subjetiva del paciente y del médico de la actividad global de la enfermedad, a pesar de una adecuada depleción de los linfocitos B.

## Comentarios

El tratamiento del síndrome de Sjögren sigue siendo fundamentalmente sintomático, a pesar de que, como en este ensayo, se han realizado diversos intentos, hasta ahora infructuosos, para reducir significativamente la actividad de la enfermedad y prevenir o minimizar el daño. En este ensayo, la mejoría clínica conseguida fue la percibida subjetivamente por el médico y el paciente. Dado que se trata de un ensayo clínico abierto, estos resultados deben tomarse aún con más precaución debido a los posibles sesgos (dependiente del observador, posible efecto placebo). Por otro lado, a pesar de que el seguimiento fue largo (52 semanas), el número de pacientes

incluidos fue muy bajo. De hecho, el cálculo del tamaño muestral se hizo para detectar diferencias en el porcentaje de pacientes con efectos adversos, pero no para determinar cambios en la actividad de la enfermedad o de los parámetros objetivos de actividad empleados. Por lo tanto, el tema no está resuelto, por lo que son necesarios ensayos clínicos controlados a doble ciego, con un tamaño muestral adecuado.

## REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS SOBRE EL RIESGO DE NEOPLASIAS EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO.

Liang Y, Yang Z, Qin B, Zhong R. *Ann Rheum Dis.* 2013 May 17. [Epub ahead of print].

En este artículo los autores realizan un meta-análisis con el objetivo de conocer el riesgo que poseen los pacientes con síndrome de Sjögren primario (SSp) de desarrollar cualquier tipo de enfermedad neoplásica maligna en comparación con la población general. Para ello, se eligieron todos aquellos estudios de cohortes u observacionales publicados en inglés hasta diciembre de 2012 que se realizaron para investigar la presencia de cáncer en pacientes con SSp y en los que la razón estandarizada de incidencia o bien el riesgo relativo (RR) de neoplasia con un intervalo de confianza al 95% eran especificados o podían ser adecuadamente calculados. Con estos criterios de inclusión fueron seleccionados 14 estudios con un total de más de 14.500 pacientes. Los resultados de esta revisión sistemática mostraron, por una parte, que los pacientes con SSp poseían un mayor riesgo de presentar una neoplasia de cualquier origen (RR 1.53), si bien dicho riesgo sólo se apreciaba cuando los pacientes habían sido diagnosticados de SSp por criterios distintos (como por ejemplo los de la Clasificación Internacional de Enfermedades) a los del Grupo de Consenso Americano-Europeo o los criterios preliminares europeos, y parecía afectar de forma predomi-

nante a pacientes hospitalizados y que habían tenido un seguimiento de su SSp de al menos 6.9 años. Por otra parte, también se identificó en los pacientes con SSp un mayor riesgo para el desarrollo de linfoma no Hodgkin (LNH) (RR 13.76), especialmente en pacientes menores de 54 años, hospitalizados, que habían tenido un seguimiento de su enfermedad superior a 7.6 años y que habían sido diagnosticados de SSp por los criterios preliminares europeos. Por último, entre las neoplasias sólidas, los pacientes con SSp mostraron un riesgo incrementado de padecer cáncer de tiroides (RR 2.58).

## Comentarios

En 1978 se publica el primer trabajo en el que se describe que los pacientes con SSp tenían un riesgo 44.4 veces mayor de desarrollar linfoma que la población general (Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, et al. *Ann Intern Med.* 1978;89:888-92). Dicho hallazgo fue confirmado por estudios posteriores, entre el que se encuentra un metaanálisis de 2005 (Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. *Arch Intern Med.* 2005;165:2337-44). Sin embargo, dicho metaanálisis incluyó tan solo 5 estudios y valoró únicamente el riesgo de padecer LNH por los pacientes con SSp. Este es el primer metaanálisis que investiga la presencia tanto de neoplasias en general como de tumores distintos al LNH en los pacientes con SSp. Como conclusiones de interés puede extraerse que se confirma que los pacientes con SSp parecen presentar un riesgo aumentado de padecer cáncer de cualquier etiología, LNH y cáncer de tiroides, aunque diversos factores (como la edad, criterios diagnósticos de SSp, tiempo de evolución o la necesidad de ingreso hospitalario por SSp) parecen poder influir en estas asociaciones. Por otra parte, los propios autores admiten la imposibilidad para conocer con certeza mediante este metaanálisis si es la alta prevalencia de LNH la que condiciona el riesgo aumentado de cáncer en general descrito en estos pacientes.

# VASCULÍTIS



José Luis Callejas Rubio  
Manuela Moreno Higuera

Unidad de Enfermedades Autoinmunes  
Sistémicas. Hospital San Cecilio. Granada

## PLASMAFÉRESIS VS METILPREDNISOLONA EN VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA GRAVES: ¿Y SI FUERA ANTES? ¿Y SI FUERA COMBINADA?

Walsh M, Casian A, Flossman O et al. *Kidney Int.* 2013 Apr 24. doi: 10.1038/ki.2013.131. [Epub ahead of print].

Los pacientes con vasculitis asociadas a ANCA (VAA) graves que requieren diálisis al diagnóstico tienen mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal terminal (IRT) o muerte. El estudio MEPEX que comparó plasmaféresis (PF) con bolus de metilprednisolona (MP) como tratamiento adyuvante a ciclofosfamida en pacientes con VAA graves demostró, a los 12 meses, una reducción relativa del 50% en la necesidad de diálisis para los pacientes asignados al grupo de PF. Sin embargo, tuvo una mortalidad mayor a la esperada y un posterior metaanálisis puso en duda si la PF era realmente efectiva en reducir los objetivos de muerte e IRT. Se estudia el pronóstico a largo plazo (media de 3,95 años) de 137 pacientes (69 PF y 68 MP) con VAA que requirieron diálisis al diagnóstico por creatinina >5,7 mg/dl, con una media al ingreso >8 mg/dl. En ambos grupos hubo 35 muertes, mientras que 56 pacientes (41%) desarrollaron IRT (23 PF y 33 MP). El objetivo final compuesto de muerte e IRT aconteció en 86 pacientes (63%), 40 en grupo PF y 46 en MP. La muerte por hemorragia pulmonar fue mayor en grupo de MP que en PF (3 vs 1 pacientes) mientras que la muerte por infección fue mayor en el grupo de PF (15 vs 9 pacientes). La infección y no la actividad de la vasculitis fue la principal causa global de

muerte (34% vs 3%). No se observó un efecto de la PF sobre el objetivo principal compuesto de muerte e IRT con una hazard ratio (HR) de 0,81 (95% IC 0,53-1,23). La HR para muerte de cualquier causa fue 1,08 con una subHR para IRT de 0,64 (95% IC 0,1-1,05). Tampoco hubo diferencias significativas en las recidivas (14,4% en PF y 20,5% en MP con  $p$  0,14) ni en el subgrupo de recidivas renales. En el grupo de pacientes vivos, a los 5 años de seguimiento, no hubo diferencias entre las cifras finales de creatinina en ambos grupos. Por tanto, aunque los resultados a corto plazo con PF son favorables, el beneficio a largo plazo no está tan claro. La idea inicial de los autores era que si la PF era superior a MP en los 12 meses en recuperar la función renal, parecería lógico pensar que la mortalidad también debería disminuir dada la fuerte asociación entre ésta e IRT. Los autores justifican esta ausencia de reducción esperada en la mortalidad en tres puntos: 1) la posibilidad de que los pacientes con VAA graves no presenten la comorbilidad de otros grupos de pacientes que desarrollan IRT, como por ejemplo los diabéticos; 2) la edad media de los pacientes al ingreso, con una media mayor de 65 que puede favorecer la muerte por otras causas y 3) que la PF reduzca el riesgo de IRT a expensas de aumento en la mortalidad por un mecanismo independiente de la IRT, por ejemplo, la infección.

### Comentarios

Aunque los resultados del estudio son interesantes, creemos que no responden a la realidad del día a día, ya que las cifras de creatinina al ingreso eran mucho más elevadas

que con las que realizamos la PF y, además, es habitual que hagamos tratamiento no alternativo sino combinado inicial de PF con bolus de MP. Los objetivos en estos grupos de tratamiento (PF precoz + MP) deben ser motivo de estudios prospectivos.

## UNA REVISIÓN FÁCIL DE UN PROBLEMA COMPLEJO. ENFOQUE PRÁCTICO PARA RECONOCER Y TRATAR VASCULITIS DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Marsh EA, Davies LM, Llewelyn JG. *Pract Neurol.* 2013; May (10).

La afectación del sistema nervioso periférico (SNP) puede presentarse de forma aislada (vasculitis aislada del SNP) o bien formar parte de la afectación clínica de una vasculitis sistémica, pudiendo ser la primera y única manifestación de la misma. La mononeuritis múltiple (MM) es la forma más frecuente de presentación, hasta en un 30% de los casos; ocasionalmente la evolución de esta MM puede ser tan rápida que se confunda con una polineuropatía simétrica. Otras formas menos frecuentes son la mononeuritis aislada, la polineuropatía axonal sensitivomotora distal simétrica crónica o la neuropatía plexorradicular. Entre las vasculitis sistémicas que pueden complicarse con una vasculitis del SNP destacan las mediadas por ANCA o por otros mecanismos inmunológicos como la púrpura de Schönlein-Henoch, la poliarteritis nudosa o la crioglobulinemia mixta. En otras ocasiones, la vasculitis del SNP aparece asociada

a otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, la esclerosis sistémica, la sarcoidosis o el síndrome Sjögren. El diagnóstico de sospecha se sustenta en la clínica y en el estudio electrofisiológico y la confirmación es histológica, mediante la realización de una biopsia del nervio sural, que suele ser positiva en el 40-50% de los casos; en casos de sospecha diagnóstica se recomienda la realización combinada con una biopsia muscular, aumentando su rentabilidad hasta el 60-70%. Se aconseja hacerla siempre en casos de alta posibilidad de vasculitis y si los resultados analíticos no son orientativos. Se recomienda no demorar el inicio del tratamiento por el hecho de realizarla, con el objeto de evitar daños neurológicos irreversibles. Al igual que en resto de vasculitis el tratamiento incluye una fase inicial de inducción de la remisión y una de mantenimiento. No existen ensayos clínicos en ninguna de las dos fases, por lo que el tratamiento se fundamenta en los resultados obtenidos de casos aislados y series de casos. El tratamiento en la fase de inducción dependerá de la afectación de otros órganos en caso de que esté asociada a una vasculitis sistémica y de la gravedad de la afectación neurológica. En casos graves se aconseja administrar bolus de 500-1000mg de 6-metilprednisolona durante 3-5 días seguidos de prednisona oral a dosis de 1mg/kg/d en dosis decrecientes y ciclofosfamida (CF) 3 pulsos iv 15 mg/kg quincenal y posteriormente cada 3 semanas hasta la remisión durante 3-6 meses. En los casos más graves se puede asociar a plasmaféresis y en casos más leves sustituir la CF por metotrexate (MTX) a dosis de 10 mg vía oral o s.c. semanal aumentando progresivamente a 20-25 mg semanal durante 1-2 meses. Una vez alcanzada la remisión y como terapia de mantenimiento se puede usar azatioprina (AZA) o bien MTX. La duración del tratamiento no está bien establecida, recomendándose mantener al menos 24 meses, si bien la evidencia para esta recomendación sólo existe para vasculitis del SNP asociadas a vasculitis ANCA positivo.

## Comentarios

Nos ha parecido una sencilla y práctica guía para el abordaje inicial de las vasculitis del SNP, como ayuda para poderlas identificar y tratar de una forma adecuada.

## EN BUSCA DE LA HERRAMIENTA PERFECTA PARA VALORAR LA ACTIVIDAD DEL TAKAYASU

Misra R, Danda D, Rajappa SM et al. *Rheumatology* (Oxford). 2013 Apr 16.

No existe un instrumento clínico validado que cuantifique la actividad de la arteritis de Takayasu (AT) para la toma de decisiones terapéuticas. Los criterios utilizados en la actualidad de la NIH clasifican a los pacientes como activos en presencia de criterios clínicos, no cuantitativos ni validados, y elevación de marcadores inflamatorios, que pueden no estar en paralelo con la inflamación del vaso. La escala ITAS 2010 ("Indian Takayasu Clinical Activity Score") evalúa de forma cuantitativa la actividad mediante datos clínicos, con o sin la incorporación de los reactantes de fase aguda PCR/VSG (escala ITAS-A). Se deriva de la escala DEI.Tak ("Disease Extent Index"), excluyendo las características que reflejan el daño, y está validada en 177 pacientes de un solo centro evaluados en dos visitas de seguimiento durante tres meses. Contiene 44 ítems divididos en seis bloques por órganos y sistemas. El aparato cardiovascular incluye 33 ítems, enfatizando en la presencia de soplos, ausencia de pulso y claudicación (<http://rheumatology.oxfordjournals.org/lookup/suppl/doi:10.1093/rheumatology/kt128/-/DC1>) y recoge anomalías de imagen, como estenosis. Sin embargo, el estudio preliminar no muestra una correlación simple entre PET y los cambios clínicos clasificados en la escala (R. Salmond, resultados no publicados) que precisará más estudios. Siete características clave se ponderan con 2 puntos y el resto con 1, de forma que un ITAS2010  $\geq 2$  o ITAS-A  $\geq 5$  indicaría actividad. La variabilidad entre observadores fue superior respecto a otras escalas como

BVAS (0,9) y PGA ("Physician's Global Assessment"-0,82) y la mediana de puntuación de actividad en la primera visita fue significativamente mayor ( $5,62 \pm 3,14$ ) en comparación con síntomas ( $3,36 \pm 1,96$ ) y enfermedad inactiva ( $1,27 \pm 1,26$ ;  $P < 0,0001$ ). Tras 6 meses de tratamiento hay un descenso significativo respecto a ITAS 2010, pero los valores ITAS-A sugieren actividad de bajo grado, consistente con los hallazgos en biopsias y una alta tasa de recaídas al retirar los corticoides. Sin embargo, una puntuación ITAS-A elevada que puede persistir incluso un año después de una aparente respuesta al tratamiento, puede llevar a confusión, por lo que estudios futuros deben investigar su correlación con hallazgos mediante PET/RM y su posible relevancia clínica.

## Comentarios

La utilidad clínica de esta escala reside en su sensibilidad para detectar cambios en la evaluación clínica de respuesta al tratamiento y en su reproductibilidad, ya que reduciría el costo que supondría la realización repetitiva de pruebas de imagen, tanto en la práctica clínica diaria como en los ensayos clínicos. Sin embargo, puede tener poca utilidad para la detección de actividad en fases más tempranas de la enfermedad, en los que se ha propuesto la realización de PET/RM, y en un futuro puede ser modificada basándose en la experiencia del estudio de poblaciones más amplias. Desde un punto de vista práctico parece demasiado compleja como para incorporarla a la asistencia clínica diaria.

## GENES DISTINTOS, ANCA DISTINTOS, VASCULITIS DISTINTAS

Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. *N Eng J Med* 2012;367(3):214-23.

Hay debate sobre si la poliangiitis con granulomatosis (GPA), antes granulomatosis de Wegener, y la poliangiitis microscópica (PAM) representan enfermedades distintas o son formas clínicas distintas de la misma enfermedad. El hecho de que se consideren

formas clínicas distintas de la misma enfermedad ha determinado que se incluyan en ensayos clínicos como vasculitis asociadas a ANCA (VAA) de forma conjunta. Existe evidencia de un componente genético en su desarrollo, habiéndose asociado con el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), específicamente con el locus HLA DBP1\*0401. Además, se ha sugerido una asociación con el alelo Z del gen de la serpina A1 (SERPINA1) que codifica a la alfa-1 antitripsina, un inhibidor de una proteinasa sérica para la cual la proteinasa 3 es una de los sustratos. Los autores realizan una asociación de mapeo genómico en una cohorte de 1.233 pacientes

del Reino Unido con VAA y 5.884 controles, y se replica en 1.545 casos de Europa del Norte y 1.666 controles. El genotipado fue realizado con Affymetrix SMP 6.0 Platform en la cohorte y con Sequenom MassARRAY Platform en la cohorte en la que se replicó. Los autores observan una asociación tanto del HLA como no-HLA con las VAA, y que la GPA y la PAM son genéticamente distintas. La asociación más potente fue con la especificidad antigénica de los ANCA, no con el síndrome clínico. Los PR3-ANCA se asociaron con HLA-DP y los genes de codifican la alfa-1 antitripsina (SERPINA1) y proteinasa 3 (PRTN 3) ( $P=6,2 \times 10^{-89}$ ,  $P=5,6 \times 10^{-12}$  y

$P=2,6 \times 10^{-7}$ , respectivamente). Los anti-mieloperoxidasa se asociaron con HLA-DQ ( $P=2,1 \times 10^{-8}$ ).

### Comentarios

Este estudio confirma que la patogenia de las vasculitis asociadas a ANCA tiene un componente genético, que existen diferencias genéticas entre la GPA y la PAM, y que estas diferencias están asociadas con la especificada antigénica. La respuesta contra la proteinasa 3 parece ser un dato patogénico central de las VAA asociadas a proteinasa 3. Los datos también sugieren que las VAA frente a proteinasa 3 y frente a mieloperoxidasa son enfermedades autoinmunes distintas.

# OFTALMOLOGÍA



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

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

## EL METOTREXATE INTRAOCULAR PUEDE INDUCIR LA REMISIÓN MANTENIDA EN ALGUNOS PACIENTES CON UVEÍTIS NO INFECCIOSA

Taylor SR, Banker A, Schlaen A, et al. Retina. 2013 Apr 23. [Epub ahead of print]

El objetivo de este trabajo fue comprobar los resultados de la administración intravítrea de metotrexate en uveítis no infecciosa. Para ello se realizó un estudio multicéntrico y retrospectivo incluyendo 38 ojos de 30 pacientes, a los que se les aplicaron 54 inyecciones intravítreas de metotrexate, a dosis de 400 µg en 0,1 ml. Se valoraron los resultados según la agudeza visual (AV), el control de la inflamación y del edema macular cistoide (EMC), el tiempo de respuesta, el desarrollo de efectos adversos y las dosis de corticoesteroides e inmunosupresores sistémicos. El fármaco

fue efectivo en la mejoría de la AV y en el control de la inflamación intraocular en 30 de los 38 ojos (79%). No se produjeron efectos secundarios serios, salvo el aumento de la presión intraocular por encima de 21 mmHg en uno de los pacientes. Ocho de los 30 ojos que respondieron al tratamiento recayeron, situándose la mediana de recaída en el tercer mes. Tras el tratamiento en los 8 ojos con recaída, 7 lograron un remisión mantenida. De los 14 pacientes que tenían tratamiento sistémico al comenzar el estudio, fue posible reducir éste significativamente en 8 (57%) de ellos.

### Comentarios

Esta serie de casos demuestra que el metotrexate intravítrea puede ser efectivo en el tratamiento de la uveítis y del EMC uveítico. Además, la inyección intravítrea del fármaco puede lograr la remisión de la enfermedad durante un largo período de tiempo

(con una mediana estimada de 17 meses). Aún así, estos resultados deben interpretarse con precaución, por los sesgos inherentes al diseño retrospectivo; con los datos recogidos, no es posible conocer si la mejoría de cada paciente fue parcial o total y además, los autores reconocen la posibilidad de que no estuvieran recogidos todos los efectos adversos. También llama la atención la rápida remisión lograda con el tratamiento intravítrea frente a los resultados obtenidos con el tratamiento sistémico, que puede tardar hasta 6 meses en conseguir la respuesta completa. Útil en pacientes con aumento de PIO con corticoides. En conclusión, el tratamiento con metotrexate intravítrea es novedoso y existen pocas publicaciones al respecto hasta el momento, pero aunque los resultados de este trabajo son muy prometedores, serían necesarios estudios prospectivos a largo plazo que los confirmaran.

# DERMATOLOGÍA



Ricardo Ruiz Villaverde Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario de Jaén.  
Daniel Sánchez Cano Medicina Interna. Hospital Santa Ana. Motril.

## EL FIN DE LOS BIOLÓGICOS DE “MARCA”.

Puig L. Biosimilares en Dermatología: Infliximab para empezar. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104(3): 175-80.

El 23 de Julio de 2012 se ha aprobado en Corea del Sur el primer bioequivalente para psoriasis en dermatología, Remsima (anteriormente CT-p13), biosimilar para infliximab (Remicade®), cuyos ensayo clínico en fase III ha sido presentado en el Congreso EULAR de este año celebrado en Berlín. Los biosimilares son fármacos de origen biotecnológico producidos de acuerdo a exigencias específicas establecidas por la EMEA referidas a calidad, eficacia y seguridad y que han demostrado ser comparables al medicamento innovador de referencia una vez que su patente ha expirado. Los probables beneficios de la introducción de los mismos son una disminución en el coste de los tratamientos, que los haga más accesibles a los pacientes y sostenibles por todos los sistemas sanitarios. La principal limitación, aparte de los problemas tecnológicos, incidencias de eficacia o seguridad y las actuales incertidumbres regulatorias, será sin duda la batalla legal que van a presentar los propietarios de las patentes en vigor. Lo que todos los médicos prescriptores de fármacos biológicos deben conocer es que a día de hoy y a diferencia de los fármacos genéricos, según la EMEA (cuya última revisión data de diciembre de 2012), los biosimilares no son intercambiables por el original ni puede haber sustitución automática por el farmacéutico hospitalario. Esto es diferente a lo que pasa en EEUU, cuya legislación permite designar a un biosimilar como intercambiable por el farmacéutico.

## Comentarios

La aparición de los biosimilares nos va a obligar a los médicos a tener en cuenta una serie de consideraciones de cara a la prescripción: a) Características técnicas de los biosimilares; b) Valoración de los ensayos clínicos y exigir un registro de seguimiento postautorización tan riguroso como el de los medicamentos originales; c) Implicación del laboratorio en el programa de gestión de riesgos; d) Asegurar la trazabilidad y e) Coste de adquisición del biosimilar frente al innovador. Todo ello nos obliga a una puesta a punto en la que la lectura de este editorial es obligada.

## PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO EN PACIENTES CON LESA Y LEC

García Martín P, García García C, Fraga J, et al. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104(3): 232-8.

La prevalencia de anticuerpos antifosfolípido (AcAF) en pacientes con LESA (Lupus subagudo) y LEC (Lupus crónico) es un tema poco estudiado. Los autores encuentran diferencias significativas en su serie entre aquellos pacientes que reúnen o no criterios de Lupus Eritematoso Sistémico. La fuerte asociación entre ANA y AcAF plantea la poca idoneidad de solicitar la determinación de estos últimos si los ANA son negativos. Aparte los autores del Hospital de la Princesa de Madrid destacan la elevada presencia de lesiones discoideas en los pacientes con LEC y AcAF positivos.

## Comentarios

Los autores presentan una serie bien trabajada y establecen la posible so-

breestimación de AcAF en pacientes con lupus crónico. Las prevalencias entre los que reúnen criterios de LES o no marcan diferencias significativa (38,8 y 3,65% respectivamente). Se realiza un interesante algoritmo de aproximación diagnóstica para mejorar la rentabilidad de las pruebas solicitadas.

## DERMATOMIOSITIS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Lai YT, Dai YS, Yen MF, et al. *Br J Dermatol* 2013;168:1054-1059.

Esta serie taiwanesa destaca por el tamaño muestral de pacientes enrolados en el estudio, alcanzando 907 pacientes con dermatomiositis (DM). Realizan un estudio de casos y controles prospectivo con un periodo de duración de dos años con muestra pareada por edad y sexo. Miden las tasas de frecuencia de infarto agudo de miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular (ACV), con una Odds ratio de 3,96 y 1,78 respectivamente.

## Comentarios

Todos los procesos de inflamación crónica relacionados con enfermedades autoinmunes han sido ampliamente estudiados y debatidos, sobre todos aquellos que conciernen al desarrollo de eventos cardiovasculares. No sucede lo mismo con los ACV y episodios relacionados. ¿Somos conscientes de ello? ¿Prestamos la misma atención de cara a la prevención primaria y secundaria de eventos vasculares en pacientes con dermatomiositis en relación al LES, paradigma de las enfermedades autoinmunes?

# SARCOIDOSIS



Mª Jesús Castillo Palma  
Julio Sánchez Román  
Rocío González León

Medicina Interna. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

## ADALIMUMAB ES EFICAZ EN EL TRATAMIENTO DE LAS UVEITIS REFRACTARIAS EN PACIENTES CON SARCOIDOSIS

R. J. Erckens RJ, Mostard, RLM, Wijnen PAHM et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2012; 250:713-720. DOI 10.1007/s00417-011-1844-0.

La afectación ocular es una de las manifestaciones extrapulmonares más frecuente en pacientes con sarcoidosis alcanzando, en nuestra propia experiencia, una frecuencia del 23 %, (semejante a la comunicada recientemente por Baughman et al: Management of ocular sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2012; 29; 26-3).

Se han utilizado diferentes fármacos para el tratamiento de la uveítis sarcoidea, fundamentalmente glucocorticoides, metotrexato (MTX) y azatioprina. El empleo de anticuerpos monoclonales dirigidos contra TNF ha resultado de gran eficacia en pacientes con sarcoidosis en sus distintas manifestaciones resistentes a tratamiento previo. La experiencia relativa a su empleo en uveítis es aún corta pero muy alentadora. El grupo de Erckens, de la Universidad de Maastircht1, ha publicado recientemente el, hasta hoy, estudio más extenso acerca de la eficacia de adalimumab en pacientes con sarcoidosis y afectación uveal posterior resistentes o intolerantes a MTX y prednisona. El suyo es un estudio abierto y no controlado, pero de carácter prospectivo. Los 26 pacientes incluidos (17 mujeres y 9 hombres), con 41 ojos afectados en total, se trataron con adalimumab a dosis de 40 mg por vía subcutánea una vez por semana. Aparte de valorar la respuesta según parámetros

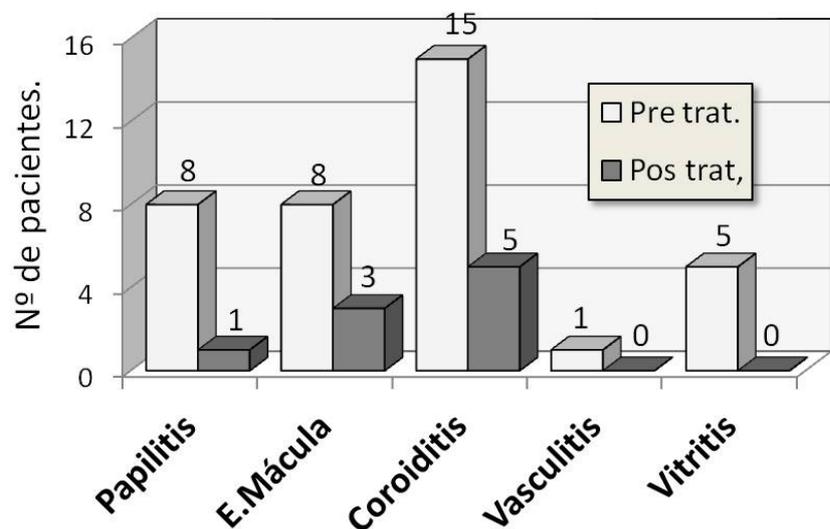
de afectación ocular (Nomenclatura Estandarizada de Uveítis [SUN] en combinación con los Criterios Internacionales para el Diagnóstico de Sarcoidosis Ocular [IWOS]), se controló la función pulmonar, la fatiga física y mental (Escala de Evaluación de Fatiga [FAS]) y diferentes parámetros analíticos de actividad inflamatoria. A 20 pacientes se les practicó una angiografía fluoresceínica o una tomografía de coherencia óptica (OTC) para valorar la presencia de vasculitis, papilitis o edema macular. Los criterios de respuesta se valoraron a los 6 y 12 meses de tratamiento. En la figura 1 representamos el cambio (total o parcial) de los distintos parámetros de afectación ocular (papilitis, afectación macular, coroiditis, vasculitis y vitritis). Al final del seguimiento la valoración global de inflamación ocular era de mejoría, en el 85 % de los pacientes, y de estabilización en el 15 %. No se observó empeoramiento en ningún caso

y tampoco se observaron recurrencias en ninguno de los pacientes que respondieron. De hecho, los índices de respuesta no cambiaron en ningún paciente entre uno y otro punto de corte (6 y 12 meses). Del mismo modo se observó mejoría significativa ( $p < 0.01$ ) de todos los indicadores analíticos de inflamación (PCR, ECA y receptor soluble de IL-2). La fatiga mejoró en el 67 % de los pacientes que la presentaban en situación basal. Tanto las dosis de prednisona como de MTX pudieron ser reducidas a lo largo del tratamiento.

### Comentarios

El efecto beneficioso de adalimumab, y otros agentes anti-TNF, sobre sarcoidosis pulmonar ya se había establecido en trabajos dirigidos, específicamente, a la participación pulmonar de la sarcoidosis (Baughman, 2000; Rossman, 2006; y Sweiss, 2010 con infliximab. Kamphuis, 2011; y Millmann, 2012 con adali-

Figura 1. Cambios pormenorizados de los signos de afectación ocular tras 12 meses de tratamiento.



mumab) utilizando distintos parámetros como referencia (cambios en la función respiratoria, en la radiología o en la PET). Los pacientes de la serie que estamos valorando, partían de valores espirométricos normales por lo que, lógicamente, no cabía esperar variaciones sustanciales con el tratamiento. No obstante, en 8 de ellos los valores basales de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLco) estaban por debajo de la normalidad y, en 7 de estos (88%), se observó un incremento significativo de la misma ( $p < 0,01$ ) durante el periodo de observación. Aunque, pese a la normalidad de los datos espirométricos, una tercera parte de los pacientes presentaban signos radiológicos de sarcoidosis pulmonar (4 en estadio I, 4 en estadio II y 2 en estadio III), los autores no ofrecen información acerca de modificaciones radiológicas en relación con el tratamiento (debemos suponer que poco significativas).

Podemos observar que las dosis de adalimumab, en este estudio, son

superiores a las que se emplean habitualmente en artritis reumatoide. Esto es concordante con afirmaciones previas de otros autores que ya habían observado que para controlar diferentes manifestaciones de la sarcoidosis son necesarias dosis más altas, tanto para infliximab como para adalimumab, que las recomendadas en ficha técnica.

El estudio adolece de algunos inconvenientes, reconocidos por sus autores. Se trata de un estudio abierto y no enmascarado. Por otra parte el tratamiento con adalimumab no se administró en todos los pacientes con intención "curativa". Algunos de ellos presentaban muy poca actividad en el momento de la inclusión y los autores lo justifican explicando que habían estado activos con anterioridad, que en el momento de inclusión presentaban una situación de actividad serológica y que la utilización de adalimumab sería en ellos más bien "preventiva". Tampoco en 6 pacientes en los que la indicación de tratamiento biológico

fue la aparición de efectos adversos al tratamiento previo, había signos importantes de actividad inflamatoria ocular cuando se incluyeron. Esta selección de pacientes, que probablemente esté justificada en la clínica diaria, resta valor cuando se trata de exponer científicamente unos resultados (no es lo mismo actuar desde el "púlpito" que desde la "trinchera").

Pese a lo anterior, este estudio ofrece nuevos argumentos que permiten considerar que adalimumab ofrece nuevas y ventajosas posibilidades de actuación en los pacientes con uveítis sarcoidosa grave y resistente que estaban encaminados hasta ahora a la pérdida irremediable de la visión.

Aunque es un tópico ya terminar muchas valoraciones críticas de un trabajo con la consabida frase de "... son necesarios nuevos ensayos, probablemente multicéntricos, con un mayor número de casos y un diseño (controlado, enmascarado) más riguroso..." incluirla aquí nos parece absolutamente razonable.

# MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



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

Medicina Interna. H. Virgen del Rocío. Sevilla.

## INHIBIDORES DE CALCINEURINA (ICn) EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL (EPI) ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTISINTETASA (AcAS)

Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Martínez-Gómez X, et al. Clin Exp Rheumatol 2013;31:436-9.

Los autores comunican una valoración retrospectiva de 15 pacientes

con EPI asociada a AcAS (8 con dermatomiositis [DM], 4 con polimiositis [PM] y 3 con EPI aislada), tratados con ICn: ciclosporina (CyA) o tacrolimus (TL): 11 por enfermedad refractaria y 4 en primera línea. Tras 24 meses de seguimiento, observaron que en 13 pacientes (87%; 9 refractarios [81%] y 4 en primera línea [100%]), la CVF se estabilizó o se incrementó más del 10%.

Existen evidencias previas acerca de la eficacia de ICn en DM/PM. Nosotros comunicamos una buena respuesta a CyA en 15 pacientes

(Sánchez Román, Rev Clin Esp 1995) y Matsubara (Clin Rheumatol 2012) obtiene también resultados favorables con TL en 8 de 9.

En cuanto a su empleo específico en EPI asociada a AcAS, Oddis (Lancet. 1999) comunicó que, de 6 pacientes tratados con TL, en 1 permaneció estable la función pulmonar, 1 empeoró ligeramente y 3 mejoraron. Wilkins (Arthritis Rheum 2005), en 12 pacientes también tratados con TL, comprobó una mejoría de la función pulmonar y la fuerza muscular y reducción de la necesi-

dad de glucocorticoides (GC). En su trabajo (publicado en las mismas fechas que el de Labirua), Cavagna (J Rheumatol 2013) comprueba, en 17 pacientes con EPI y AcAS resistentes a GC tratados con CyA, una mejoría significativa en la CVF, la DLco y la cuantificación de la TCAR.

Además de ICn, se han ensayado otros citostáticos para el tratamiento de EPI-AcAS. La eficacia de mico-fenolato de mofetilo se comprobó en series cortas o estudios no controlados (Swigris, 2006; Saketkoo, 2009; Morganroth, 2010: 12 pacientes en total) y la de ciclofosfamida fue semejante a la de los ICn (potencialmente menos tóxicos) en el estudio de Ingegnoli (Autoimmun Rev 2012).

La respuesta con agentes biológicos monoclonales ha sido variable.

Con anticuerpos anti-TNF se han observado resultados tanto favorables como desfavorable en casos aislados o series cortas de DM/PM pero, por otra parte, se ha comprobado, con ellos, la inducción de AcAS y el desarrollo, de novo, de EPI.

Más favorable ha sido la respuesta a rituximab (RTX) en pacientes con EPI y AcAS, aunque la experiencia se bas en casos aislados o series cortas (Brulhart, Ann Rheum Dis 2006; Sem, Rheumatology 2009; Marie, Respir Med 2012; Limaye, Intern Med J 2012; Nalotto, Immunol Res 2013). En nuestra experiencia, observamos una respuesta favorable a RTX en 20 pacientes (33 ciclos) con DM/PM resistente a GCC e inmunosupresores; 8 de ellos eran positivos

para AcAS (6 con EPI asociada). La evolución respiratoria en este subgrupo (salvo en uno, con afectación respiratoria multifactorial) fue favorable y, además, semejante a la del resto en cuanto a debilidad muscular (García Hernández FJ, Clin Exp Rheumatol 2011).

## Comentarios

En resumen, en los últimos años se han incrementado las opciones terapéuticas para la EPI asociada a AcAS aunque no está clara la superioridad de unas sobre otras. El trabajo de Labirua-Iturburu, junto con el de Cavagna, apoya fuertemente la opción de los ICn dada sus ventajas (tolerancia, seguridad, facilidad de administración, costes) en comparación con otras alternativas.

# GENÉTICA



Ezequiel Martín

Javier Martín Ibáñez

María Teruel

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

## PAN-META-GWAS DE ESCLEROSIS SISTÉMICA Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO REVELA NUEVOS FACTORES GENÉTICOS DE SUSCEPTIBILIDAD COMPARTIDOS

Jose-Ezequiel Martín, Shervin Assassi, Lina-Marcela Diaz-Gallo, et al.  
Human Molecular Genetics 2013; doi: 10.1093/hmg/ddt248.

Los estudios de asociación del genoma completo ('genome-wide association studies', GWAS) se han utilizado con gran éxito durante los últimos años para desentrañar el componente genético de una gran cantidad de caracteres complejos en humanos, desde el color del pelo a enfermeda-

des autoinmunes. En estos estudios se analiza un fenotipo concreto en miles de individuos, por ejemplo individuos con y sin una enfermedad determinado. Existen muchas de estas características humanas que se clasifican y analizan bajo una serie de criterios clínicos, aunque cada vez esta mas claro que la genética que subyace bajo estos fenotipos no es un compartimento estanco, sino que es parcialmente compartida de forma compleja por los individuos que presentan dichas manifestaciones fenotípicas. Con esto en mente, los autores toman ventaja de los GWAS ya realizados en enfermedades autoinmunes y los meta-analizan juntos para obtener un mayor poder estadístico previamente inalcanzable en

cada una de las enfermedades por separado, hasta un total de 6.835 enfermos y 14.274 controles sanos. En este estudio se meta-analizan dos enfermedades autoinmunes, la esclerosis sistémica (SSc) y el lupus eritematoso sistémico (SLE), con varios puntos en común como la presencia de determinados auto-anticuerpos, la alteración de la respuesta inmune mediada por interferón o las alteraciones presentes en la piel. Los autores analizan que variantes genéticas están asociadas de forma compartida en el mismo sentido (por medio de la relación de riesgo, odds ratio, OR) y en sentido opuesto por medio de un análisis de la varianza inversa entre ambos GWASs. Una vez seleccionadas las variantes genéticas mas

atractivas bajo diferentes criterios (hasta un total de 20), estas se genotiparon en cohortes de replicación para validar los resultados. En cada región de asociación se determinó el gen que más probablemente causaba la señal por medio de un análisis con GRAIL (genetic relationships across implicated loci, relaciones genéticas entre los loci implicados). Adicionalmente los autores buscan posibles implicaciones funcionales de las nuevas variantes genéticas de riesgo encontradas en este estudio mediante el análisis de datos de expresión génica en pacientes de SSc y SLE y controles sanos. Aun más, los autores realizaron un análisis de sobrerepresentación de rutas metabólicas en los genes asociados en común entre SSc y SLE en este estudio.

Mediante el meta-análisis de GWAS usando novedosas técnicas estadísticas e informáticas en combinación con análisis de datos de expresión génica y rutas metabólicas los autores han sido capaces de determinar variantes genéticas en los genes PXX, JAZF1 y KIAA0319L como factores nuevos factores de riesgo genético para ambas enfermedades. Dichas asociaciones genéticas no se habrían podido descubrir dado el gran poder estadístico (la gran cantidad de muestras) necesario para detectar el efecto de estas variantes genéticas en la patología del SLE y la SSc. Aun más, los datos de rutas metabólicas y expresión génica analizados en este estudio apuntan hacia la posible función en el sistema inmune de un gen de papel desconocido hasta ahora: KIAA0319L.

## Comentarios

Como señalan los autores en su trabajo, gana cada vez más fuerza la hipótesis de un continuo genético compartido entre las diferentes enfermedades (en este caso autoinmunes). A los múltiples genes compartidos entre SSc y SLE ya conocidos los autores añaden 3 nuevos, los cuales son además nuevos factores de susceptibilidad genética para SSc (KIAA0319L, PXX y JAZF1) y uno de ellos es un nuevo factor de susceptibilidad genética para SLE (KIAA0319L).

## INSIGNIFICANTE IMPACTO DE LAS VARIANTES RARAS EN REGIONES CODIFICANTES DE LOCUS DE RIEGO EN AUTOINMUNIDAD EN LA HEREDABILIDAD

Hunt KA, Mistry V, Bockett NA, et al. 2013. Nature (doi: 10.1038/nature12170).

Los estudios de todo el genoma han identificado múltiple de variantes comunes de riesgo asociadas a enfermedades autoinmunes con un efecto moderado. Sin embargo, una parte importante de la heredabilidad de las enfermedades no se conoce todavía. Las variantes raras quizás contribuyan a explicar parte de esa heredabilidad desonocida. Para analizar las variantes raras muchos estudios resecuencian la región de interés en una pequeña cohorte y posteriormente las variantes descubiertas la genotipan en una cohorte mayor. En el presente trabajo, el objetivo fue analizar el efecto que las variantes raras situadas en regiones codificantes de 25 loci de autoinmunidad tienen en enfermedades autoinmunes comunes. Para ello, utilizan una cohorte caso-control de individuos del Norte de Europa que viven en Reino Unido. En total 24.892 casos, repartidos en seis enfermedades autoinmunes, y 17.019 controles. Las seis enfermedades autoinmunes que se incluyen en el estudio son enfermedad tiroidea autoinmune (que incluye pacientes con la enfermedad de Graves o con la enfermedad de Hashimoto), enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn, psoriasis, esclerosis múltiple y diabetes tipo 1. En estos 41.911 individuos se secuencian regiones exónicas codificantes de 25 loci de riesgo en autoinmunidad. Los criterios para la selección de los loci fueron los siguientes: 1) ser loci de riesgo para al menos dos enfermedades, 2) ser loci del sistema inmune, 3) estar densamente genotipados en el InmunoChip de Illumina (estos datos lo utilizan para comparar la concordancia del genotipado). Los genes seleccionados fueron: TNFRSF4 (MMEL1), RUNX3, NCF2 (SMG7),

RGS1, IL10, IL18R1, IL18RAP, STAT4, CD28, ICOS, CTLA4, IL12A, IL2, IL21, BACH2, PTPRK, THMIS, TNFAIP3, TAGAP, ZMIZ1, ETS1, ZFP36L1, PTPN2, CD226 y UBASH3A.

Los análisis de secuenciación ponen de manifiesto 2.990 variantes en regiones codificantes, de las cuales el 98 % son variantes raras (frecuencia menor 0.5 %), un 74 % son variantes nuevas (no aparecen en dbSNP137, 1000 Genome Project, National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)), y un 69 % son variantes que aparecen en un único individuo (singleton) o en dos (doubleton). Los resultados son similares a los publicados por otros autores.

En primer lugar, realizan análisis de asociación para cada variante. En este caso, solo encuentran tres polimorfismos asociadas a las enfermedades autoinmunes con un efecto moderado. Por un lado, encuentra la asociación entre la diabetes tipo 1 y el SNP de baja frecuencia rs17114930 localizado en el gene UBASH3A, aunque un análisis condicionado muestra que esta asociación es secundaria a una variante común previamente identificada. Por otro lado, encuentran la asociación entre la enfermedad celiaca y dos polimorfismos situados en NCF2. Sin embargo, las asociaciones no se mantienen después del análisis condicionado.

Posteriormente, realizaron análisis de asociación combinado con el objetivo de detectar el efecto combinado de múltiples variantes raras funcionales. Para ello, las variantes fueron agrupadas por genes. Se testaron diferentes escenarios: 1) Test C-alpha, para detectar combinaciones de variantes de riesgo o de protección; 2) Test de carga, para detectar un exceso de variantes de riesgo en caso o de variantes de protección en controles; 3) Test de carga condicional, se condiciona por las variantes comunes; 4) análisis del exceso de variantes raras visto únicamente en casos; 5) análisis del exceso de variantes raras visto únicamente en controles. Ninguna de las cinco pruebas realizadas encuentran asociación.

Por último, los autores estiman que las variantes raras contribuyen

con menos del 3 % de la heredabilidad explicada por las variantes comunes.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, los autores concluyen que las variantes raras en las regiones codificantes tienen poco impacto en las enfermedades autoinmunes. Además, los resultados no apoyan la hipótesis de las variantes raras, la cual postula la existencia de múltiples variantes raras con un efecto grande en la susceptibilidad de las enfermedades.

### Comentarios

La nueva era genómica ha permitido en los últimos años identificar multitud de factores de riesgo que predisponen a las enfermedades autoinmunes. Estos estudios han permitido

identificar la mayoría de los loci que intervienen en la heredabilidad de las enfermedades complejas, como son las enfermedades autoinmunes. Sin embargo, parte de esta heredabilidad se desconoce todavía. Tanto las variantes raras como las de variaciones del número de copia (CNV) quizás contribuyan a explicar parte de esta heredabilidad desconocida. La hipótesis o modelo de las variantes raras, postula que quizás las variantes de baja frecuencia (con una frecuencia entre 0.5 y 5 %) y las variantes raras (con una frecuencia menor de 0.5 %) tengan un efecto mayor en la susceptibilidad de las enfermedades. Este modelo tiene argumentos a favor y en contra.

El presente trabajo, es un ejemplo en contra de esta hipótesis. Se trata de un estudio de gran envergadura

donde se secuencian y genotipan, mediante el ImmunoChip de Illumina, 25 loci de riesgo en autoinmunidad en 41.911 individuos (incluyendo pacientes y controles). Los resultados obtenidos muestran un papel insignificante de las variantes raras localizadas en regiones codificantes en la susceptibilidad de las enfermedades autoinmunes. Las variantes raras quizás no tengan un papel clave en la susceptibilidad de las enfermedades, como en un principio cabría esperar.

Sin embargo, para entender mejor el contexto genético que subyace en estas enfermedades sigue siendo necesario nuevos estudios genéticos, tal vez enfocados en estudiar los fenómenos de epigenética, la interacción entre los genes (epistasia) o en la interacción entre los genes y el ambiente.

# INMUNOLOGÍA



Francisco Javier Muñoz Vico

Servicio de Inmunología. Hospital Torrecárdenas. Almería

## EMPLEO DE MICROARRAYS DE ANTICUERPOS EN LA PREDICCIÓN DE ARTRITIS REUMATOIDE

Brink M et al, 2013; *Arthr Rheum* 65(4): 899-910

Se ha observado que la presencia de anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPAs) precede en varios años a la aparición de los síntomas de Artritis Reumatoide (AR). Entre estas proteínas figura el fibrinógeno,  $\alpha$ -enolasa, vimentina, fibrinógeno y colágeno tipo II.

El que comentamos, se trata de un estudio caso-control de base poblacional cuyo objetivo es analizar la respuesta de ACPAs antes del inicio de los síntomas. En el Biobanco Médico del Norte de Suecia, sobre un total de 409 individuos con AR, 386 tenían muestras

previas al inicio de la enfermedad (de 1 a 7), y en 204 se consiguió una muestra post-enfermedad; se incluyeron 1305 controles emparejados por sexo y edad. Se analizó en estas muestras la presencia de anti-CCP2, y de ACPAs-IgG usando un microarray con 10 péptidos citrulinados diferentes, basado en el sistema InmunoCAP-ISAC® (Phadia): Fib $\alpha$ 573, Fib $\alpha$ 591, Fib $\beta$ 36-52, Fib $\beta$ 72, Fib $\beta$ 74, citrullinated  $\alpha$ -enolase peptide 1 (CEP-1), triple-helical type II collagen peptide C1 (citC1III), filagrina, Vim2-17, y Vim60-75.

Aparecieron tres patrones dominantes de autoanticuerpos:

- CEP-1, Fib $\beta$ 36-52, filagrina: su frecuencia aumenta a lo largo del tiempo y sus títulos se incrementan conforme se aproxima el inicio

de la AR. Se asocian al desarrollo de síntomas clínicos (OR = 40.4).

- Fib $\alpha$ 591 y Vim60-75: son los anticuerpos que se detectan más precozmente, pero sus títulos fluctúan más a lo largo del tiempo, y se elevan más modestamente en fases próximas al inicio de la AR. Por ello parecen tener menor importancia patogénica, pero podrían ser resultado de una rotura inicial de tolerancia contra proteínas citrulinadas y facilitar una posterior diseminación epitópica (spreading).

- citC1III, Fib $\alpha$ 573, Fib $\beta$ 74: este clúster aparece con menor frecuencia antes del inicio de la AR, pero sus títulos aumentan significativamente tras su debut. Por ello es posible que no estén implicados en la fase patogénica inicial pero sí en el desencadenamiento de los síntomas articulares.

No parece existir reactividad cruzada en el seno de cada patrón. Por otra parte, es posible que tengan determinantes genéticos y ambientales específicos (se han descrito asociaciones específicas alelos HLA-patrón de ACPAs) que hagan posible su aparición.

### Comentarios

La novedad de esta aproximación estriba en el acceso a un gran número de muestras de individuos presinto-

máticos, y en el análisis de un amplio número de péptidos usando un ensayo multiplex que requiere mínimos volúmenes de muestra. El empleo de técnicas multiplex permite detectar simultáneamente un gran número de autoanticuerpos, reconociendo así la existencia de patrones más amplios y complejos que los que obtenemos actualmente con la determinación de autoanticuerpos individuales. Comprender bien el comportamiento de estos patrones de

reactividad puede ser importante en dilucidar la patogenia de la AR y sus diferentes comportamientos clínicos, facilitando la estratificación de los enfermos en grupos de riesgo. Por ellos los autores abogan por la realización de estudios colaborativos que posibilitarían la validación de algoritmos basados en este tipo de tecnologías para predecir el desarrollo de AR. En esta línea, estas estrategias podrían ser potencialmente útiles en otras enfermedades autoinmunes.

# ENFERMEDAD DE BEHÇET



Ana Celia Barnosi Marín

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.  
Hospital Torrecárdenas. Almería

## SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS NUEVOS CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET. UN ESTUDIO COLABORATIVO EN 27 PAÍSES.

F. Davatchi, S. Assaad-Khalil, K.T. Calamia, J.E. et al. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD).

(DOI: 10.1111/jdv.12107. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology).

Para diagnosticar la enfermedad de Behçet (EB), no existe ninguna prueba diagnóstica que nos ayude a identificar de forma definitiva esta enfermedad. Para ello la gran mayoría nos apoyamos en los criterios clasificatorios del International Study Group for Behçet's Disease

(ISG) elaborados en 1990 por un grupo de expertos en enfermedad de Behçet. Algunos de esos autores proponen, 23 años después, unos nuevos criterios, los denominados International Criteria for Behçet's disease (ICBD), conocidos ya desde 2010 por su validación en la población de Irán.

Para ello, la Sociedad Internacional de la Enfermedad de Behçet lleva a cabo una investigación epidemiológica para reevaluar la sensibilidad y especificidad de los criterios existentes, incluyendo los del ISG y los nuevos criterios ICBD, a lo largo de una gran cohorte de pacientes que abarca 27 países. Un total de 2.556 pacientes diagnosticados de EB y 1.163 controles con enfermedades similares a la EB. Todos los datos clínicos fueron distribuidos en dos brazos, uno for-

mado por el grupo de prueba (con EB) y el otro por el grupo control (sin EB) y se calculó la proporción de pacientes con cada síntoma. No se incluyó de forma obligada la variable test de patergia, ni el resultado de la determinación del HLA. Posteriormente el grupo de prueba se contrastó con un grupo de validación. A través del modelo estadístico elegido para este estudio y el juicio clínico, se desarrollaron los nuevos criterios ICBD con los datos del grupo de prueba. Tanto los criterios ya existentes, como los nuevos se evaluaron en sensibilidad y especificidad por el grupo de validación.

Los resultados que obtuvieron fueron los nuevos criterios de clasificación ICBD, constituidos por: lesiones oculares, aftas genitales, aftas orales, lesiones cutáneas, le-

siones vasculares y lesiones neurológicas. A las tres primeras se les puntuó con un valor de 2, y a las tres últimas con un valor de 1. Así, aquellos pacientes con una puntuación  $\geq$  de 4 puntos se clasifican como EB. Si además se le añade, de forma optativa, el resultado del test de patergia se podría sumar 1 punto más. Se comprobó que la sensibilidad del grupo de prueba era del 93,9%, y la especificidad del 92,1% comparado con el 81,2% de sensibilidad y 95,9% de especificidad para los criterios de ISG. En el grupo de validación los ICBD obtuvieron una sensibilidad del 94,8% (95% IC: 93,4-95,9%) mayor que los ISG que fue del 85%. La especificidad fue inferior (90,5%, 95% IC: 87,9-92,8%) que la de los criterios

ISG (96%). Si se toma en cuenta el resultado del test de patergia, la sensibilidad aumenta al 98,5% y la especificidad bajaba a un 91,6%.

Estos autores concluyen que los nuevos criterios ICBD tienen mayor sensibilidad que los habitualmente utilizados criterios-ISG y que deben ser adoptados para el diagnóstico y clasificación de la EB.

### Comentarios

Los criterios ISG se desarrollaron en su momento fundamentalmente para garantizar la comparabilidad de los estudios a nivel internacional, y no tanto para su utilización en el diagnóstico individual de la enfermedad. Estos criterios tienen algún inconveniente, como el que excluye a los pacientes que debu-

tan sin aftas orales, lo que dificulta el diagnóstico de la enfermedad en su fase precoz; por otro lado incluye de forma obligada al test de patergia, prueba que no realizamos de forma rutinaria en todos los centros, por su baja tasa de positividad en algunas zonas; y por último, no tiene en cuenta manifestaciones importantes del Behçet como las vasculares y las neurológicas. Esta claro que a la EB tiene un camino amplio por recorrer hasta llegar a una prueba diagnóstica definitiva, que nos facilite su diagnóstico con precisión, y mientras tanto estoy con los autores de este trabajo y de esta propuesta de que deberíamos empezar a trabajar con estos nuevos criterios, hasta no disponer de nada mejor que ellos.

# NEFROLOGÍA



Ana Ávila Bernabeu

Hospital Universitario Dr. Peset.  
Servicio de Nefrología. Valencia

## BELIMUMAB EN NEFRITIS LÚPICA. ¿APORTA ALGÚN BENEFICIO ADICIONAL?

Dooley MA, Houssiau F, Aranow C. Lupus (2013) 22, 63-72.

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 $\lambda$  que inhibe la actividad biológica del estimulador soluble de linfocitos B. Los niveles séricos elevados de esta proteína se correlacionan con la actividad de la enfermedad en LES.

Su efecto se ha evaluado en pacientes con lupus en 2 ensayos clínicos controlados fase 3: BLISS 52 y BLISS 76, en los que pacientes con lupus activo son aleatorizados

a placebo o belimumab 1 ó 10 mg/kg., más tratamiento estándar (corticoides, antipalúdicos e inmunosupresores incluyendo micofenolato). Ambos ensayos incluyen 1684 pacientes.

En este artículo se realiza un análisis post-hoc del efecto de belimumab frente a placebo sobre parámetros renales en pacientes con lupus activo y afectación renal de base. Se analiza también si, en pacientes con afectación renal estable, belimumab ofrece algún beneficio adicional a pacientes que reciben micofenolato. Se analizan de forma conjunta los pacientes incluidos en BLISS 52 y BLISS 76 (que excluyen a pacientes

con nefritis lúpica grave (proteinuria  $>6g/24h$ , creatinina  $>2,5$  mg/dl, requerimiento de diálisis o prednisona a dosis alta).

De los 1684 pacientes incluidos en BLISS 52 y 76, se analizan 267 pacientes con afectación renal. Los puntos de interés de eficacia se evalúan durante 52 semanas. Se analizan: 1) tasas de recaída renal; 2) remisión renal; 3) normalización de anti DNAs o C3/C4; 4) reducción de proteinuria; 5) cambio en creatinina; 6) mejoría de afectación renal por SELENA-SLEDAI y 7) BILAG.

En pacientes los tratados con belimumab, mayor proporción de pacientes con enfermedad renal, hi-

pocomplementemia y Ac antiDNA ds mejoraron los ítems renales de SELENA SLEDAI. En los pacientes con BILAG A o B al inicio no hubo diferencias en mejoría renal la semana 52. Los tratados con belimumab tuvieron menor tasa de recaídas renales. Los pacientes con proteinuria basal >1g/24h mostraban mayor tasa de remisión que el grupo placebo, así como menor tiempo hasta la misma. Se observó menor tasa de recaídas con belimumab 10 mg/kg. No hubo diferencias en el ascenso de creatinina entre grupos.

Se observó mayor proporción de pacientes que normalizaron C3, C4 o antiDNAds a la semana 52 de forma significativa. En los pacientes con proteinuria basal, aquellos que recibían belimumab presentaban mayor % de reducción que los tratados con

placebo, ya desde la semana 12. La diferencia en resultados renales entre los grupos placebo y belimumab fue significativo solo para normalización de serología y para mejoría en ítems renales de SELENA SLEDAI en pacientes con MMF.

### Comentarios

Aunque en los ensayos BLISS se han excluido pacientes con nefritis lúpica aguda, y el efecto de belimumab sobre las alteraciones renales no fue uno de los objetivos del estudio, el análisis se realizó para obtener información sobre el efecto potencial de belimumab en parámetros renales en pacientes que recibían MMF.

Este subanálisis sugiere que belimumab puede tener un impacto beneficioso en pacientes con afectación renal, y puede ser útil en

pacientes que mejoran con terapia estándar pero continúan mostrando alguna anomalía renal.

El análisis tiene importantes limitaciones: no haber sido diseñado para evaluar el efecto del fármaco sobre las alteraciones renales (excluyen pacientes con nefritis lúpica activa grave), y el hecho de tratarse de un análisis post-hoc hace que los resultados obtenidos en este estudio no se puedan extrapolar. En muchos de los ítems evaluados las diferencias no son significativas, aunque numéricamente sí se observan diferencias.

Para responder los interrogantes que surgen a raíz de estos resultados se está realizando un ensayo que evalúa el efecto de belimumab en nefritis lúpica, que aclarará la eficacia del fármaco en NL.

# HIPERTENSIÓN PULMONAR



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

Medicina Interna.Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## AFINANDO EN EL DIAGNOSTICO PRECOZ DE HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR (HAP) EN LA ESCLEROSIS SISTEMICA (ES)

Thakkar V, Stevens WM, Prior D. Arthritis Research & Therapy 2012; 14:R143 (<http://arthritis-research.com/content/14/3/R143>).

El grupo de trabajo Australian Scleroderma Cohort Study (ASCS), orientado al estudio de factores pronós-

ticos y riesgo cardiovascular en ES, ha publicado un interesante trabajo que sistematiza el empleo y refuerza la utilidad del péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-pBNP) en el diagnóstico precoz de la HAP. Valoran los niveles de NT-pBNP en 4 grupos de pacientes con ES: Gr1 (n=15): HAP confirmada por cateterismo. Gr2 (n=30): riesgo de HAP basado en una presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) >36 mmHg por ecocardiografía transtorácica

(ECGTT) y disminución desproporcionada de la capacidad de difusión (DLco). Gr3 (n=19): con enfermedad pulmonar intersticial, inexistente en los otros grupos, sin datos de HAP. Gr4 (n=30): ES sin afectación cardiopulmonar. Los niveles de NT-pBNP estaban más elevados en el Gr1 que en los restantes (p <0.0001), así como en el Gr2 con respecto a los Gr3 y Gr4. (p <0.0001). NT-pBNP se correlacionó con la PAPs (p <0.0001), y media (p=0.013), con

la resistencia vascular pulmonar ( $p=0.005$ ), y con la presión de aurícula derecha ( $p=0.006$ ). Establecen un modelo predictivo, según el cual la coexistencia de un NT-pBNP  $\geq 209.8$  pg/ml, y/o DLco  $< 70.3\%$  y capacidad vital forzada (CVF)/DLco  $\geq 1.82$ , tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad de 77,8% para el diagnóstico de HAP.

### Comentarios

La ES es un importante factor de riesgo para el desarrollo de HAP. Su prevalencia, en nuestra experiencia, supera el 16% (Sánchez Román et al. *Insuf Card* 2012; 7:16-28), muy por encima del 16 casos por millón calculado para la población general adulta española (Jiménez et al. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62

Supl 3:58) lo que justifica la realización en ellos de rastreo seriado para HAP con el fin de establecer un diagnóstico y tratamiento precoz. Los instrumentos fundamentales para ello son la ECGTT (Sánchez Román et al. *Rheumatology*, Oxford. 2008;47 Suppl 5:v33-5) y la valoración de CVF/DLco (Steen et al. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:3698-700). Hachulla et al establecieron un algoritmo diagnóstico ampliamente utilizado (*Arthritis Rheum.* 2005; 52:3792-800) basado en los datos de la ECGTT. Intentaron introducir el valor de DLco en dicho algoritmo pero renunciaron a ello porque, en su experiencia, no incrementaba el valor discriminativo. Por otra parte ya es conocido el valor de NT-pBNP como predictor

de HAP en ES. Nosotros (Ortiz Carrellán et al. *Rev And Cardiol.* 2008, 43:24-5), comprobamos que valores superiores a 200 pg/ml predijeron su desarrollo, en 24 meses, con sensibilidad de 80% y especificidad de 100 % (valores muy semejantes a los descritos por el grupo ASCS).

El trabajo de este grupo (de acceso libre en la red), tiene el mérito unificador de incluir estos tres procedimientos (NT-pBNP, DLco y ECGTT) en un único algoritmo para el diagnóstico precoz de HAP en ES, combinando los dos primeros como paso limitante al tercero basándose en criterios de eficacia y eficiencia. Echamos de menos una ampliación de este algoritmo que incluya la ECGTT de esfuerzo. Todo se andará.

# PEDIATRÍA



Estíbaliz Iglesias Jiménez  
Marisol Camacho Lovillo  
María José Lirola Cruz

Unidad de Reumatología Pediátrica. Servicio de Pediatría.  
Hospital Sant Joan de Déu Universidad de Barcelona.

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

## IMPORTANCIA DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA MUSCULAR PARA EL DIAGNÓSTICO Y CONTROL DE LA DERMATOMIOSITIS JUVENIL. EVALUACIÓN DE INFLAMACIÓN ACTIVE EN LA DERMATOMIOSITIS JUVENILE: UN NUEVO SISTEMA DE PUNTUACIÓN FUNDAMENTADO EN LA RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.

Warren R. Davis, James E. et al. *Rheumatology* 2011;50:22372244.

El papel de la resonancia magnética (RM) como prueba no invasiva para

valoración de edema muscular ha aumentado en los últimos años, con una sensibilidad superior a los niveles plasmáticos de creatinina y capacidad para diferenciar entre pacientes con dermatomiositis juvenil (DMJ) activa e inactiva y pacientes sanos siendo en el momento actual un prueba prometedora no sólo para el diagnóstico sino también para el seguimiento de estos pacientes. Comentamos dos artículos recientes que analizan este tema.

La dermatomiositis juvenil (DMJ) es la miopatía inflamatoria más frecuente en niños. Para su diagnóstico se requiere rash típico y 3 cri-

terios de los siguientes: debilidad de musculatura proximal, elevación de enzimas musculares, cambios histológicos característicos en la biopsia muscular o EMG miopático. La RNM se ha propuesto como nuevo criterio diagnóstico. Puede ser útil además para monitorización del tratamiento y para identificar el sitio de biopsia muscular. Además, el aumento de intensidad de señal muscular en secuencia STIR se correlaciona mejor con la actividad de la enfermedad que el aumento de la creatinina (CK).

En este artículo se realiza un estudio en el que 2 radiólogos pediatras revisan de forma retrospectiva, las

RM de 43 niños diagnosticados de DMJ para determinar la presencia de actividad de la enfermedad. Para ello elaboran un score midiendo en 4 grupos musculares (glúteos, isquiotibiales, adductores y cuádriceps) la inflamación muscular (0 ninguna y 3 severa), la presencia de edema en tejido blando y edema perifascicular (0 ausente y 1 presente). Cada observador realizó la evaluación en 2 momentos separados. Se utilizó la secuencia STIR ya que esta muestra más claramente los cambios inflamatorios. El grado de concordancia inter observador y entre las 2 lecturas se determinó mediante un análisis Kappa y para la reproducibilidad del score se utilizó un análisis Bland-Altman. Los resultados se refieren al muslo derecho, ya que no se encontró diferencia entre los 2 lados, lo cual refleja que las manifestaciones son simétricas.

Hubo una concordancia de ligera a moderada entre los 2 observadores para todos los marcadores de actividad examinados y en todos los grupos musculares. Hubo buena concordancia intra observador. La media de score (máximo de 20) para el observador 1 fue de 7.9 y para el observador 2 de 7.5

Los autores concluyen que en la RM de pacientes con DMJ se observan marcadores de actividad de la enfermedad que pueden ser utilizados para realizar un score reproducible y objetivo y que el score de 20 puntos propuesto es aceptable para un solo observador aunque se necesita aun una estandarización.

### Comentarios

El análisis de los datos muestra que el score es aceptablemente reproducible si se realiza por un solo observador, si bien aconsejan que si se utiliza en la práctica clínica sea por un individuo previamente entrenado y en un centro de referencia.

El siguiente paso sería validar este score comparándolo con otros marcadores de actividad de la enfermedad. También se debería realizar una comparación con los resultados a largo plazo para poderlo utilizar con fines pronósticos a la presentación de la enfermedad y para moni-

torizar la respuesta al tratamiento. El sistema de puntuación propuesto con 20 puntos para la DMJ puede ser utilizado para graduar la gravedad de los cambios inflamatorios de forma más objetiva.

Dado la baja frecuencia de esta enfermedad se necesitaría un estudio multicéntrico para poder obtener suficientes casos y estandarizar las medidas propuestas. La RMN es una herramienta con gran proyección en el diagnóstico y manejo de la DMJ, si bien debe ser interpretada por un personal cualificado.

### RMN DE CUERPO ENTERO EN LA VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD EN LA DERMATOMIOSITIS JUVENIL

Clara Malattia, Maria Beatrice Damasio, Annalisa Madeo, et al. *Ann Rheum Dis.* 2013 May 1. (Epub ahead of print).

El objetivo del trabajo fue determinar la aportación de los hallazgos de la RMN de cuerpo entero (RMN-CE) al examen clínico para la valoración de la actividad en dermatomiositis juvenil (DMJ). Se obtuvieron imágenes de RMN-CE de 41 pacientes con DMJ (1 con DMJ amiopática) y 41 controles. A 18 pacientes se les realizó seguimiento con RMN-CE. Las anomalías en la señal se puntuaron en músculo, tejido celular subcutáneo y fascia muscular de 42 grupos musculares. Las valoraciones clínica y de la RMN-CE se realizaron al mismo tiempo y se compararon los resultados. Los procedimientos de validación incluyeron análisis de factibilidad, exactitud, validez de construcción, capacidad de discriminación y sensibilidad. La RMN-CE mostró afectación distal en piernas en 26/41 pacientes y en antebrazos en 19/41 pacientes, no detectada en el examen clínico. En el paciente con DMJ amiopática se encontró aumento de señal en los músculos proximales y distales. Permitió una valoración de la afectación del tejido celular subcutáneo (TCS) (23/41) y de las fascias (13/41). Veintisiete pacientes

mostraron una afectación parcheada de la inflamación muscular, en 7 la afectación tenía una distribución más homogénea. La correlación entre la puntuación de afectación muscular en la RMN y la medida de la actividad de la enfermedad fue excelente. La puntuación de la RMN fue más alta en DMJ activas que en el grupo control y los pacientes inactivos. El seguimiento con RMN-CE mostró la resolución de la inflamación en 9 pacientes, los criterios clínicos de remisión fueron satisfechos en sólo 5. Concluyen que la RMN-CE proporciona información adicional a la evaluación clínica, representando una herramienta prometedora para la estimación de la inflamación, ajuste del tratamiento y monitorización de eficacia del mismo.

### Comentarios

Este estudio representa la primera aplicación de la RMN-CE a una serie de pacientes con DMJ. Esta técnica permite una valoración más exacta de la inflamación en comparación con la valoración clínica, en un tiempo razonable y con un coste aceptable. Los hallazgos obtenidos sugieren que un grado significativo de la actividad de la enfermedad permanece clínicamente irreconocible. La capacidad de RMN-CE para detectar anomalías en el TCS y fascia muscular es importante dada la correlación que parece existir entre la afectación de estas estructuras y la presencia de mayor inflamación muscular. La detección de diferentes patrones de inflamación muscular sugiere una heterogeneidad en las DMJ que probablemente puedan tener un significado pronóstico. El "score" de la RMN-CE muscular utilizado fue muy sensible en detectar cambios secundarios al tratamiento mostrando una excelente validez de discriminación, fue capaz de diferenciar pacientes con DMJ y grupo control, pacientes con enfermedad activa y no activa, así como pacientes respondedores y no respondedores. Dado que esta técnica proporciona información adicional a los hallazgos clínicos, podría ser útil para el ajuste del tratamiento en función de la gravedad de la enfermedad.

# CASOS CLÍNICOS

VI Curso de Actualización en Enfermedades Autoinmunes  
Málaga, 9 de noviembre de 2012

## ANEMIA Y TROMBOCITOPENIA GRAVE EN PACIENTE EMBARAZADA CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

RESIDENTE: Alfonso Lluna

TUTOR: Callejas Rubio JoséLuis.

CENTRO: Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada.

### Historia clínica:

Mujer de 23 años, diagnosticada en el año 2007 de un Síndrome antifosfolípido (SAF) al presentar una pérdida fetal de 16 semanas en 2006 y una trombosis venosa profunda (TVP) en 2007. En el estudio especial de coagulación la paciente era heterocigota para la mutación 677 del gen de la metiléntetrahidrofolato reductasa con niveles normales de homocisteína y presentaba un anticoagulante lúpico (AL) positivo con anticuerpos anticardiolipina (aCA) IgG de 88 U GPL que se confirmaron en una segunda determinación realizada 12 semanas después de la primera, con IgG >100U GPL. Se mantuvo anticoagulación con acenocumarol sin nuevas complicaciones trombóticas. Durante su seguimiento en la consulta no desarrolló ningún dato clínico de enfermedad autoinmune asociada, presentando anticuerpos antinucleares (ANA) positivos a títulos bajos de forma intermitente con anti-dsDNA negativos y sin consumo de complemento. En 2012 decidió quedarse embarazada, por lo que se procedió a sustituir el acenocumarol por una heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis anticoagulantes y se añadió aspirina a dosis de 100mg/día. En los controles en la Unidad de Obstetricia de pacientes con enfermedades autoinmunes, no presentó ninguna complicación relacionada. En la revisión en la semana 33 del embarazo estaba asintomática, con tensión arterial (TA) normal y en las pruebas complementarias el hemograma, la bioquímica con transaminasas y el sedimento de orina fueron normales. Dos semanas más tarde, en la semana 35 de gestación, acudió al Servicio de Urgencias por dolor en región dorsal irradiado a hipogastrio, de características cólicas acompañado de vómitos alimenticio-biliosos. En la exploración física destacaba una TA de 155/78 mmHg, y en la analítica presentaba elevación de transaminasas con una GPT de 146 UI/ml, sedimento con indicios de proteinuria y hemograma con plaquetas de 98.000/mm<sup>3</sup> y hemoglobina (Hb) de 10,2 g/dl con LDH

elevada. La ecografía abdominal fue normal, sin datos de trombosis de las venas suprahepáticas. Se ingresó para monitorización clínica con sospecha de síndrome HELLP, procediéndose a la realización de cesárea en las siguientes 24 horas por aumento de las cifras de TA y trombocitopenia progresiva, que discurre sin complicaciones iniciales. En la sala de reanimación la paciente permaneció clínicamente asintomática, manteniendo cifras tensionales elevadas que requirieron tratamiento con dosis progresivas de hidralazina para su control. Desde el punto de vista analítico se normalizaron las transaminasas, pero la Hb descendió a 8,6g/dl con LDH elevada (1.200 UI/ml), con reticulocitos corregidos elevados del 3,5%, y trombocitopenia progresiva de hasta 15.000/mm<sup>3</sup>. El test de Coombs fue positivo, IgGC3 (+), en frotis de sangre periférica no se observaban esquistocitos y los dímeros-D (DD) estaban muy elevados; mantenía función renal con creatinina normal y proteinuria en torno a 0,5-1g/día, calculadas con cociente creatinina/proteína (Cr/Pr) en orina aislada, y hematuria y leucociturias leves. Se trasladó a UCI.

### Diagnóstico diferencial y discusión:

El caso clínico de esta paciente tiene especial interés por tres cuestiones: 1) su diagnóstico diferencial, 2) el tratamiento que se indicó sin tener confirmación diagnóstica y 3) conocer y prever las posibles complicaciones graves que podrían haberse presentado.

Con respecto al diagnóstico diferencial, la paciente presentó en la semana 35 unas cifras elevadas de transaminasas con descenso de plaquetas y Hb, que en la semana 33 eran normales, todo ello compatible con un síndrome HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzyme, Low Platelet), síndrome que es más prevalente en pacientes con SAF<sup>1</sup>, como en el caso que presentamos. Además, presentó cifras elevadas de TA y proteinuria, todo ello compatible con una preeclampsia, la cual, al igual que el HELLP, es más prevalente en las pacientes con SAF<sup>2</sup>. A veces es difícil distinguir entre HELLP y preeclampsia, considerándose ambas una misma patología relacionada con el tercer trimestre del embarazo y cuyo tratamiento consiste en la finalización del mismo<sup>3</sup>. En nuestro caso, tras la cesárea, la paciente presentó cifras más elevadas de TA, mantuvo proteinuria y además se agravó la anemia y la trombocitopenia que llegó

a ser grave, con cifras de plaquetas de 15.000/mm<sup>3</sup>. En este momento se amplió el diagnóstico diferencial y se solicitaron por un lado, esquistocitos en sangre periférica, que fueron negativos, lo que hacía poco probable aunque no descartaba un síndrome hemolítico-urémico/púrpura trombocitopénica trombótica, y por otro, un test de Coombs que fue positivo con unos reticulocitos elevados, lo que sugería una anemia hemolítica autoinmune. La asociación de anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia autoinmune se denomina síndrome de Evans y es una de las manifestaciones hematológicas más frecuentemente asociadas al lupus eritematoso sistémico (LES)<sup>4</sup>. Dada la positividad previa de los ANA en la paciente, se valoró la posibilidad de que el cuadro hematológico estuviera en el contexto de un brote de LES. Pero además de la afectación hematológica, la paciente presentaba una afectación renal con HTA y proteinuria; en el contexto clínico y analítico de la paciente se incluyeron en el diagnóstico diferencial junto a la pre-eclampsia, la nefritis lúpica y la microangiopatía renal asociada al SAF. El diagnóstico de LES en forma de nefropatía durante el embarazo no es inhabitual; suele acompañarse de activación del sistema del complemento con valores bajos de C3 y C4, títulos altos de ANA y positividad de anticuerpos anti-dsDNA<sup>5</sup>, determinaciones que no disponíamos en ese momento y que no se pueden realizar habitualmente de urgencia. La presencia en el sedimento de hematuria en ausencia de infección es más indicativo de brote lúpico que de pre-eclampsia por un lado, y por otro, el antecedente de la toma de AAS durante el embarazo parece prevenir el riesgo de pre-eclampsia<sup>6</sup>; estos dos aspectos orientaban por tanto a una nefritis lúpica. La biopsia renal puede diferenciar entre ambas entidades y puede realizarse con seguridad desde la mitad del segundo trimestre a la primera mitad del tercero (semanas 18 hasta la 26-28) sin complicaciones para la madre ni el feto, o en el puerperio. La endoteliosis glomerular constituye el sustrato morfológico típico de la afectación renal en la preeclampsia. En el caso en que no se pueda realizar la biopsia renal y las dudas diagnósticas persistan, solo la evolución después del parto nos permitirá identificar de forma adecuada el problema. Recientemente se ha publicado que el estudio y cuantificación de ciertas citoquinas angiogénicas, como el factor de crecimiento placentario

(P1GF), el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el b1-TGF, y antiangiogénicas, como la forma soluble de la tirosina-cinasa-1 similar a Fms (sFlt-1), el receptor soluble del VEGF (sVEGFR1) y la endogлина soluble (s-endogлина) en casos de preeclampsia, pueden aportar información relevante en el diagnóstico diferencial de estas entidades. Estas citocinas son básicas para conseguir una adecuada placentación, así como para mantener el microambiente vascular apropiado para el correcto funcionamiento de la interfase uteroplacentaria. La combinación de valores elevados de sFlt-1 y bajos de PIGF parece ser característica de preeclampsia<sup>7</sup>. El estudio histopatológico de la placenta podría haber ayudado también al diagnóstico de preeclampsia, si bien los cambios sugestivos de vasculopatía decidual, con o sin signos de aterosclerosis aguda, aumento de nudos nucleares sincitiotrofoblásticos, con vellosidades hipermaduras (hipoplasia vellosa distal), signos todos ellos asociados a insuficiencia uteroplacentaria crónica altamente sugestivos de pre-eclampsia, se han descrito en pacientes con LES, esclerosis sistémica, SAF y otras enfermedades autoinmunes sin pre-eclampsia. El tercer diagnóstico diferencial que se barajó fue la microangiopatía trombótica renal, que es la nefropatía más característica asociada al SAF<sup>8</sup>. La forma más común de presentación incluye, como en nuestro caso, hipertensión y proteinuria acompañada o no de cierto grado de alteración de la función renal. La histología es claramente distintiva cuando se compara con la de la preeclampsia, al observarse lesiones extraglomerulares trombóticas, con afectación de arterias y arteriolas en la primera. En nuestro caso, dada la edad de gestación y la situación clínica de la paciente se decidió la no realización inicial de la biopsia renal y ver la evolución clínica.

Con respecto al manejo terapéutico y ante la situación de gravedad de la paciente, decidimos administrar pulsos de 6 metilprednisolona de 500mg i.v. e inmunoglobulinas i.v. a dosis de 400mg/kg/día, así como transfusiones de plaquetas. Por parte de los médicos de los Servicios de Anestesia inicialmente y posteriormente de Cuidados Intensivos, hubo dudas respecto a la indicación y nivel de anticoagulación, dado el potencial riesgo de sangrado (cirugía previa y trombocitopenia grave). En este sentido, e imbricando con el tercer aspecto al que hacíamos referencia previamente del interés de este caso respecto a adelantarse a las posibles complicaciones, esta paciente presentaba factores de riesgo (puerperio y cirugía) para complicarse con un cuadro, extremadamente grave, como es el síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC); la retirada de la HBPM es un factor más relacionado con su desarrollo del mismo en algunos estudios<sup>9</sup>. Es por ello, por lo que se insistió a los médicos responsables de la paciente en ese momento, en la con-

veniencia de mantener la HBPM a dosis anticoagulantes, por un lado, y por otro, estar alerta a cualquier signo de trombosis que sugiriese tal síndrome, para iniciar tratamiento urgente con recambio plasmático con reposición con plasma fresco congelado y rituximab<sup>10</sup>.

**Evolución clínica:** Fue muy favorable con el tratamiento antes reseñado, con normalización de las cifras hematológicas, estabilidad de la función renal con nuevos sedimentos inactivos y sin proteinuria significativa. No hubo ningún fenómeno trombótico sugerente de SAFC y los DD se normalizaron igualmente. Con posterioridad recibimos ANA, anti-DNA que fueron negativos y fracciones C3 y C4 del complemento normales, lo que hacía poco probable un brote de LES como causa del cuadro. A pesar de que en ningún momento se observaron esquistocitos en sangre periférica, el cuadro clínico-analítico sugiere un síndrome microangiopático asociado al SAF en el embarazo. Dada la evolución clínica y analítica favorable se decidió no realizar biopsia renal.

**Diagnóstico:** Probable Síndrome microangiopático asociado al SAF en embarazo (HELLP- pre-eclampsia-microangiopatía renal asociada a SAF).

#### BIBLIOGRAFÍA:

- Appenzeller S, Souza FH, Wagner Silva de Souza A, Shoenfeld Y, de Carvalho JF. HELLP syndrome and its relationship with antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(3):517-23.
- do Prado AD, Piovesan DM, Staub HL, Horta BL Association of anticardiolipin antibodies with preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(6):1433-43.
- Ciantar E, Walker JJ. Pre-eclampsia, severe pre-eclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome: what is new?. *Womens Health (Lond Engl)*. 2011;7(5):555-69.
- Costallat GL, Appenzeller S, Costallat LT. Evans syndrome and systemic lupus erythematosus: clinical presentation and outcome. *Joint Bone Spine*. 2012;79(4):362-4.
- Bramham K, Soh MC, Nelson-Piercy C. Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: an update and guide to management. *Lupus*. 2012;21(12):1271-83.
- Villa P, Kajantie E, Rääkkönen K, Pesonen AK, Hämäläinen E, Vainio M, et al. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG*. 2012; 6: in press
- Qazi U, Lam C, Karumanci SA, Petri M. Soluble Fms-like tyrosine kinase associated with preeclampsia in pregnancy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008;35:631-4.
- Gigante A, Gasperini ML, Cianci R, Barbano B, Giannakakis K, Di Donato D et al. Antiphospholipid antibodies and renal involvement. *Am J Nephrol*. 2009;30(5):405-12.

9. Katikireddi VS, Kandiah DA. Progression of antiphospholipid antibody syndrome to catastrophic antiphospholipid antibody syndrome acutely with cessation of antithrombotic therapy. *Intern Med J*. 2012;42(5):585-91.

10. Cervera R, Espinosa G. Update on the catastrophic antiphospholipid syndrome and the "CAPS Registry". *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(4):333-8.

## MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS EN EL DEBUT DEL LES

RESIDENTE: Marín L,

TUTORES: Navarrete N, Sabio JM, Jiménez-Alonso J.

CENTRO: Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

**Historia clínica:** Presentamos el caso de una mujer de 42 años, sin antecedentes personales de interés, que durante el transcurso de su tercer embarazo en 2007, tras una analítica de control en la octava semana de gestación presenta leucopenia (1.690 céls/mm<sup>3</sup>, con 627 neutrófilos/mm<sup>3</sup>).

La paciente fue valorada por Hematología y sometida a un amplio estudio diagnóstico, siendo normales o negativas las siguientes pruebas complementarias: estudio de autoinmunidad (anticuerpos antinucleares [ANA], antígenos extraíbles del núcleo [ENA]s, anticuerpos anti-DNA de doble cadena [anti-DNA], anticuerpos antitiroideos), serologías para virus (virus de Epstein-Barr [VEB], parvovirus B19, virus de la hepatitis B [VHB] y C [VHC], virus de inmunodeficiencia humana [VIH], y citomegalovirus [CMV]), proteinograma e inmunoelectroforesis. La punción de médula ósea fue informada como médula hiperplásica, estando las tres series conservadas, con cierto predominio de los metamielocitos. El inmunofenotipo en sangre periférica también fue informado como normal. En base a estos resultados se decide continuar con revisiones periódicas por parte del Servicio de Hematología, sin tratamiento específico al alta, salvo recomendaciones para la prevención de infecciones.

**Pruebas complementarias:** Durante el seguimiento, la leucopenia se mantuvo entre 1.800-2.100 céls/mm<sup>3</sup>, sin otra clínica relevante ni hallazgos de interés en el examen físico. En una de las visitas programadas, la paciente refirió molestias abdominales en hipocondrio izquierdo, por lo que se realizó ecografía abdominal, objetivándose como único hallazgo de interés una esplenomegalia homogénea de 15 cm de diámetro mayor. Se propuso realizar esplenectomía diagnóstico-terapéutica, que la paciente aceptó. Días antes de la intervención, la paciente presentó un proceso

febril agudo, por lo que se decidió suspender la intervención y la paciente fue ingresada en Hematología para filiar el origen febril. Se inició tratamiento antibiótico empírico con piperacilina-tazobactam y factores de crecimiento de colonias granulocíticas, consiguiéndose una mejoría clínica, a pesar de lo cual persistían las cifras de neutropenia y anemia normocítica y normocrómica. De acuerdo con especialistas de la Unidad de Enfermedades Infecciosas se completó estudio microbiológico con la siguientes pruebas complementarias: hemocultivos seriados, antígeno de galactomanano, IGRA para M. tuberculosis, serología viral (VEB, CMV, VHB, VHC, VIH, parvovirus B-19), bacteriana (toxoplasma, leishmania, coxiella, mycoplasma, bruceella, treponema y chlamydia) y para protozoos, siendo todos los resultados normales o negativos. Un nuevo inmunofenotipo en sangre periférica también resultó normal.

Se realizó además un PET-TAC, en el que se identificaron "focos hipermetabólicos en hígado sugerentes de patología inflamatoria o infecciosa sin poder descartar un proceso linfoproliferativo ni neoplasia linfocitaria madura". Se practicó biopsia hepática percutánea guiada por ecografía, cuyo estudio anatómico-patológico fue compatible con granulomas portales, sin poder determinar su etiología.

Tras alcanzar la estabilidad clínica la paciente fue dada de alta hospitalaria con el diagnóstico de fiebre de origen desconocido y bicitopenia (serie blanca y roja), prescribiéndose filgrastim y darbepoetina.

En ese momento, el Servicio de Medicina Interna fue requerido para una segunda opinión. Tras una exhaustiva anamnesis por órganos y aparatos solo se pudo objetivar como nuevos hallazgos de interés una astenia persistente y una posible fotosensibilidad. La exploración física fue anodina, exceptuando una febrícula de 37,2° C.

Hemograma: 1.800 leucocitos/mm3 (39% PMN, 26% M), Hb 11 g/dL, VCM 81 fL, 146.000 plaquetas/mm3. Bioquímica general: VSG 1ª hora 75 mm, resto normal. ANA positivo 1/160 patrón moteado, anti DNAn 45 UI/mL, ECA 116 UI/L. Inmunidad frente a VHB, varicela y CMV IgG positivo.

Fueron normales o negativos: TSH, anti LKM, AMA, ANCA, anti músculo liso, proteinograma e inmunoglobulinas, Mantoux, serologías de VEB, CMV, toxoplasma, VIH, VHB, VHC, leishmaniasis, coxiella, mycoplasma, bruceella, treponema, parvovirus B19 y chlamydia. Frotis de sangre e inmunofenotipo en sangre periférica.

**Diagnóstico diferencial:** El diagnóstico diferencial de la leucopenia es amplio, como puede observarse en la tabla 1.

En nuestra paciente se descartaron los fármacos como causantes del cuadro por la ausencia de antecedentes de exposición a los mismos. La etiología infecciosa se consideró poco probable dada la reiterada negatividad de las pruebas micro-

**Tabla 1.** Classification of neutropenia. Thomas D Coates MD. Ed. E Richard Stiehm, Laurence A Boxer MD. In UpToDate. Agos 2012.

Leucopenia Neutropenia <1500 céls/mm3	
<b>A. Adquirida</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fármacos: penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas, fenotiazinas, antitiroideos, antiarrítmicos, clozapina, drogas, oro, etc.</li> <li>- Infecciones: Virus: VHA, VHB, VIH, influenza, mononucleosis, sarampión, rubeola, varicela. Bacterias: sepsis por gramnegativos, Brucella spp, Salmonella spp, tuberculosis, neumococo. Protozoos: paludismo, Leishmania spp, toxoplasma, Rickettsias.</li> <li>- Enfermedades Autoinmunes: Secundaria a otros trastornos inmunes. Síndrome de Felty. Lupus eritematoso sistémico. Timoma. Síndrome Sjögren. Otras: hepatitis autoinmune crónica, enfermedad Crohn, etc. Aislada: Neutropenia benigna de la infancia Neutropenia transitoria (secundaria a aglutininas frías)</li> <li>- Activación del complemento: Hemodiálisis Leucoféresis Síndrome de distrés respiratorio del adulto</li> <li>- Enfermedades de médula ósea (frecuente afectación de las tres series): Aplasia medular. Enfermedades oncohematológicas: leucemias, linfomas, mieloma, mielodisplasia. Infiltración por tumor sólido. Radiación ionizante/quimioterapia. Mielofibrosis.</li> <li>- Hiperesplenismo.</li> <li>- Trastornos endocrinometabólicos: Hipo/hipertiroidismo. Enfermedad de Addison. Hipopituitarismo.</li> <li>- Carencial: Déficit de vitamina B12 o ácido fólico (alcoholismo, anemia perniciosa). Déficit de cobre.</li> <li>- Neutropenia crónica idiopática.</li> <li>- Reacción transfusional.</li> <li>- Transmisión placentaria de Ac IgG antineutrófilos maternos.</li> </ul>
<b>B. Congénita</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neutropenia congénita severa o Síndrome de Kostman.</li> <li>- Disgenesia reticular.</li> <li>- Síndrome de Schwachman-Diamond-Oski.</li> <li>- Disqueratosis congénita.</li> <li>- Mielocatexis/leucopenia con leucocitos tetraploides.</li> <li>- Neutropenia cíclica.</li> <li>- Síndrome Chediak-Higashi.</li> </ul>

biológicas realizadas. Del mismo modo, la normalidad de la punción de médula ósea, del inmunofenotipo en sangre periférica y la ausencia de adenopatías con captación hipermetabólica hizo poco probable el diagnóstico de procesos hemato-oncológicos.

**Diagnóstico definitivo:** En base a los hallazgos clínicos y analíticos (eritema malar, fotosensibilidad, artralgias, leucopenia, presencia de ANA y anticuerpos anti-DNA a títulos elevados y complemento sérico bajo) se realizó un diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES).

**Tratamiento y evolución:** En las semanas siguientes la paciente presenta, en aparente relación con la exposición a la luz solar, una erupción malar en alas de mariposa que respetaba el surco nasogeniano, junto con astenia, febrícula y artralgias en muñecas y tobillos. Una nueva determinación analítica muestra 3000 leucocitos/mm3, Hb 10.2 g/dL con VCM 78 fL y 117.000 plaquetas/mm3. Ferritina 49 µg/mL, sideremia 38 µg/dL. Anti DNAn 357 UI/mL, ANAs > 1/320 patrón moteado, C3 44 µg/L y C4 1 µg/L.

Se instauró tratamiento con hidroclicloroquina 200 mg 1compr/día, prednisona 30 mg en pauta descendente hasta alcanzar

10 mg/día, azatioprina en dosis creciente hasta alcanzar 150 mg/día, y recomendaciones higiénico-dietéticas, en especial medidas de protección solar. Además, se decidió suspender el tratamiento con G-CSF y darbepoetina.

Tras cuatro meses de tratamiento, la paciente se encuentra estable, con marcada mejoría clínica, destacando menor astenia. En el control analítico se observa 2800 leucocitos/mm<sup>3</sup> de los cuales 1.176 son neutrófilos, Hb 14.4 g/dL, plaquetas 130.000/mm<sup>3</sup>, DNA 41 UI/mL, C3 81 mg/dL y C4 7 mg/dL.

**Comentarios:** Con frecuencia el LES tiene un inicio insidioso y un diagnóstico complejo. Las alteraciones hematológicas, principalmente neutropenia moderada, obligan a plantear un amplio diagnóstico diferencial que incluye enfermedades de los tres grupos de patologías ya mencionados (oncohematológicas, infecciones y autoinmunes).

Ante un hallazgo aislado de neutropenia moderada-grave, un estudio que incluya las siguientes pruebas puede ser útil para establecer con la menor brevedad y eficacia, el origen de la neutropenia:

- Recuento sanguíneo hematológico.
- VSG 1ª hora, Proteína C Reactiva.
- ANAs, C3, C4, anti-DNA.
- Ácido metilmalónico, homocisteína, ceruloplasmina y piridoxina sérica.
- Aspirado y biopsia de médula ósea con citogenética.
- Inmunoglobulinas, CD3/CD16, 56, 57.
- Test genético específico para neutropenias congénitas graves (no disponible en todos los centros).

Los ANAs tienen una alta sensibilidad que aumenta conforme se eleva el título. En un 95% de los casos se detectan ANAs positivos, por lo que su negatividad debe hacer dudar del diagnóstico de LES. El anti DNA-bicatenario es muy específico de LES, aparece entre un 40-70% cuando hay enfermedad activa. El anticuerpo anti-Sm presenta una especificidad que supera el 96%.

Sin embargo, la clave del diagnóstico reside en la sospecha del cuadro, a partir de los datos obtenidos de una exhaustiva historia clínica. Nuestra paciente refería fotosensibilidad en los meses previos. Éste es un signo característico de LES y, además, uno de los criterios de clasificación de LES. En la anamnesis destacaban además otros datos relevantes que apoyan el diagnóstico de la enfermedad: rash en alas de mariposa, artralgias y febrícula.

Las manifestaciones hematológicas son muy frecuentes en el LES, afectando hasta el 60% de los pacientes en distintos momentos de la evolución de la enfermedad.

La anemia es la manifestación más frecuente, atribuida a múltiples mecanismos: de procesos crónicos (60-80% casos), insuficiencia renal, pérdidas sanguíneas, hemólisis, infecciones, hipersplenismo, dieta insuficiente, anemia aplásica de origen inmune, mielofibrosis y/o mielodisplasia. Ha-

bitualmente es leve, normocítica y normocrómica. Muy característica, aunque sólo aparece en el 10% de los LES, es la anemia hemolítica autoinmune, su diagnóstico se basa en test Coombs positivo y parámetros de hemólisis periférica (elevado número de reticulocitos, bajos niveles de haptoglobina y aumento de bilirrubina indirecta).

La leucopenia aparece en el 50% de los casos, especialmente en aquellos con enfermedad activa. La neutropenia moderada o grave (<1.000 céls/μL) puede estar producida por múltiples factores: inmunes, fármacos (ciclofosfamida, azatioprina o glucocorticoides), disfunción de médula ósea o hipersplenismo. En ocasiones podemos encontrar reducción del número de neutrófilos y defectos en su función, aumentando el riesgo de infecciones piógenas, habitualmente a nivel de membranas mucosas. La linfocitopenia es muy característica, especialmente en fases aguda.

En el 25-50% de los casos destaca una leve trombocitopenia que puede ser la primera manifestación del LES, producida por Ac antiplaquetarios que al llegar al bazo sufren fagocitosis (si asocia anemia hemolítica autoinmune se denomina Síndrome Evans), por el síndrome antifosfolípido o por Ac que bloquean el receptor de trombopoietina sobre precursores de megacariocitos en médula ósea, o bien por fármacos. Más infrecuente es encontrar trombocitosis en estos pacientes, se asocia a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y a síndrome nefrótico grave.

Otras manifestaciones hematológicas que pueden aparecer en enfermos con LES son:

Trastornos de los factores de la coagulación. El hallazgo más común entre las alteraciones de la coagulación, es la detección de anticuerpos antifosfolípidos (aFL, 40%), anticoagulante lúpico o anticardiolipina β2glucoproteína, que pueden relacionarse con el síndrome antifosfolipídico y favorecer la aparición de fenómenos trombóticos venosos o arteriales, abortos de repetición, muertes fetales o partos prematuros.

-Linfadenopatías y esplenomegalia. La mitad de los pacientes presentan adenopatías en algún periodo de su enfermedad, y hasta 20% presentan esplenomegalia. Los ganglios a menudo son de pequeño tamaño, indoloros, localizados a nivel cervical, axilar e inguinal, y frecuentemente están asociados a la aparición de la enfermedad o a las exacerbaciones. Deben excluirse otras casuas como un síndrome linfoproliferativo y el síndrome hemofagocítico.

El tratamiento de las manifestaciones hematológicas del LES debe ser individualizado.

La leucopenia en el LES rara vez necesita tratamiento. Sin embargo, en pacientes con neutropenia e infecciones recurrentes, sí está indicado tratamiento farmacológico. Existe diversidad con respecto a los agentes empleados: prednisona (máx 1 mg/kg/d) o factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) dos veces a la semana. El uso

de agentes inmunosupresores como azatioprina o ciclofosfamida debe considerarse en determinados casos.

Es fundamental establecer el origen de la anemia presente en enfermos lúpico puesto que el enfoque terapéutico puede variar. En anemias producidas por inflamación crónica está indicado tratamiento específico con darbepoetina. Cuando se trata de anemia hemolítica: prednisona oral entre 0.5-1 mg/Kg/día, y si no hay respuesta, especialmente en casos graves, está indicado el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas, azatioprina (AZA) o micofenolato (MMF).

El tratamiento de la trombocitopenia tiene como objetivo evitar las hemorragias y mantener cifras en torno a 50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. El tratamiento varía según las cifras de plaquetas: 20.000-50.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>: prednisona 0.5 mg/kg/día, pudiendo añadir AZA; < 10.000/mm<sup>3</sup> o sintomáticas, prednisona 1 mg/kg/día, inmunoglobulinas, rituximab o esplenectomía. En pacientes con trombopenia y anticuerpos antifosfolípido, la aspirina a dosis de 100 mg/día puede ser eficaz, incluso en monoterapia.

#### BIBLIOGRAFÍA:

1. American College of Rheumatology systemic lupus erythematosus. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics. Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis & Rheumatism. August 2012; 8, 2677.
2. Jiménez-Alonso J, Hidalgo C, Sabio JM, Jaimes L. Manual de enfermedades sistémicas: Lupus eritematoso sistémico. Ed. Ergon. 2007; 1:37.
3. Jiménez-Alonso J, Hidalgo C, Sabio JM. Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS). Guías Clínicas de EAS de la SEMI: Lupus Eritematoso Sistémico. Febrero 2011.
4. Martínez-Baños D, Crispín JC, Lazo-Langner A, Sánchez-Guerrero J. Moderate and severe neutropenia in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford) 2006; 45:994.
5. Peter H Schur MD, Nancy Berliner MD. Hematologic manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. In UpToDate. Ed. David S Pisetsky MD. Jun 2012.
6. Peter H Schur MD, Dafna D Gladman MD. Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. In UpToDate. David S Pisetsky (Ed.). Sep 2012.
7. Peter H Schur MD, Bonnie L Bermas MD. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. In UpToDate. Ed. David S Pisetsky MD. Oct 2012.
8. Smyth A, Garovic VD. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. Minerva Urol Nefrol. Dec; 2009; 61 (4): 457.
9. Starkebaum G. Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. Semin Hematol 2002; 39:121.
10. Vilardell Tarrés M, Ordi Ros J. Lupus eritematoso Sistémico. Medicina Interna Ferreras-Rozman. Décimoséptima Edición. Volumen I. 2012; 125: 1017.

# PROGRAMACIÓN PROVISIONAL PARA EL VII CONGRESO DE LA AAEDA

## JUEVES 13 DE FEBRERO

Jornada de puertas abiertas

Moderadores:

- Ana Celia Barnosi Marín
- M<sup>a</sup> Jesús Castillo Palma

Conferencia por la presidenta de ALAL  
Taller de maquillaje para enfermas de Lupus.

## VIERNES 14 DE FEBRERO

Mañana

8,45 horas: presentación e inauguración oficial

9,00-10,45: 1ª mesa redonda. Enfermedades autoinmunes sistémicas: etiopatogenia, diagnóstico, situaciones especiales y esperanzas 1.

Moderadores:

- Javier Martín Ibañez
- Beatriz Cervantes Bonet

- Agentes infecciosos como cómplices en el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Miguel-Ángel López Nevot. Servicio de Inmunología. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

- El laboratorio en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades autoinmunes. Javier Muñoz. Servicio de Inmunología. Hospital Torrecárdenas. Almería.

- PET y enfermedades autoinmunes. Antonio Moral Ruiz. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

- Trasplante de células mesenquimales: ¿una esperanza en patología autoinmune? - Mario Delgado. Centro Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Granada.

10,45-11,15: café

11,15-13,00: 2ª mesa redonda. Lupus Eritematoso Sistémico

Moderadores:

- José Mario Sábido Sánchez
- Francisco Javier González Pérez

- Genética del LES: implicaciones clínicas. Marta Alarcón Riquelme. GENYO. Granada

- Nuevos criterios clasificatorios del LES ¿eran necesarios? ¿son útiles? ¿qué aportan? Juan Jiménez Alonso. Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

- Nefritis lúpica. Como tratar de entrada. ¿Y si el enfermo no responde? Enrique de Ramón Garrido. Servicio de Medicina Interna. Hospital Carlos Haya Málaga.

- ERG multicanal en la detección precoz de toxicidad macular por antipalúdicos. Jose Antonio Sáez Moreno. Servicio de Neurofisiología. Hospital Clínico San Cecilio. Granada

13,00-14,20: 3ª mesa redonda. Hipertensión pulmonar

Moderadores:

- M<sup>a</sup> José Jimenez Arjona
- Ignacio Martín Suarez
- Tratamientos orales en HAP. ¿Hay algo nuevo? Ana Celia Barnosi Marín. Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Torrecárdenas. Almería
- Novedades em hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. José-Luis Callejas Rubio. Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Clínico San Cecilio. Granada
- Más allá de los tratamientos orales en HAP. Francisco García Hernández. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

Almuerzo: 14,20-15,20

Tarde

15,20-16,50: 4ª mesa redonda. Uveítis y esclerodermia.

Moderadores:

- Gracia Cruz Caparrós
- Julio Sánchez Román.

- Anti-TNF y uveítis: en cuales sí, en cuales no, cuándo, por cuanto tiempo. Miguel Cordero Coma. Servicio de Oftalmología. Hospital de León.

- ¿Otros biológicos y bolos de 6-MP en el tratamiento de las uveítis? Ricardo Blanco Alonso. Servicio de Reumatología. Hospital Marques de Valdecilla. Santander.

- Úlceras digitales en esclerodermia tratamiento y profilaxis. M<sup>a</sup> Ángeles Aguirre Zamorano. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

- Supervivencia y causas de mortalidad en pacientes con esclerodermia en España. Vicente Fonollosa Pla. Servicio de Medicina Interna. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

16,50-17,20: café

17,20-19,20. 6ª mesa redonda. Nuevos tratamientos en enfermedades autoinmunes y sus complicaciones

Moderadores:

- Laura León Ruiz
- Raquel Ríos Fernández

- Inmunoterapia de Alzheimer. Ramón Cacabelos. Centro de Investigación Biomédica EuroEspes. La Coruña.

- ¿Biológicos en osteoporosis corticoidea? Norberto Ortego Centeno. Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital San Cecilio. Granada

- Complicaciones dermatológicas de los tratamientos biológicos. Francisca Simón Servicio de Dermatología. Hospital Torrecárdenas. Almería

- Arteritis de vaso grande: aspectos clínicos y papel de los tratamientos biológicos. Miguel Ángel González Gay. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

- ¿Llegó la hora de Belimumab en el LES? - Ricard Cervera. Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínico. Barcelona.

19,20-20,00: Proyectos de investigación de la AAEDA.

Moderadores:

- Norberto Ortego Centeno
- Javier Martín Ibañez
- En curso
- Propuestas

20,30: Asamblea de la AAEDA

## SÁBADO 15 DE FEBRERO

8,45-10,30: 7ª mesa redonda. Enfermedades autoinmunes sistémicas: etiopatogenia, diagnóstico, situaciones especiales y esperanzas 2.

Moderadores:

- Carlos Romero Gómez
- Pedro Mirón Trigueros
- Reproducción asistida y anticuerpos antifosfolipídicos – Gemma Casasls. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetricia i Neonatologia. Hospital Clínic. Barcelona.
- Epigenética y enfermedades autoinmunes. Esteban Ballestar. Grupo de Cromatina y Enfermedad, Programa de Epigenética y Biología del Cáncer (PEBC), Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

- Infecciones importadas que no debemos olvidar en los enfermos con enfermedades autoinmunes. Joaquín Salas. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Poniente. El Ejido. Almería

- Síndrome antifosfolipídico seronegativo, ¿existe? ¿cómo se identifica? José-Luis Rodríguez. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

10,30-11,00. Café

11,00-12,30. Comunicaciones orales

Moderadores:

- Francisca González Escribano
- Isabel Linares Fernández

12,30-13,45. 8ª mesa redonda. Popurrí final.

Moderador:

- Francisco Rivera Cívico
- Resonancia magnética nuclear en el diagnóstico precoz por la imagen de las espondiloartropatías y AR. Fernando Ruiz Santiago. Servicio de Radiología. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.
- Síndrome hemolítico-urémico atípico. Santiago Rodríguez de Córdoba. Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC) y Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Raras. Madrid
- Síndromes autoinflamatorios en el adulto. Julio García Feito. Servicio de Reumatología. Hospital Torrecárdenas. Almería.

13,45. Cierre

Ana Celia Barnosi Marín  
M<sup>a</sup> Jesús Castillo Palma

## Próximos eventos:

**VI SEMINARIO INTERDISCIPLINAR:  
PIEL Y AUTOINMUNIDAD**



Huelva, 25 de Octubre de 2013  
Hospital Juan Ramón Jiménez



HUELVA  
A  
CRISTOBAL COLÓN



**VII CONGRESO  
DE LA ASOCIACIÓN  
ANDALUZA DE  
ENFERMEDADES  
AUTOINMUNES  
ALMERÍA**  
13 al 15 de Febrero de 2014

SECRETARÍA TÉCNICA  
Gestión de Reuniones / Gestión de Viajes  
eMail: [aadea@gestiondeviajes.com](mailto:aadea@gestiondeviajes.com) / [congresos@gestiondeviajes.com](mailto:congresos@gestiondeviajes.com)  
T 952 29 44 84 M 607 79 45 66  
[www.gestiondeviajes.com/aadeaalmeria](http://www.gestiondeviajes.com/aadeaalmeria)



Curso de residentes.  
Málaga, Noviembre de 2013.

Con la colaboración de:

