

# AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Autoinmunes



## REVISIONES

**Manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso**

**ERG en la detección precoz de la toxicidad retiniana por antipalúdicos**

## Presentación

Decimoquinto número de la revista "Cuadernos de Autoinmunidad"

## Literatura Comentada

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

**Cuadernos de Autoinmunidad**

Año 7, Volumen 2  
Julio 2014

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

Diana Campillo Davó

M<sup>a</sup> Jesús Castillo Palma

Enrique De Ramón Garrido

Rosa García Portales

Francisco J. García Hernández

Rocío González León

Estíbaliz Iglesias Jiménez

M<sup>a</sup> José Lirola Cruz

Javier Martín Ibáñez

Manuela Moreno Higuera

Fco. Javier Muñoz Vico

Nuria Navarrete Navarrete

Norberto Ortego Centeno

Raquel Ríos Fernández

José Manuel Rodríguez Ferrer

José Luis Rodríguez García

Ricardo Ruiz Villaverde

José Antonio Sáez Moreno

Daniel Sánchez Cano

Julio Sánchez Román

José Mario Sabio Sánchez

M<sup>a</sup> del Carmen Suárez Marrero

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

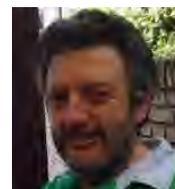
## DÉCIMOQUINTO NÚMERO

ENTRE TANAS MALAS NOTICIAS, AL MENOS UNA BUENA.  
COLABORACIÓN SER/SEMI

**P**asan los meses y se suceden noticias malas y peores. Y no hablando en general, sino bajando al campo de la SANIDAD con mayúsculas. Se recortan las prestaciones, se amortizan plazas de profesionales, se prolongan las jornadas laborales, se disminuyen los sueldos, se hace desaparecer unidades de enfermedades autoinmunes, e incluso hospitales enteros... Menos mal que entre tanta mala noticia, en ocasiones, se cuele alguna buena. En este sentido, nos enteramos con satisfacción de que recientemente se ha firmado un acuerdo de colaboración entre las Sociedades de Medicina Interna y la de Reumatología. Desde esta tribuna felicitamos a los artífices del mismo. La idea de la necesidad de colaborar entre distintos profesionales, no solo médicos, interesados en el campo de las enfermedades autoinmunes, fue lo que justificó, ya en 2004 la andadura de la que en 2006 se convertiría en la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes (AADEA), entre cuyos objetivos figuran, literalmente, “favorecer y mantener un acercamiento interdisciplinario entre grupos de trabajo clínico e investigador en el campo de las Enfermedades Autoinmunes, a través de congresos, encuentros científicos, grupos de estudio, conferencias, seminarios y otros medios disponibles”. Si la colaboración es una necesidad en todos los campos de la medicina, en el de las Enfermedades Autoinmunes es, simplemente, imprescindible. Desde el punto de vista clínico, es tal la variedad de manifestaciones de estas enfermedades, que es lógico que los enfermos consulten, incluso en el inicio de las mismas, con diferentes especialistas. Y es lógico también, que cada especialista quiera atender a estos pacientes. Desde el punto de vista de la investigación, es tal la complejidad, que es imposible abordarlas desde una única especialidad. No obstante, el sentido común sabemos que es el menos común de los sentidos y, hasta ahora, hemos asistido a la disputa entre especialidades por erigirse en los “propietarios” de lo que nadie puede serlo: los enfermos con patología autoinmune sistémica, sin comprender que la mejor atención a los enfermos se conseguirá cuando más especialistas nos impliquemos en su atención. Así pues, la noticia que ahora recibimos es una muy buena noticia. Dice el dicho popular: “más vale tarde que nunca”. Ahora lo que queda es difundirla entre los miembros de ambas sociedades, para que se enteren todos los profesionales, vaya a pasar como le sucedió a Hiroo Onoda, soldado japonés, que se mantuvo oculto en la selva filipina, incluso con una actitud beligerante, durante casi 30 años, después de concluir la II Guerra Mundial, al no dar crédito a aquella aún mejor noticia que en diferentes ocasiones intentaron transmitirle

Un fuerte abrazo

Norberto Ortego Centeno





Mª del Carmen Suárez Marrero

Unidad de Dermatología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

## MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DEL LUPUS ERITEMATOSO

### INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso (LE) es una enfermedad autoinmune, sistémica y crónica que se asocia con una gran variedad de manifestaciones cutáneas. De hecho, la piel y/o las mucosas se afectan en algún momento en más del 80% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Son, con frecuencia, el signo de presentación de la enfermedad. Aunque la mayoría de los pacientes con lesiones específicas de LE presentan sólo un tipo de lesión específica, casi un tercio (29%) presentan dos tipos y algunos hasta tres tipos de lesiones específicas. El hallazgo histopatológico distintivo es la dermatitis de interfase (Figura 1).

Gilliamy Sontheimer <sup>1</sup> propusieron una clasificación del lupus eritematoso cutáneo en 1979, basada en los hallazgos histopatológicos, que distingue las lesiones específicas de LE de las no específicas. A su vez, las lesiones LE-específicas pueden ser subdivididas en LEC agudo (LECA), LEC subagudo (LECS) y LEC crónico (LECC), que incluiría el LE discoide (LED) como su forma más frecuente, LE profundo, LE pernio y LE tumidus (LET). Las lesiones no específicas de LE, que son vistas con frecuencia en las pacientes con LES también pueden presentarse en otras enfermedades autoinmunes, e incluyen la fotosensibilidad, urticaria, eritema, fenómeno de Raynaud o vasculitis (Tabla 1). Por otra parte, aunque el LECC y el LECS pueden presentarse como cuadros cutáneos independientes del LES, también pueden presentarse como manifestaciones cutáneas del mismo.

Se debe realizar seguimiento a los pacientes con LEC en orden a descartar afectación sistémica, cuando presentan también síntomas de LE no específicos.

### CLASIFICACIÓN DEL LEC

#### Lupus eritematoso cutáneo agudo

Se asocia con frecuencia al LES activo, considerándose una manifestación del mismo. Se puede presentar como forma localizada o como erupción generalizada (LECA diseminado). Se presenta con más frecuencia en mujeres en la tercera década de la vida.

#### LECA LOCALIZADO

La lesión típica es el eritema malar o en “alas de mariposa” acompañado o no de edema, que afecta a ambas mejillas y se extiende al puente nasal y que característicamente respeta los pliegues nasolabiales <sup>2</sup> (Figura 2). El LECA aparece en aproximadamente la mitad de los pacientes con LES y es habitual que ocurra después de una exposición solar. Las lesiones son transitorias y pueden durar desde varias horas a algunos días. No dejan cicatriz pero sí puede quedar pigmentación residual. El cuadro cutáneo puede preceder o acompañar a otras manifestaciones de LES.

El diagnóstico diferencial incluye la dermatomiositis y la dermatitis seborreica que sí afectan los pliegues nasolabiales, y la rosácea, donde se pueden apreciar pápulas e incluso pústulas. Otros cuadros cutáneos que eventualmente pueden manifestarse de forma similar son la dermatitis de contacto, dermatitis atópica, tinea faciei, erisipela y flushing.

#### LECA GENERALIZADO

Esta forma es menos frecuente y se presenta como una erupción maculopapular en superficie de extensión de manos y brazos y en general, en zonas fotoexpuestas, asociándose también a exposición solar previa (Figura 3). Puede acompañarse de úlceras orales.

Figura 1.

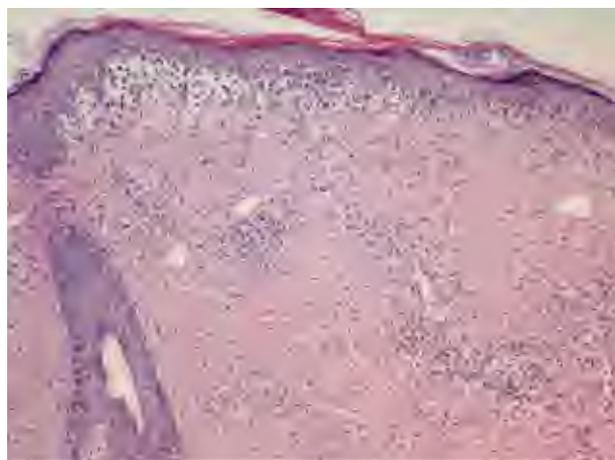


Figura 1. Histopatología de LE. Muestra el patrón de la dermatitis de interfase con vacuolización de las células basales e infiltrado perivascular y perianexial.

**Tabla 1.** Clasificación de Lupus eritematoso con lesiones cutáneas

<b>LE con lesiones cutáneas específicas</b>	<b>LE cutáneo agudo</b>	Localizado Generalizado
	<b>LE cutáneo subagudo</b>	Anular Papuloescamoso
	<b>LE cutáneo crónico</b>	LE discoide Localizado (cabeza y cuello) Generalizado LE hipertrófico Lupus profundo (paniculitis) Lupus tímido LE pernio
<b>LE con lesiones cutáneas inespecíficas</b>	Fotosensibilidad Úlceras orales Alopecia Urticaria Vasculitis Lesiones vesículoampollosas Alteraciones acrales (uñas y lecho ungueal, fenómeno de Raynaud) Mucinosi cutánea Calcinosis cutis	

**Figura 2.**



Figura 2. LECA localizado. Eritema malar en “alas de mariposa”.

**Figura 3.**



Figura 3. LECA generalizado. Placas bien delimitadas de eritema con leve descamación en la superficie dorsal de los dedos respetando la piel de las articulaciones interfalángicas

**Lupus eritematoso cutáneo subagudo**

Descrito por Gilliam y Sontheimer en 1979<sup>1</sup> ha sido considerado un subtipo desde entonces. Ocurre principalmente en mujeres jóvenes y de mediana edad<sup>2</sup>. La gran mayoría de los pacientes tienen fotosensibilidad, entre el 70-90%<sup>3</sup>, casi el doble que los pacientes con LES<sup>4</sup>. Además, aproximadamente el 50% de los pacientes tienen LES y, por otra parte, aproximadamente el 10% de los pacientes con LES tienen este tipo de afectación cutánea<sup>5</sup>. Sin embargo, los pacientes tienen afectación sistémica más leve, habitualmente mialgias y artritis, y menor afectación grave, como vasculitis, afectación neurológica o nefritis, ocurriendo en menos del 10%<sup>6</sup>.

Las lesiones se localizan en regiones fotoexpuestas, incluyendo región superior del tórax y espalda, hombros y superficies de extensión de extremidades superiores y habitualmente respetando la región facial y el cuero cabelludo.

Hay dos formas de presentación típicas: la anular y la papuloescamosa. La forma anular se presenta como placas anulares que tienden a coalescer, en patrón policíclico, con aclaramiento central (Figuras 4 y 5), mientras que el papuloescamoso se puede asemejar a la psoriasis o a eccemas y se conoce también como psoriasiforme (Figura 6). Los pacientes pueden presentar lesiones de una variante o de una combinación de ambas, aunque esto último ocurre con menos frecuencia. No dejan cicatriz aunque sí pueden dejar cambios pigmentarios<sup>7</sup>.

Hay una asociación estrecha con la presencia de Ac anti-Ro (SS-A), hasta en el 70% de los pacientes y el 60-80% tienen anticuerpos antinucleares positivos (ANA) y sólo el 5% anti-dsDNA. El 30-50% tienen Ac anti-La/SSB positivo, que casi siempre se ve junto con el anticuerpo anti-Ro/SSA<sup>8</sup>.

El diagnóstico diferencial incluye psoriasis, liquen plano, tinea corporis, erupción lumínica polimorfa, ecema numular, dermatomiositis, erupción por fármacos, granuloma anular diseminado, eritema anular centrífugo, eritema gyratum repens y pitiriasis rubra pilaris.

El LECS inducido por fármacos es más frecuente que en otros subtipos y es similar al idiopático desde el punto de vista clínico, histológico e inmunológico y se ha relacionado con más de 40 fármacos, siendo los más frecuentemente encontrados en un estudio reciente de casos-controles la terbinafina, los inhibidores del factor alfa de necrosis tumoral, los antiepilépticos y los inhibidores de la bomba de protones<sup>9</sup>. Sin embargo, aún no está claro si el LECS inducido por fármacos representa el desarrollo de novo de autoanticuerpos después de la exposición al fármaco, o si realmente se trataría del inicio de la enfermedad en una persona ya predispuesta. La retirada del fármaco se relaciona con la mejoría clínica y la disminución de los anticuerpos anti-Ro/SSA en los siguientes ocho meses<sup>10</sup>.

**Lupus eritematoso cutáneo crónico**

El LECC incluye el LE discoide, el LE profundo o paniculitis lúpica, el LE hipertrófico y el LE pernio.

**Figura 4.**



Figura 4. LECS variedad anular. Presenta áreas centrales de hipopigmentación.

**Figura 5.**



Figura 5. LECS en remisión. Mismas áreas con pigmentaciones residuales.

**Figura 6.**



Figura 6. LECS variedad papuloescamoso en el brazo de una mujer.

#### LE DISCOIDE

Es el más frecuente y se presenta habitualmente en mujeres en la cuarta y quinta décadas de su vida <sup>2</sup>. El 60-80% es localizado y afecta a cuello y cabeza, sobre todo cuero cabelludo, pabellones auriculares y mejillas, mientras que el generalizado afecta, además de las anteriores, a regiones inferiores al cuello y es menos frecuente, aproximadamente del 20 al 40% <sup>11,12</sup>. Típicamente se presentan lesiones en superficie de extensión de antebrazos y manos <sup>2</sup>.

Las lesiones empiezan como máculas o pápulas descamativas y crecen centrífugamente formando placas de mayor tamaño, bien delimitadas e induradas, en forma discoide, con escama adherente (Figura 7). Posteriormente, estas lesiones dejan cicatriz, atrofia y cambios pigmentarios, así como alopecia cicatricial al extenderse a los folículos pilosos dilatados y puede provocar desfiguración cuando afecta a las orejas o a la punta nasal.

El LED puede afectar también a las mucosas en, al menos, el 25% de los pacientes. La mucosa más afectada es la oral, pero también pueden presentarse lesiones en la mucosa nasal, conjuntival y anogenital <sup>13</sup>.

Los pacientes con LED tienen aproximadamente el 10-15% de riesgo de desarrollar LES <sup>14</sup>. Por otra parte, las lesiones de LED pueden aparecer hasta en el 25% de los pacientes ya diagnosticados de LES <sup>15</sup>.

El diagnóstico diferencial debe incluir psoriasis, linfocitoma cutis, queratosis actínica, carcinoma de células basales, linfoma T cutáneo, granuloma facial, tinea faciei, sarcoidosis, lupus vulgar (tuberculosis cutánea), lepra tuberculoide, leishmaniasis cutánea y sífilis secundaria. Cuando se localiza en mucosas hay que diferenciarlo del liquen plano.

El LED hipertrófico es una variante poco común del LED que cursa con lesiones muy aumentadas en grosor, verrucosas o hiperqueratóticas y pueden presentarse en brazos, manos y cara. Estos pacientes raramente desarrollan LES pero las lesiones cutáneas con frecuencia son crónicas y resistentes a los tratamientos.

#### LECC PROFUNDO

También conocido como enfermedad de Kaposi-Irgang o paniculitis lúpica, es una forma rara de LECC que se caracteriza por nódulos firmes en la dermis inferior y el tejido subcutáneo (Figura 8). La piel que los recubre con frecuencia se adhiere a éstos y es atraída hacia adentro para producir depresiones profundas con forma de platillo. Cerca del 70% de los pacientes con este tipo de lupus tienen también lesiones típicas de LED, con frecuencia superpuestas a las de paniculitis. Por este motivo, algunos autores prefieren utilizar el término de LE profundo cuando se presentan los dos tipos de lesiones y paniculitis lúpica cuando sólo tienen compromiso subcutáneo <sup>16</sup>. Las localizaciones más frecuentes son la parte proximal de los brazos y muslos, la cara, el pecho y las mamas. Cerca del 50% de los pacientes con LE profundo/paniculitis lúpica muestran evidencias de LES, aunque los síntomas sistémicos tienden a ser menos graves <sup>16</sup>.

#### LE PERNIO

También conocida como perniosis lúpica; hay que distinguirla en la terminología del lupus pernio, la lesión cutánea más característica de la sarcoidosis. Es una forma rara, que se manifiesta con placas y nódulos violáceos, dolorosos en áreas expuestas al frío, como los dedos de las manos y de los pies y en la cara y pueden llegar a ulcerarse (Figura 9). Cerca del 20% de los pacientes con LE pernio desarrollan más tarde LE sistémico <sup>17</sup>.

#### LUPUS ERITEMATOSO TUMIDUS

Las lesiones aparecen en la cara como placas eritematosas, edematosas y policíclicas, sin cambios en la superficie. A diferencia del LED clásico, las lesiones tienden a resolverse completamente sin dejar cicatriz ni atrofia. Se caracteriza por una gran fotosensibilidad y un curso benigno. La clasificación del LET dentro del LECC es controvertida y para algunos autores sería una entidad separada.

Figura 7.



Figura 7. LECC discoide clásico. Lesiones en placas eritematosas hiperqueratósicas en la región facial.

Figura 8.



Figura 8. Panniculitis lúpica con áreas deprimidas con eritema y atrofia en la piel supra-yacente

Figura 9.



Figura 9. Perniosis lúpica. Pápulas y placas eritematovioláceas en los dedos de las manos precipitadas por el frío.

## OTRAS LESIONES EN EL LUPUS ERITEMATOSO

Se pueden presentar otras lesiones cutáneas como lesiones vesiculoampollosas, mucinosis reticular eritematosa en el LE, cuadro de superposición de liquen plano y lupus y lesiones ungueales.

Las lesiones ampollosas pueden ser específicas o no. El lupus cutáneo agudo similar a la necrólisis epidérmica tóxica puede aparecer en el LCA y en el LECS y se caracteriza por una degeneración licuefactiva de la capa basal epidérmica especialmente agresiva con disolución de las células basales y simulando la clínica e histopatología de la necrólisis epidérmica tóxica.

Por otra parte, el LES ampollar puede cursar con lesiones similares a la dermatitis herpetiforme o a la epidermólisis ampollar adquirida con hallazgos histopatológicos similares a estas enfermedades pero con los hallazgos de la inmunofluorescencia directa más típica de LE.

Además, el LE puede asociarse a otras enfermedades cutáneas ampollares como el pénfigo ampollar, el pénfigo eritematoso, la dermatitis herpetiforme y la porfiria cutánea tarda.

### Lesiones cutáneas no específicas del LE

Son lesiones que se encuentran habitualmente en el LES, pero no comparten las características histopatológicas específicas de la piel del LE. Hay una gran variedad y entre ellas están las lesiones vasculares como el eritema periungueal, la Livedo reticularis, las telangiectasias, el fenómeno de Raynaud, vasculitis urticariana, lesiones similares a la enfermedad de Degos, la alopecia no cicatricial, la esclerodactilia, mucinosis papulonodular y otras<sup>16</sup>. La presencia de lesiones no específicas pueden ser un indicador de actividad del LES. Se ha visto que los puntajes de actividad más altos se asocian con fotosensibilidad, fenómeno de Raynaud, úlceras orales, alopecia no cicatricial, además del exantema malar y la alopecia cicatricial<sup>16, 18</sup>.

## TRATAMIENTO

El principal objetivo es prevenir la formación y progresión de las lesiones que pueden dejar secuelas, tales como telangiectasias, cambios en la pigmentación, alopecia y cicatrices, mejorar el aspecto del paciente y prevenir los brotes. Para ello, es fundamental la educación del paciente para evitar hábitos de riesgo y el manejo de tratamientos tópicos y sistémicos.

### Prevención

Evitar la exposición solar y los medicamentos que puedan provocar fotosensibilidad. El hábito de la protección solar es fundamental, ya que tanto la radiación ultravioleta A (UVA) como la ultravioleta B (UVB) inducen lesiones de LEC<sup>19</sup>. Las actitudes de evitación del sol son prioritarias, como adecuar los horarios para limitar en lo máximo posible la exposición en horas del mediodía, así como el uso de sombreros. Actualmente está disponible una amplia gama de fotoprotectores que deben aplicarse siempre que se esté expuesto, pero ello no debe ser un aliciente para la exposición, sino una ayuda para la prevención cuando la exposición sea inevitable. El factor de protección debe ser del 50+ y aplicarse 20-30 minutos antes de la exposición en suficiente cantidad (2mg/cm<sup>2</sup> de piel)<sup>20</sup>. Además, es aconsejable aplicar nuevamente cada 2-3 horas si se mantiene la exposición. Los tejidos utilizados en la confección de los vestidos también ofrecen diferentes factores de protección y ya existen marcas de ropa en España que las comercializan con alto factor de protección, tales como [www.proteksol.com](http://www.proteksol.com), [www.sisolsi.com](http://www.sisolsi.com) o [www.decathlon.es](http://www.decathlon.es). El cristal protege contra la radiación UVA pero no contra la UVB; por tanto, para algunos pacientes puede ser útil disponer de cristales tintados. También es importante evitar la luz ultravioleta artificial procedente de lámparas incandescentes y halógenas, así como de fluorescentes no protegidos<sup>21, 22</sup>.

En los pacientes que siguen estrictamente la protección solar deben vigilarse los niveles de vitamina D y si es necesario dar suplementos de la misma.

El hábito del tabaco, además de empeorar la salud general, se asocia a manifestaciones cutáneas activas en lupus eritematoso sistémico <sup>23</sup>.

### Tratamiento tópico

Los corticoides se usan desde hace mucho tiempo, son eficaces, pero presentan efectos secundarios locales tales como atrofia, telangiectasias, hipertriosis, estrías y cambios en la pigmentación que limitan su aplicación. En los últimos años, los inhibidores de la calcineurina, la pomada de tacrolimus (ProtopicR) y la crema de pimecrolimus (ElidelR), han mostrado ser una alternativa de tratamiento para el LEC, mostrando el tacrolimus al 0,1%, en un ensayo controlado aleatorizado y doble ciego, igual eficacia que la pomada de propionato de clobetasol al 0,05% <sup>24</sup>.

Las inyecciones intralesionales de corticoides son a menudo eficaces en pacientes con lesiones aisladas refractarias a corticoides tópicos.

Otros agentes tópicos que pueden ser de utilidad son el R-salbutamol al 0,5% en crema y los retinoides tópicos, tanto la tretinoína como el tazaroteno, especialmente en pacientes con LED y LE hipertrófico.

Para el camuflaje de las lesiones se dispone de cosméticos que ofrecen el doble beneficio de ser pantallas solares y a la vez maquillajes correctivos.

### Tratamiento sistémico

Está indicado cuando las lesiones son refractarias a los tratamientos tópicos o la enfermedad es diseminada. A pesar de iniciar el tratamiento sistémico, el tópico debe continuarse como complementario.

### Antipalúdicos orales

Constituyen el pilar fundamental del tratamiento sistémico y el sulfato de hidroxiquina es el fármaco de elección a dosis máxima de 6,5 mg/kg peso y día, hasta un máximo de 400 mg/día y es más segura que la cloroquina por su menor incidencia de retinopatía. La cloroquina puede administrarse a dosis de 125-250 mg/día hasta un máximo de 3,5-4,0 mg/kg peso y día. Típicamente, se inicia el tratamiento con hidroxiquina y si no hay respuesta en 8 a 12 semanas se recomienda asociarla a clorhidrato de quinacrina, pero en España esta última no está comercializada; en caso de disponerse de ella, puede ser prescrita a una dosis de 50-100 mg/día en combinación con la hidroxiquina. Si no se consigue remisión del cuadro se debe considerar el cambio a cloroquina manteniendo la quinacrina <sup>25</sup> (Figura 10). Las revisiones oftalmológicas deben realizarse periódicamente por el riesgo de retinopatía.

El tabaco se asocia con menor eficacia del tratamiento con antipalúdicos, por lo que debe recomendarse con insistencia el abandono del hábito tabáquico <sup>26</sup>.

### Corticoides sistémicos

Deben evitarse en el manejo habitual del LEC. En algunos casos de LEC grave puede utilizarse en ciclos cortos, en espera del efecto más tardío de los otros fármacos. La prednisona a dosis de 0,5-1mg/kg peso y día puede administrarse en períodos de 2-4 semanas.

### Agentes inmunosupresores

Se utilizan con frecuencia, pues, aproximadamente la mitad de los pacientes con lesiones refractarias a los

Figura 10.

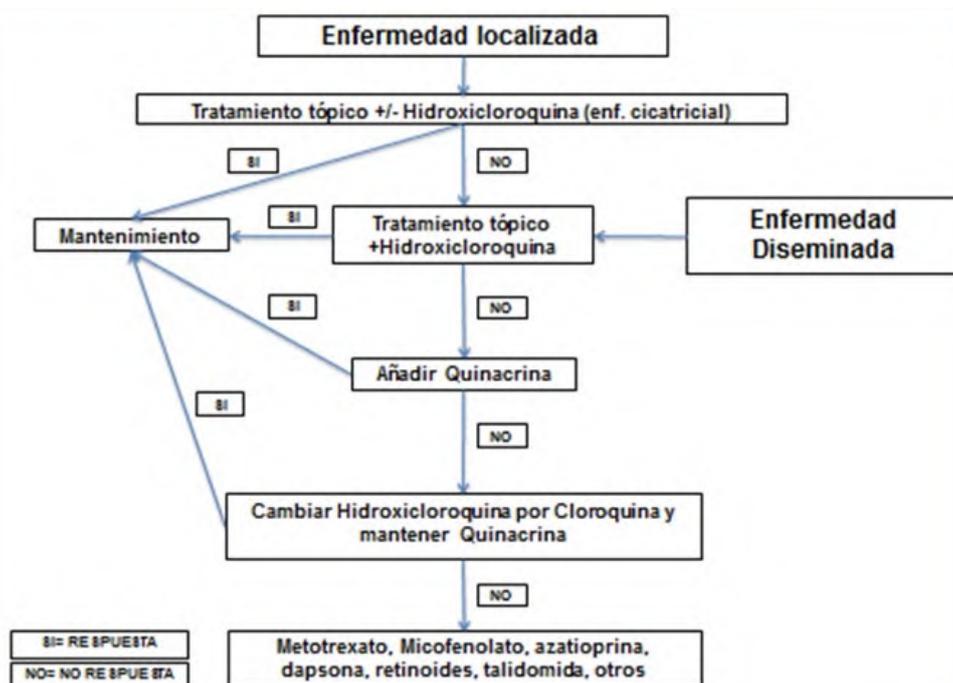


Figura 10. Algoritmo del tratamiento del Lupus eritematoso cutáneo (adaptado de Okon LG et al.25)

antipalúdicos responden a los inmunosupresores<sup>27</sup>. El metotrexate es un fármaco que muestra gran eficacia en las lesiones cutáneas administrado a dosis de 7,5 a 25 mg/semana por vía oral o subcutánea, siendo preferible esta última. Otros fármacos que pueden ser utilizados son azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato, leflunomida, adalimumab y rituximab.

### Otros tratamientos

La dapsona dosis de 25-150 mg/día es especialmente eficaz en las lesiones ampollas y también ha mostrado eficacia en paniculitis lúpica, LECS y LED. Otros fármacos que se deben considerar en el tratamiento de las lesiones refractarias son la talidomida y, recientemente su análogo la lenalidomida, que con menos efectos secundarios que la anterior, ha mostrado buenos resultados en series de casos y en dos estudios abiertos<sup>28, 29</sup>. Ambas presentan la limitación de su teratogenia.

Los retinoides orales son otra alternativa, tanto la isotretinoína, a dosis de 0,5 a 2,0 mg/kg/día como la acitretina, a dosis de 10 a 50 mg/día, pero también son teratogénicas y su eficacia queda limitada en muchas ocasiones por sus efectos colaterales.

Otros tratamientos incluyen las sales de oro, la clofazimina, la  $\gamma$ globulina intravenosa, la difenilhidantoína y la fotoféresis.

### REFERENCIAS

- Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus: A cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. *ArchDermatol* 1979; 115: 1409-15.
- Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *American Journal of Clinical Dermatology* 2009; 10(6): 365-81.
- Callen JP, Klein J. Subacute cutaneous lupus erythematosus: clinical, serologic, immunogenetic, and therapeutic considerations in seventy-two patients. *Arthritis and Rheumatism* 1988; 31: 1007-13.
- Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Smoking interferes with efficacy of antimalarial therapy in cutaneous lupus. *J Rheumatol* 1988; 25: 1716.
- Wozniacka A, Carter A, McCauliffe DP. Antimalarial in cutaneous lupus erythematosus: mechanisms of therapeutic benefit. *Lupus* 2002; 11-71.
- Sontheimer RD. Subacute lupus erythematosus. *Clinics in Dermatology* 1985; 3(3): 58-68.
- Lee HJ, Sinha AA. Cutaneous lupus erythematosus: Understanding of clinical features, genetic basis, and pathobiology of disease guides therapeutic strategies. *Autoimmunity* 2006; 39: 433-34.
- Lin JH, Dutz JP, Sontheimer RD, Werth VP. Pathophysiology of cutaneous lupus erythematosus. *ClinRevAllergyImmunol* 2007; 33: 85-106.
- Gronhagen CM, Forede CM, Linder M, Granath F, Nyberg F. Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association to drugs: A population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden. *Br J Dermatol* 2012; 167: 296-305.
- Srivastava M, Rencic A, Diglio G, et al. Drug-induced, Ro/SSA-positive cutaneous lupus erythematosus. *ArchDermatol* 2003; 139: 45.
- Vera-Recabarren MA, García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Herrero C. Comparative analysis of subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus: Clinical and immunological study of 270 patients. *Br J Dermatol* 2010; 162: 91-101.
- Obermoser G. Lupus erythematosus and the skin: A journey at times perplexing, usually complex, often challenging, and evermore exhilarating. *Lupus* 2010; 19: 1009-11.
- Obermoser G, Sontheimer RD, Zelger B. Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlates. *Lupus* 2010; 19: 1050-70.
- Durosaro O, Davis MD, Reed KB, Rohlinger AL. Incidence of cutaneous lupus erythematosus, 1965-2005: a population-based study. *ArchDermatol* 2009; 145: 249.
- Gronhagen CM, Forede CM, Granath F, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus: A population-based cohort of 1088 patients in Sweden. *Br J Dermatol* 2011; 164: 1335-41.
- Costner MI, Sontheimer RD. Lupus erythematosus. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine 7th ed. McGraw-Hill Companies 2008; 156: 1515-35.
- Hedrich CM, Fiebig B, Hauck FH, Sallmann S, Hahn G, Pfeiffer C, et al. Chilblain lupus erythematosus: a review of the literature. *Clinics in Rheumatology* 2008; 27(8): 949-54.
- Zecevic RD et al. Skin lesions-An indicator of disease activity in systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2001; 10: 364.
- Kuhn A, Sonntag M, Richter-Hintz D, Oslislo C, Megahed M, Ruzicka T, et al. Phototesting in lupus erythematosus: a 15-year experience. *J Am AcadDermatol* 2001; 45(1): 86-95.
- Kuhn A, Gensch K, Haust M, Meuth A, Boyer F, Dupuy P, et al. Photoprotective effects of a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study. *J Am AcadDermatol* 2011; 64(1): 86-95.
- Nuzum-Keim AD, Sontheimer RD. Ultraviolet light output of compact fluorescent lamps: comparison to conventional incandescent and halogen residential lighting sources. *Lupus* 2009; 18: 556.
- Klein RS, Werth VP, Dowdy JC, Sayre RM. Analysis of compact fluorescent lights for use by patients with photosensitive conditions. *Photochemistry and Photobiology* 2009; 85(4): 1004-10.
- Bourré-Tessier J, Peschken CA, Bernatsky S, et al. Association of smoking with cutaneous manifestations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1275.
- Tzung TY, Liu YS, Chang HW. Tacrolimus vs. clobetasol propionate in the treatment of facial cutaneous lupus erythematosus: a randomized, double-blind, bilateral comparison study. *Br J Dermatol* 2007; 156(1): 191-2.
- Okon LG, Werth VP. Best Practice & Research Clinical Dermatology 2013; 27: 391-404.
- Turchin I, Bernatsky S, Clarke AE, et al. Cigarette smoking and cutaneous damage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009; 36: 2691.
- Chang AY, Ghazi E, Okawa J, Werth VP. Quality of life differences between responders and non-responders in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *JAMA Dermatology* 2013; 149(1): 104-6.
- Shah A, Albrecht J, Bonilla-Martínez Z, Okawa J, Rose M, Rosenbach M, et al. Lenalidomide for the treatment of resistant discoid lupus erythematosus. *ArchDermatol* 2009; 145(3): 303-6.
- Braunstein I, Goodman NG, Rosenbach M, Okawa J, Shah A et al. Lenalidomide therapy in treatment-refractory cutaneous lupus erythematosus: histologic and circulating leukocyte profile and potential risk of a systemic lupus flare. *J Am AcadDermatol* 2012; 66(4): 571-82.



José Antonio Sáez Moreno <sup>1,2</sup>

José Manuel Rodríguez Ferrer <sup>2</sup>

Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario San Cecilio. Granada <sup>1</sup>.

Laboratorio de Neurociencia Visual y Cognitiva. Instituto de Neurociencias. Facultad de Medicina. Universidad de Granada <sup>2</sup>.

## DETECCIÓN TEMPRANA DE LA TOXICIDAD RETINIANA POR HIDROXICLOROQUINA MEDIANTE TÉCNICAS DE ELECTRORRETINOGRAFÍA MULTIFOCAL. NUESTRA VISIÓN PERSONAL

### INTRODUCCIÓN

La toxicidad por hidroxicloriguina se caracteriza por una maculopatía bilateral en ojo de buey, que consiste en un anillo de despigmentación del epitelio pigmentario de la retina (EPR) que respeta la fovea. Aunque la agudeza visual puede ser excelente, los pacientes pueden percibir escotomas paracentrales asociados con dificultades en la lectura. Si la exposición a la droga continúa, el área de alteración funcional y la atrofia del EPR se extiende a la fovea, con la consiguiente pérdida de agudeza visual. Eventualmente, la degeneración puede extenderse a toda la retina con pérdida de la visión periférica y nocturna. En la actualidad, la prevención completa de la toxicidad retiniana por hidroxicloriguina no es posible. Por ello, para limitar al máximo el alcance y progresión de las lesiones que ésta pudiera ocasionar se precisan técnicas diagnósticas que las identifiquen de forma temprana. Según el panel de expertos de la Academia Americana de Oftalmología (AAO) <sup>1</sup>, el protocolo "10-2" de la perimetría automatizada de umbral blanco de Humphrey continúa siendo la piedra angular sobre la que descansa la detección precoz del daño funcional causado por la hidroxicloriguina. Sin embargo, en la práctica clínica, la utilidad de esta prueba, como reconoce el propio consenso de los expertos, queda menoscabada si no se valora la misma de forma escrupulosa. Esto implica dar verosimilitud a defectos campimétricos sutiles en los que la ejecución del test por parte del paciente ha de ser correcta y los defectos campimétricos reproducibles, requisitos difíciles de cumplir en una proporción considerable de casos. De ahí, la necesidad de disponer de pruebas funcionales objetivas complementarias de igual o mayor sensibilidad que la campimetría "10-2" que obvien estas dificultades.

El mismo panel de expertos señala tres técnicas para este fin y que son la electrorretinografía multifocal (ERGmf), la tomografía de coherencia óptica en el dominio espectral (OCTsd) y la autofluorescencia del fondo de ojo (AF). De estas tres técnicas, la que mayor sensibilidad parece tener en un estudio preliminar realizado por el responsable del panel de expertos es la ERGmf <sup>2</sup>.

En este mismo estudio se indica que cuando la OCTsd muestre daño morfológico no es preciso recurrir a la ERGmf. Ello constituye una enorme ventaja estratégica porque la mayoría de los servicios de oftalmología disponen hoy en día de OCTsd. Únicamente habrían de ser estudiados mediante técnicas de ERGmf aquellos enfermos en los que la OCTsd no esclarezca la causa de los defectos campimétricos al objeto de determinar la existencia temprana de alteraciones funcionales objetivas fuera del alcance diagnóstico de la consulta de oftalmología. De cualquier forma, aunque la ERGmf sea la técnica complementaria con mayor sensibilidad para detectar toxicidad temprana por hidroxicloriguina ésta sólo alcanza a identificar al 72% de los pacientes que finalmente terminarán desarrollando lesiones atribuibles a la toma del fármaco <sup>3</sup>. Ante un paciente con sospecha clínica de albergar toxicidad temprana por hidroxicloriguina o alteraciones campimétricas y un ERGmf normal la práctica de AF del fondo de ojo sería la técnica complementaria de elección porque ha demostrado ser capaz de identificar toxicidad retiniana temprana en pacientes con ERGmf normal <sup>3</sup>.

### LA ELECTRORRETINOGRAFÍA MULTIFOCAL (ERGmf)

La ERGmf es una técnica electrofisiológica desarrollada por Sutter y Tran <sup>4</sup> en 1992 consistente en la estimulación local simultánea de las diferentes áreas de la retina que conforman sus 30° centrales con una matriz en forma de damero hexagonal alternante cuya frecuencia de estimulación temporal es de 75 Hz. Permite la obtención de un mapa topográfico con la actividad eléctrica de cada una de las zonas estimuladas lo que la hace especialmente útil en la localización de las zonas de la retina alteradas por distintas patologías <sup>5</sup>. La actividad eléctrica inducida en cada uno de los puntos de estimulación se calcula mediante un algoritmo matemático (secuencia m) <sup>6</sup>. A cada uno de los elementos hexagonales de la matriz el algoritmo matemático les atribuye en el primer orden de correlación con el

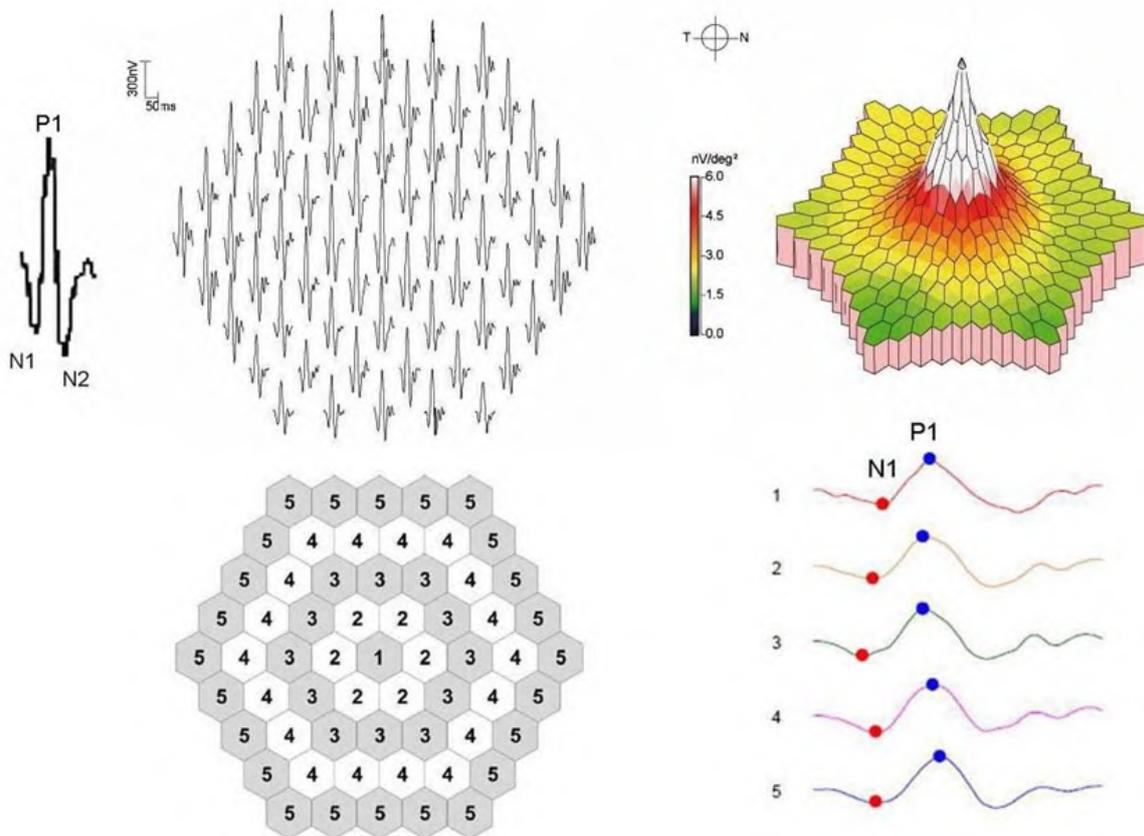
electrorretinograma continuo (Kernel 1) una onda trifásica denominada “N1/P1/N2” representativa de las variaciones temporales del campo eléctrico del lugar que subtiende cada celdilla en la superficie de la retina. Relacionando la intensidad del campo eléctrico de cada uno de los puntos de estimulación con la superficie de cada hexágono se obtiene la densidad eléctrica del campo para cada área de la retina. Los valores de densidad eléctrica se calculan en el momento de culminación de la onda “P1” y se representan tridimensionalmente para observar con claridad el gradiente centro/periferia en la distribución de la intensidad del campo eléctrico de la retina. Habitualmente en el análisis de los datos, los distintos hexágonos se agrupan en anillos para obtener valores promedio de las ondas “N1/P1” de los mismos (Fig. 1). En la práctica clínica se emplean 61 ó 103 hexágonos de estimulación aunque con fines de investigación puedan utilizarse un mayor número de elementos. A mayor número de celdillas mayor precisión topográfica pero a expensas de incrementar notablemente la duración del examen. Para el despistaje de toxicidad por hidroxicloroquina es suficiente

con una matriz hexagonal de 61 elementos, aunque en ocasiones deba emplearse la de 103 si hay dudas en la interpretación de la prueba con 61 elementos (Fig. 2).

## CUÁNDO Y A QUIÉN REALIZAR UN ERGmf

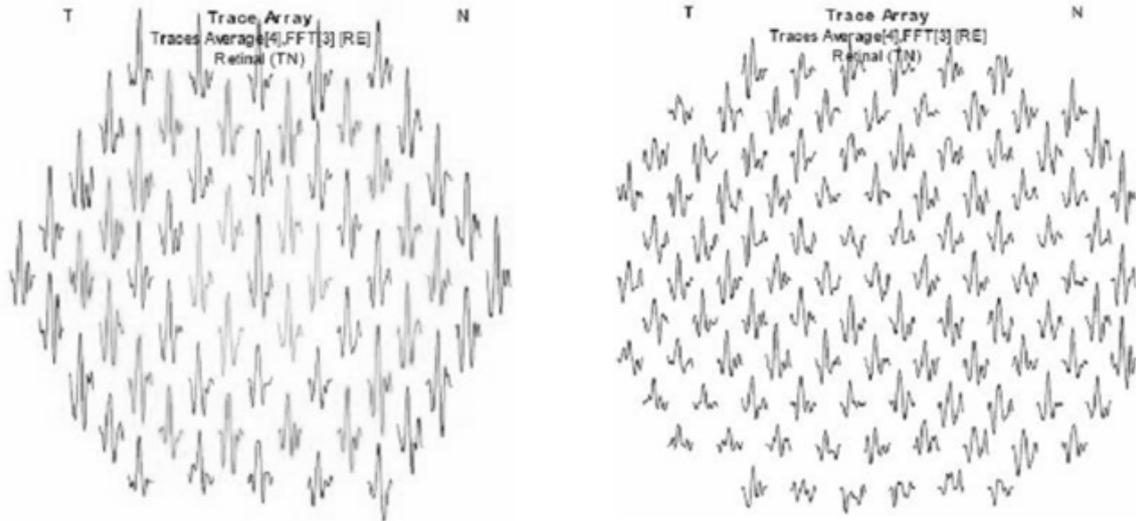
En nuestra experiencia se debería realizar la exploración a todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con hidroxicloroquina para disponer de una prueba basal sobre la que establecer comparaciones futuras. Esta primera exploración permite además identificar la existencia de comorbilidad retiniana, muy frecuente en los pacientes con enfermedades sistémicas autoinmunes y que posteriormente, podría ser confundida con la toxicidad por hidroxicloroquina (Fig. 2). Asimismo, este ERGmf inicial podría identificar a aquellos pacientes portadores de lesiones maculares previas que contraindicarían el uso de este fármaco (Fig. 3). Somos conscientes que la realización de un ERGmf al inicio

**Figura 1.**



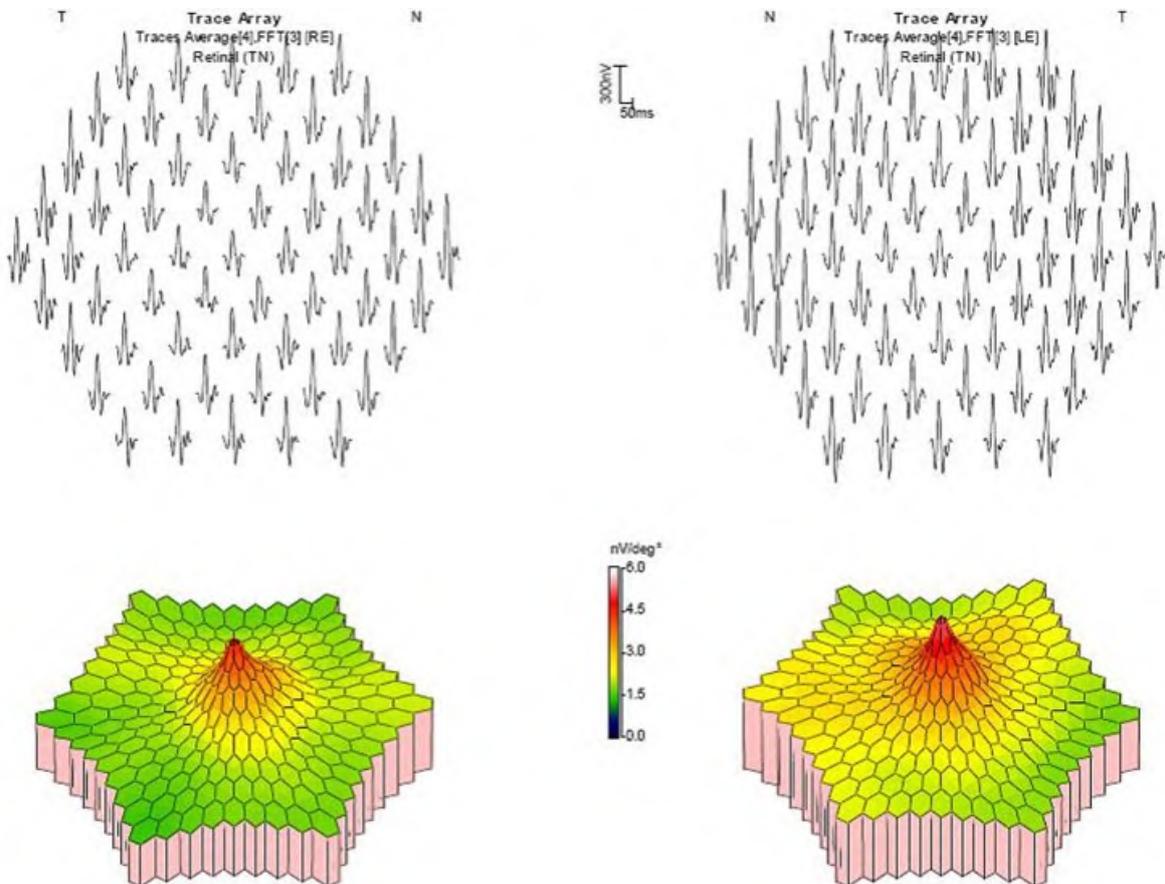
**Figura 1.** Ejemplo de ERGmf normal. En la parte superior izquierda se muestran las 61 trazas del ERGmf del ojo derecho y una ampliación del registro correspondiente al hexágono central con indicación de las ondas N1, P1 y N2. A la derecha se muestra la representación tridimensional en función de la densidad eléctrica. En la parte inferior izquierda se ilustra un diagrama con los hexágonos que pertenecen a cada anillo con su correspondiente número. Los anillos se numeran del 1 al 5, desde el central al más periférico. En la parte inferior derecha se muestra el promedio de las ondas N1 y P1 para cada anillo.

Figura 2.



**Figura 2.** ERGmf con trama de estimulación hexagonal de 61 elementos versus otro con 103 elementos de una misma paciente con lupus eritematoso sistémico previo a recibir tratamiento con hidroxicloriguina. Las ondas obtenidas con la primera matriz tienen escasas diferencias de amplitud entre si. Sin embargo, con la matriz hexagonal de 103 elementos observamos claras diferencias entre las amplitudes de diferentes áreas de la retina.

Figura 3.



**Figura 3.** ERGmf en paciente miope magna con lupus eritematoso sistémico en el que se aprecia una pérdida notable de amplitud de las ondas de las regiones centrales de ambas retinas producida por una maculopatía miópica bilateral subclínica.

del tratamiento en todos los pacientes es una medida discutible desde el punto de vista de su eficiencia económica dada la baja prevalencia de la toxicidad retiniana por hidroxycloquinina inferior al 0.5 %<sup>7</sup>, habiéndose recogido en la literatura internacional sólo 47 casos atribuibles a la misma en el intervalo de tiempo comprendido entre 1960 y 2005<sup>8</sup>. Probablemente, esta circunstancia haya hecho que esta exploración inicial no sea recogida por el consenso de los expertos consciente de las limitaciones en recursos humanos y técnicos de muchos centros.

Las recomendaciones de la AAO1 sí recogen la necesidad de realizar pruebas de "screening" complementarias a todos los pacientes con alto riesgo de desarrollar toxicidad retiniana por hidroxycloquinina como son: pacientes en tratamiento durante 5 o más años a las dosis máximas recomendadas por el panel de expertos, pacientes tratados con dosis superiores a las del consenso de los expertos, pacientes con insuficiencia renal o hepática, pacientes con enfermedades retinianas previas, especialmente maculopatías, y ancianos mayores de 65 años<sup>9</sup> (Tabla 1). En base a las recomendaciones de la AAO y de nuestra experiencia, en la tabla 2 se muestra el calendario de exploraciones ERGmf que proponemos en nuestro medio en pacientes que vayan a ser tratados con hidroxycloquinina.

## REQUISITOS Y VALORACIÓN DEL ERGmf

La ejecución técnica de la prueba se llevará a cabo de acuerdo con las recomendaciones de la ISCEV<sup>10</sup>. En términos prácticos, se precisa una corrección óptica correcta, transparencia de medios y capacidad mínima de colaboración por parte del paciente para mirar atentamente al punto de fijación. En el complejo "N1/P1/N2" se valoran de cara a la interpretación de la prueba: a) la latencia de las ondas "N1/P1" teniendo en cuenta que las latencias de los elementos centrales son mayores que en la periferia, b) amplitud de la onda "N1/P1" y c) la densidad eléctrica del campo en cada punto de la retina medida en nV/grado. Cada laboratorio debe establecer unas tablas de normalidad para las latencias y amplitudes de las ondas N1 y P1 así como para las densidades eléctricas de las diferentes áreas de la retina. Estas tablas de normalidad deben obtenerse para los distintos grupos etarios de la población a estudiar dado que sus valores varían significativamente con la edad por la merma fisiológica de amplitudes y densidades del campo debido a la pérdida neuronal con el paso de los años<sup>3</sup>.

Para el estudio de los resultados primero se analizan una por una todas las ondas del registro comprobando su normalidad. Una vez comprobada su normalidad, se deben analizar comparativamente entre sí para cerciorarse que no hay diferencias significativas entre áreas homólogas de las dos retinas y, finalmente, las ondas

se agruparán en diferentes áreas topográficas con arreglo a lo que se esté investigando. Para el estudio de la toxicidad por hidroxycloquinina se divide la retina en 5 anillos concéntricos (A1-A5) haciendo coincidir el anillo central con la celdilla de estimulación correspondiente al punto de fijación. Las latencias, amplitudes y densidades eléctricas correspondientes al promedio de dichas regiones también siguen una distribución normal. Esto es importante, porque permite detectar alteraciones precoces en áreas adyacentes a la foveola (A2) donde típicamente se localizan las lesiones iniciales por antipalúdicos. Para refinar más si cabe el análisis, es muy útil determinar los cocientes de densidad eléctrica existentes entre el anillo central (A1) y cada uno de los 4 anillos adyacentes porque estos cocientes no sufren variaciones con la edad, evitan interpretar como

**Tabla 1. Criterios de riesgo.**

Factores de riesgo	Bajo Riesgo	Alto Riesgo
Tiempo de uso	< 5 años	> 5 años
Dosis diaria cloroquinina	< 3 mg/kg	> 3 mg/kg
Dosis diaria hidroxycloquinina	< 6.5 mg/kg	> 6.5 mg/kg
Dosis acumulada cloroquinina	< 460 gr	> 460 gr
Dosis acumulada hidroxycloquinina	< 1000 gr	> 1000 gr
Edad	< 60 años	> 60 años

**Tabla 2. Calendario de exploraciones ERGmf en pacientes tratados con hidroxycloquinina.**

Pacientes de BAJO RIESGO	
1ª Visita	Antes del inicio del tratamiento en todos los pacientes a tratar.
2ª Visita	A los cinco años del inicio del tratamiento.
3ª y sucesivas	Anualmente hasta la retirada de la medicación.
Pacientes de ALTO RIESGO	
1ª Visita	Antes del inicio del tratamiento.
2ª y sucesivas	Anualmente hasta la retirada de la medicación.
Independientemente del grupo de riesgo a que pertenezca el paciente	
A demanda	Cuando así lo aconseje la clínica del paciente y las pruebas complementarias oftalmológicas (campimetría "10-2" y OCTsd) no sean suficientes para esclarecerla.

patológicos registros de baja amplitud motivados por defectos técnicos de refracción y permiten estandarizar valores comparables entre laboratorios diferentes. Si bien el análisis automatizado de los cocientes entre los diferentes anillos es la medida objetiva ideal para el estudio de la toxicidad por hidroxicloriguina no se puede prescindir del examen inicial pormenorizado, onda por onda, si se quieren identificar lesiones aisladas al comienzo de la toxicidad por hidroxicloriguina que no modifican significativamente los cocientes entre el anillo central y el periférico (Fig. 4).

### ALTERACIONES DEL ERGmf EN LA TOXICIDAD POR HIDROXICLOROQUINA

Como se muestra en la tabla 3, en una fase inicial (fase I) se observa pérdida de densidad eléctrica en alguna de las celdillas parafoveolares (A2) temporales de la retina (Fig. 4). Con el transcurso del tiempo se incrementa el número de celdillas parafoveolares de baja ampli-

tud hasta alterar el cociente A1/A2 (fase II). Si no cesa la toma del fármaco, las densidades eléctricas del área central (A1) y del área parafoveolar (A2) se igualan siendo indistinguibles entre si (fase III). En este momento las alteraciones funcionales tienen escasa probabilidad de ser reversibles y las anomalías del ERGmf se extienden bilateralmente al polo posterior de la retina (fase IV). Según las áreas retinianas con mayor incidencia de anomalías, se han descrito los siguientes patrones topográficos de disminución de la densidad<sup>11</sup>, que por orden de frecuencia son: paracentral (A2), central (A1), periférico (A4-A5) y generalizado (A1-A5). Según nuestra experiencia, desde el inicio de las alteraciones funcionales campimétricas hasta la instauración de un patrón generalizado en el ERGmf puede pasar un lapso de tiempo tan corto como 6 meses. La existencia de un patrón generalizado no indica necesariamente irreversibilidad de las lesiones (Fig. 5), pero su existencia limita sensiblemente la mejoría. Un aspecto importante a tener en cuenta en caso de toxicidad es que como el ERGmf sólo evalúa la funcionalidad de retina externa e intermedia no es posible establecer un pronóstico evolutivo definitivo a partir de sus datos porque en estas capas de la retina residen los elementos celulares con

Figura 4.

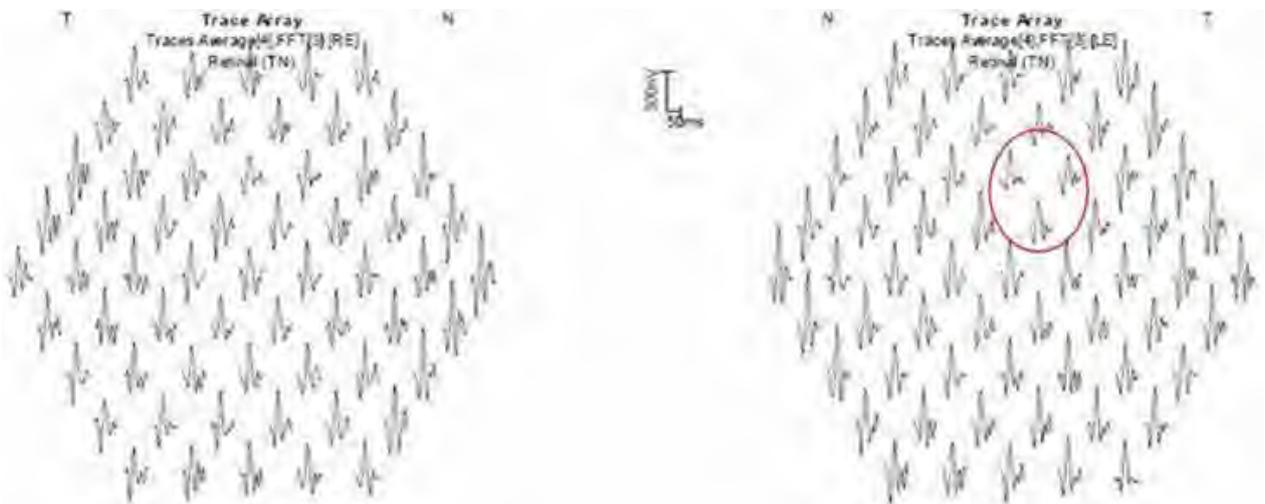
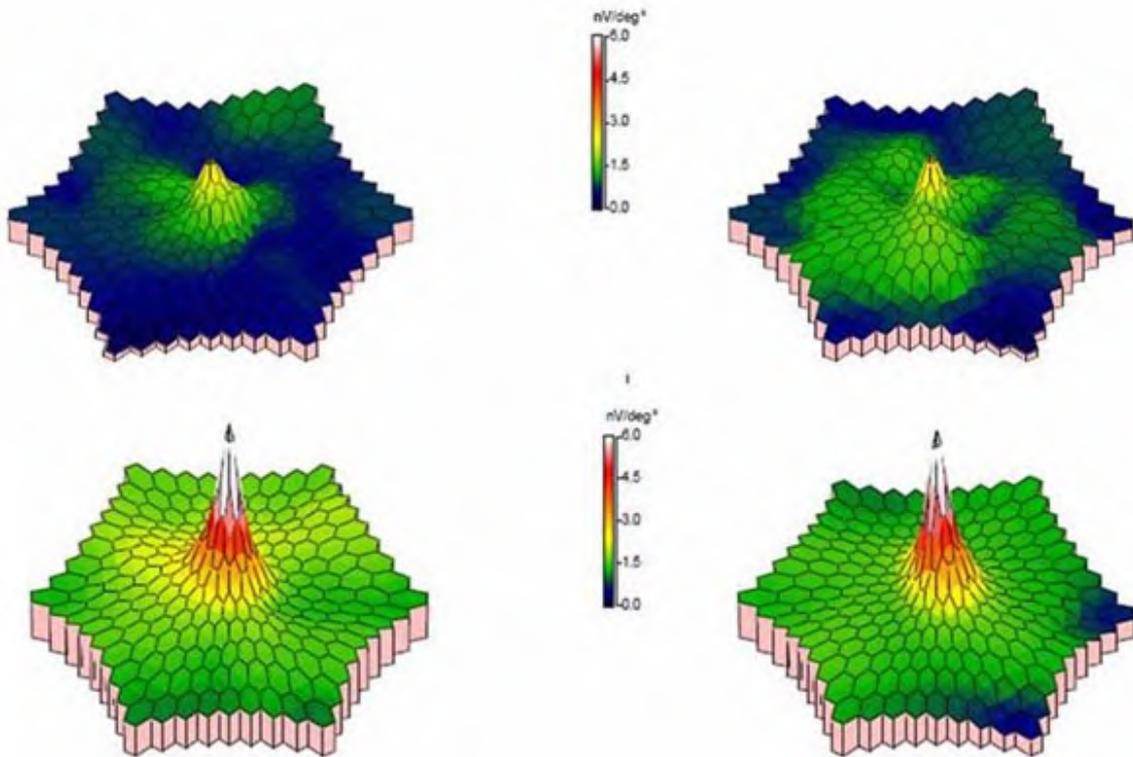


Figura 4. ERGmf en un estadio precoz de la toxicidad retiniana por hidroxicloriguina. Se puede observar una disminución de la amplitud de la onda N1/P1 en varias celdillas parafoveolares (A2) temporales. Estas alteraciones se ven más claramente en el ERGmf de la derecha correspondiente al ojo izquierdo.

Tabla 3. Progresión de la toxicidad retiniana por hidroxicloriguina en la ERGmf.

Fase evolutiva	Densidad eléctrica del área foveolar	Densidad eléctrica del área parafoveolar	Densidad eléctrica del polo posterior
0 Sin toxicidad	Normal	Normal	Normal
I Fase de inicio	Normal	Disminución puntual	Normal
II Leve	Atenuación leve	Disminución difusa	Normal
III Moderada	Disminuida	Disminuida	Normal
IV Avanzada	Disminuida	Disminuida	Disminuida

Figura 5.



**Figura 5.** En la parte superior se muestra un ERGmf con pérdida generalizada de densidad eléctrica realizado 6 meses después de la detección inicial de alteraciones campimétricas y de la retirada de la hidroxiclороquina. En la parte inferior se muestra un ERGmf de la misma paciente un año después del anterior registro.

mayor capacidad de regeneración. De hecho, la mejora del ERGmf tras la retirada del fármaco no conlleva necesariamente mejora de la agudeza visual si, como suele suceder frecuentemente, los elementos celulares de la retina interna han sido lesionados también por el fármaco <sup>12</sup>. Para evaluar con precisión este extremo disponemos del ERG patrón y de los potenciales evocados visuales corticales (PEV) con damero alternante.

## VENTAJAS DE LA INSTAURACIÓN DE UN PROGRAMA DE DESPISTAJE MEDIANTE ERGmf DE TOXICIDAD RETINIANA POR HIDROXICLOROQUINA

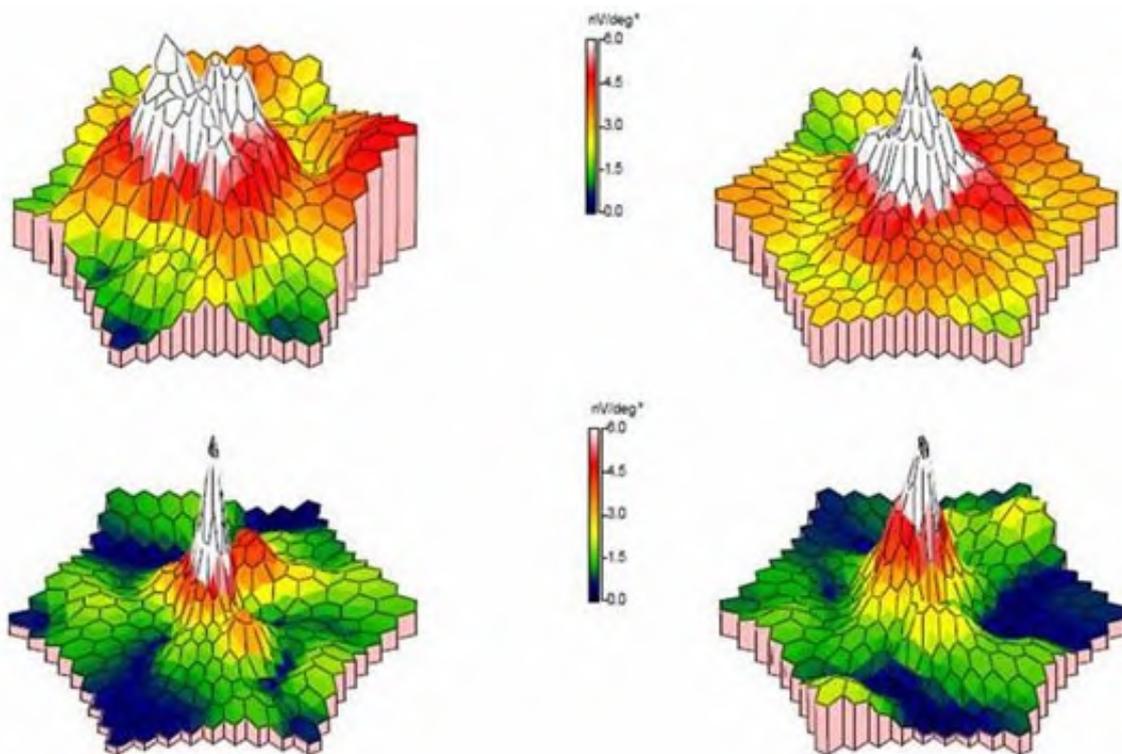
La principal ventaja de realizar un ERGmf en pacientes tratados con hidroxiclороquina es la detección de la presencia de enfermedades retinianas intercurrentes no diagnosticadas en los mismos. En dos años de experiencia, prácticamente la totalidad de los pacientes estudiados mediante ERGmf en nuestro Laboratorio de Neurociencia Visual y Cognitiva han tenido alteraciones significativas del mismo, pero sólo en 2 de ellos se ha

comprobado la existencia cierta de toxicidad por hidroxiclороquina. En el resto, las anomalías encontradas no precisaron mayoritariamente de la retirada del fármaco porque estaban producidas por lesiones causadas por las enfermedades inflamatorias autoinmunes tratadas con dicho fármaco. Los enfermos evaluados por nosotros tenían mayoritariamente lupus eritematoso sistémico y el resto artritis reumatoide, síndrome de Sjögren o enfermedad mixta del tejido conectivo. En la tabla 4 se muestran por orden de frecuencia las patologías retinianas que hemos encontrado asociadas en estos enfermos. La comorbilidad más frecuente fue sin duda la retinopatía isquémica en su estadio inicial. Típicamente estos enfermos se remiten por pérdidas de agudeza visual de curso agudo o insidioso, defectos campimétricos y una fundoscopia sin alteraciones con la sospecha clínica de toxicidad por hidroxiclороquina. Los hallazgos electroretinográficos siguen un patrón común en todos ellos evidenciándose una pérdida discontinua de densidad eléctrica de distribución aleatoria e irregular en la retina central. Con el paso del tiempo las áreas de baja densidad eléctrica coalescen entre sí hasta afectar a la práctica totalidad de la retina (Fig. 6). Los pacientes más complejos de este grupo son aquellos que presentan lesiones maculares en los cuales la retirada de la mediación es inevitable si no se esclarece con angiografía la etiología del cuadro <sup>13</sup>.

**Tabla 4.** Comorbilidad retiniana, por orden de frecuencia, entre los pacientes tratados con hidroxicloriguina que presentaron alteraciones en el ERGmf en nuestro laboratorio

Entidad nosológica	Hallazgos electroretinográficos
1. Maculopatías/retinopatías isquémicas (Figs. 2 y 6).	Disminución de la densidad eléctrica del ERGmf con un patrón parcheado de distribución aleatorio e irregular.
2. Neuropatías ópticas isquémicas no arteríticas (Fig. 7).	La mayoría de ellas tienen un ERGmf normal pero en algunos casos se registran reducciones discretas de la densidad eléctrica, preferentemente en regiones centrales. Estos pacientes son identificados mediante ERG/PEV patrón.
3. Insuficiencia renal por nefropatía lúpica (Fig. 8).	Atenuación generalizada severa de la densidad eléctrica hasta su completa extinción en áreas centrales de la retina.
4. Retinopatías autoinmunes (Fig. 9).	Disminución uniforme de la densidad eléctrica por toda la retina.
5. Otras: Degeneración macular asociada a la edad, distrofias maculares y de fotorreceptores. (Fig. 3).	La causa subyacente de estas retinopatías es independiente de la enfermedad sistémica de base del paciente. De ellas, la más difícil de distinguir de la toxicidad por hidroxicloriguina, clínica y electroretinográficamente, es la degeneración macular asociada a la edad.

**Figura 6.**



**Figura 6.** En la parte superior se muestra un ERGmf de una paciente con LES-SAF con alteraciones debidas a una retinopatía isquémica que se atribuyó inicialmente al tratamiento con hidroxicloriguina. En la parte inferior se muestra un ERGmf de la misma paciente transcurridos dos años de la retirada de la medicación.

Otro grupo de enfermos que se confunde frecuentemente con toxicidad medicamentosa son aquellos pacientes con neuropatías ópticas isquémicas no arteríticas con papilas de apariencia normal en el fondo

de ojo y defectos campimétricos en la exploración oftalmológica. Aunque teóricamente la ERGmf no muestra modificaciones en las neuropatías ópticas, en la práctica una proporción apreciable de estos pacientes

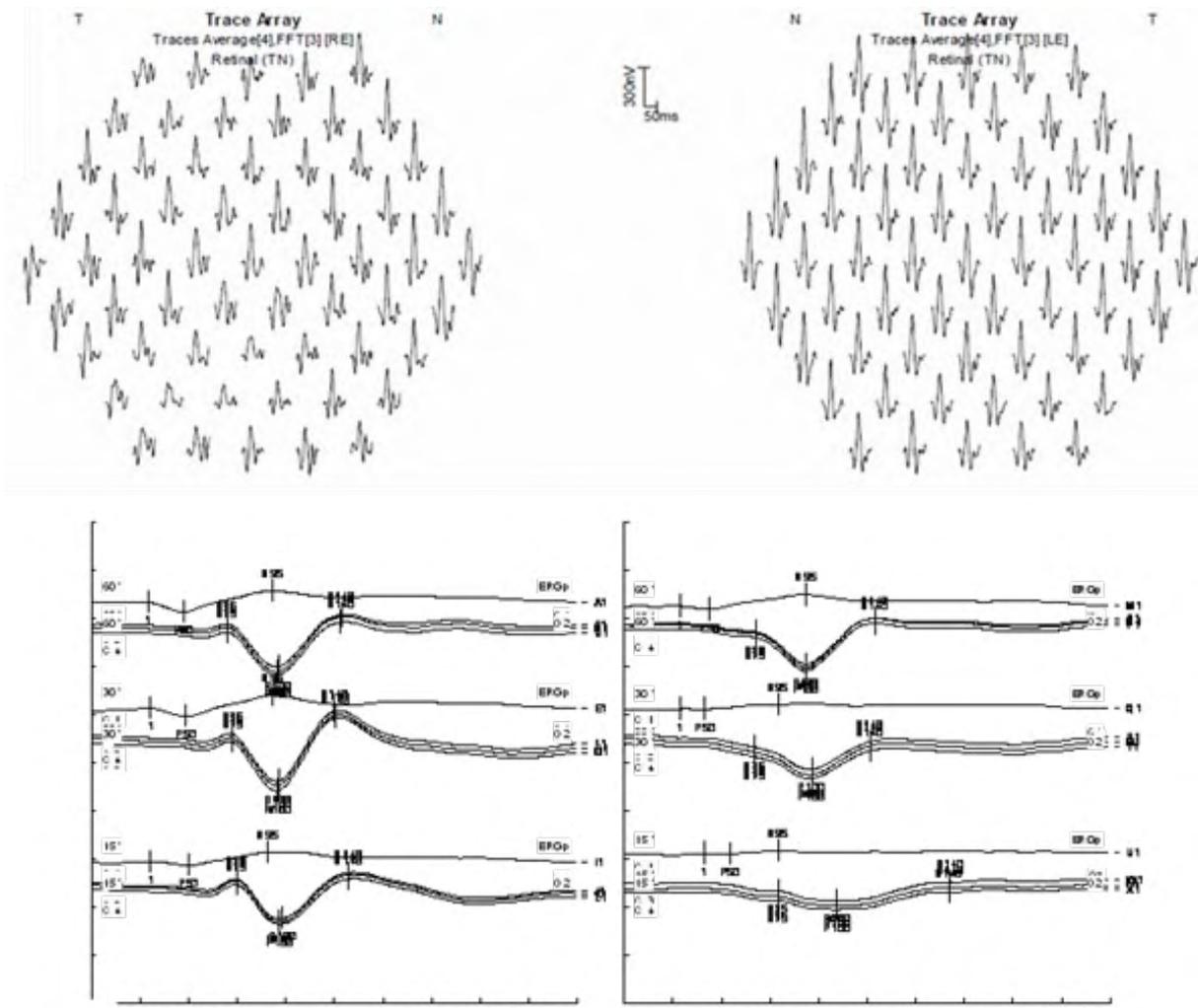
presentan pérdidas significativas de densidad eléctrica en regiones centrales de la retina. Dada su relativa frecuencia y que técnicamente la preparación y el montaje del ERG patrón es similar al del ERGmf a todos los pacientes que se nos remiten les hacemos un ERG patrón para detectar neuropatía óptica y evaluar de paso la función de la retina interna con fines pronósticos en caso de toxicidad medicamentosa. (Fig. 7)

Los enfermos con insuficiencia renal constituyen uno de los grupos de alto riesgo para desarrollar toxicidad retiniana por hidroxycloroquina por lo que con frecuencia nos son remitidos por pérdida brusca de visión coincidiendo con un episodio de insuficiencia renal aguda. No obstante, en la mayoría de ellos la pérdida de visión está originada por la insuficiencia renal y no por la hi-

droxicloroquina. Aunque la confirmación de una retinopatía externa mediante ERGmf motiva la suspensión inmediata de la misma existe la posibilidad de mantenerla si es imprescindible para el tratamiento del paciente una vez ajustadas las dosis con arreglo al aclaramiento de creatinina y su monitorización sérica. En estos casos el ERGmf permite comprobar la mejoría de la retina conforme se restablece la función renal asegurando la falta de toxicidad de la hidroxycloroquina. (Fig. 8)

Más raramente, en pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes se producen retinopatías producidas por anticuerpos citotóxicos frente a elementos celulares de la retina externa e intermedia que debutan clínicamente con pérdida abrupta de agudeza visual, fondo de ojo normal y ERGmf de muy baja

**Figura 7.**

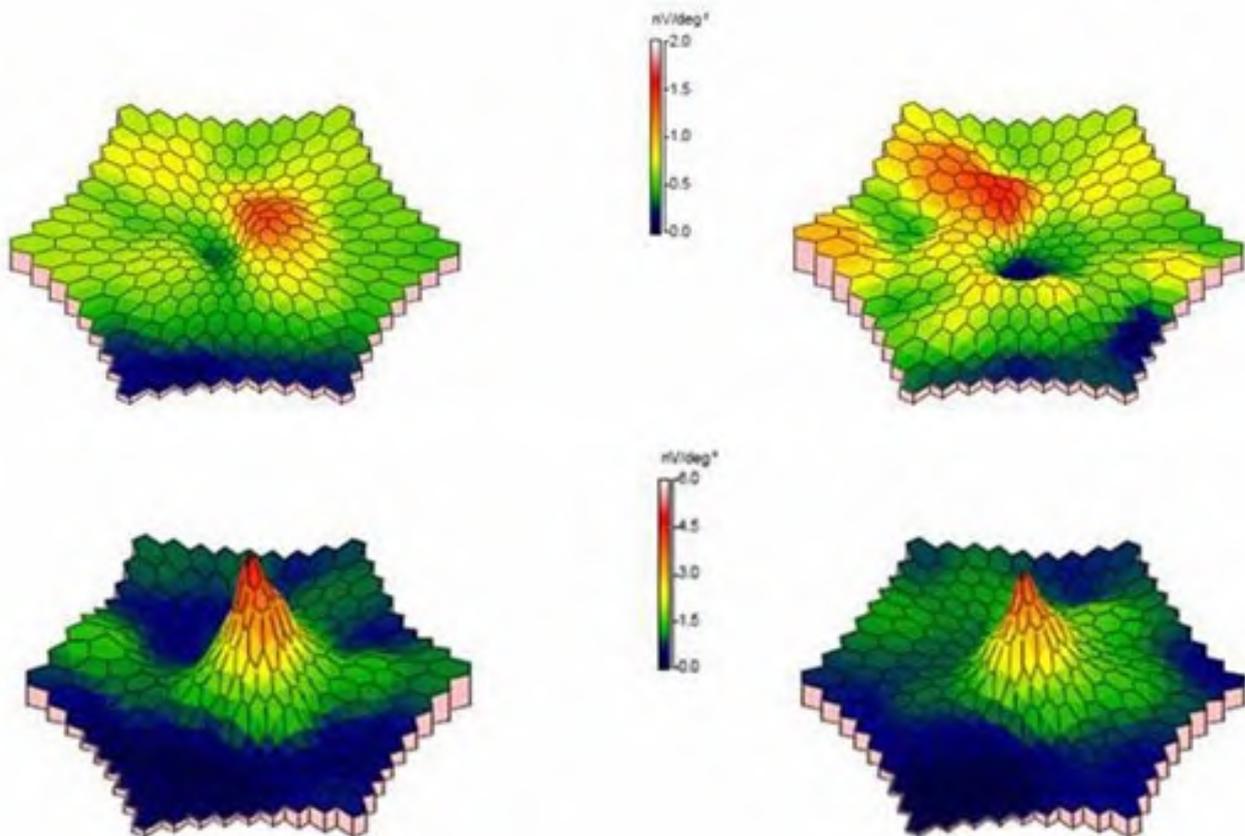


**Figura 7.** En la parte superior se muestra un ERGmf en paciente con enfermedad mixta del tejido conectivo remitido para despistaje de maculopatía por hidroxycloroquina en ojo izquierdo (ilustración de la derecha). En la parte inferior se muestra el ERG patrón y los potenciales evocados visuales corticales pertenecientes al mismo paciente. Podemos observar como el ERGmf del ojo izquierdo es normal y sin embargo el ERG patrón de dicho ojo es de baja amplitud y sus PEV tienen amplitudes mermadas y latencias retrasadas. Por el contrario, en el ojo derecho aparecieron de forma sorpresiva áreas de baja densidad eléctrica en el ERGmf en la región temporal inferior de la retina siendo normal el ERG/PEV patrón de este ojo.

densidad eléctrica de distribución uniforme por toda la retina, (Fig. 9). La falta de mejoría del ERGmf tras el periodo de "lavado del fármaco" e incluso su empeoramiento deben hacernos sospechar esta posibilidad diagnóstica que se confirmará mediante técnicas de

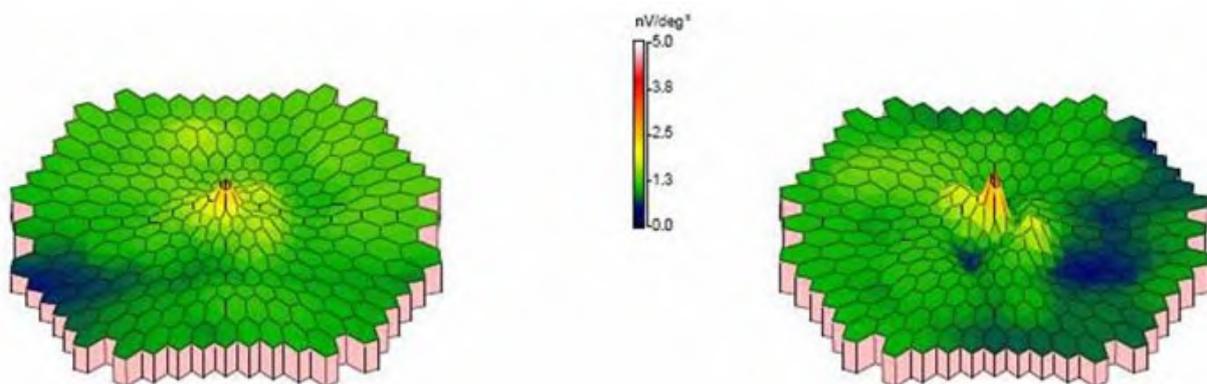
OCTsd al comprobarse sorpresivamente la ausencia de alteraciones morfológicas típica de estos cuadros <sup>14</sup>. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la demostración de la existencia en suero de autoanticuerpos citotóxicos para la retina.

**Figura 8.**



**Figura 8.** En la parte superior se muestra el ERGmf de una paciente en tratamiento con hidroxicloroquina e insuficiencia renal aguda por nefropatía lúpica con pérdida severa de agudeza visual en ambos ojos. En la parte inferior, monitorización mediante ERGmf de la respuesta al tratamiento de la insuficiencia renal manteniendo la administración de hidroxicloroquina.

**Figura 9.**



**Figura 9.** ERGmf en paciente con retinopatía externa de probable causa autoinmune.

Finalmente, algunos de estos pacientes tiene retinopatías sin relación con su patología sistémica por degeneraciones maculares asociadas a la edad, distrofias maculares (Fig. 3) o de fotorreceptores que pueden prestarse a confusión con toxicidad por hidroxicloriguina.

## FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ERGmf COMO TÉCNICA DE DESPISTAJE

Las fortalezas del ERGmf como técnica de despistaje se basan en su sensibilidad, rapidez, seguridad y reproducibilidad. Así, el ERGmf es la técnica de mayor sensibilidad conocida para este cometido<sup>2,3</sup>. El test puede completarse en unos 15-30 minutos frente a los 60 de un ERG Ganzfeld convencional. Es un procedimiento no invasivo, carente de efectos secundarios si se evita dilatar la pupila a pacientes con riesgo de hacer un glaucoma por cierre angular con una cámara anterior estrecha. Finalmente, ha demostrado ser lo suficientemente reproducible como para permitir realizar estudios evolutivos seriados comparables entre diferentes laboratorios<sup>15,16</sup>.

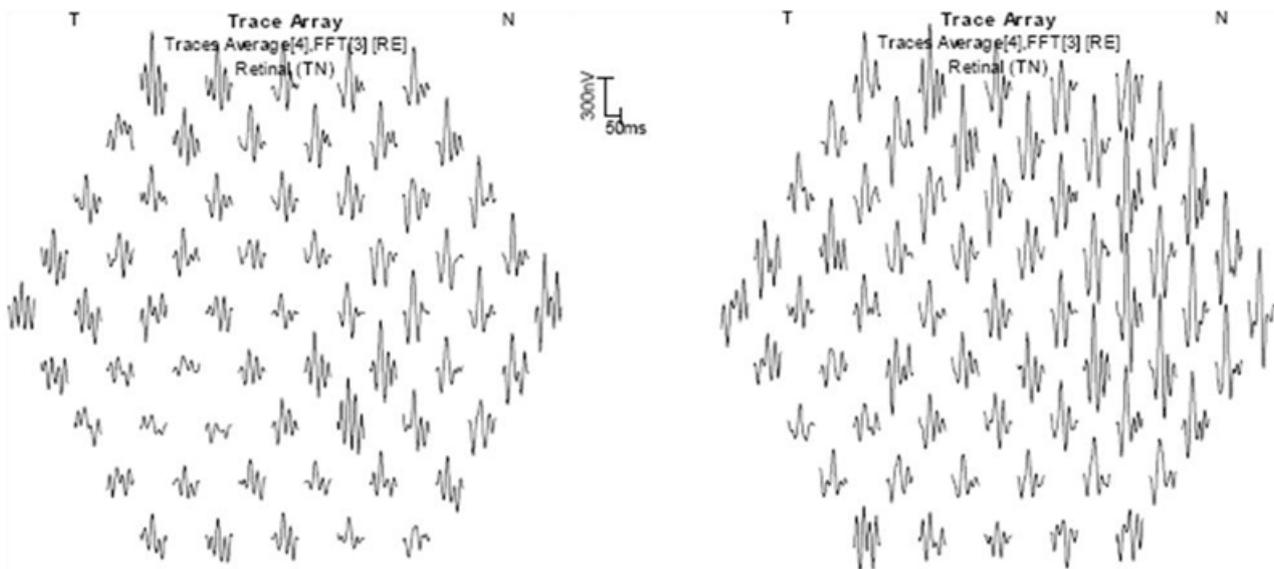
El ERGmf presenta, no obstante, varios inconvenientes. En primer lugar su escasa disponibilidad por la falta de recursos técnicos y humanos de nuestro entorno y en segundo lugar, aunque sea una prueba muy sensible, su especificidad es baja por lo que la comorbilidad supone un auténtico reto a la hora del diagnóstico diferencial que necesariamente tiene que incluir otros

elementos clínicos de la exploración oftalmológica. Por otra parte, es una técnica exigente en su ejecución que precisa transparencia de medios, corrección de los defectos de refracción, dilatación pupilar hasta alcanzar un diámetro mínimo de 7 mm, control del parpadeo y fijación precisa continua en el punto de fijación. Si en alguno de los ojos hay fijación excéntrica por un estrabismo desapercibido clínicamente el examen debe realizarse en cada ojo por separado de forma monocular. No es pues una prueba adecuada para pacientes con opacidad de medios importante y aquellos otros como la población infantil con dificultades para fijar la mirada en un punto y evitar el parpadeo durante un periodo prolongado de tiempo. Para lograr un registro estable, reproducible y libre de artefactos eléctricos que distorcionen la señal electroretinográfica el electrofisiólogo tiene que ser meticuloso a la hora de colocar los electrodos en su posición correcta, especialmente los corneales (Fig. 10), manteniendo la impedancia por debajo de 5 kΩ en todos ellos. También, es necesario estandarizar la iluminación ambiental de la habitación de registro y revisar periódicamente la constancia de la luminancia de la pantalla de estimulación. Finalmente, no sólo es una técnica exigente en su ejecución sino que su análisis es complejo.

## COMENTARIOS

Desde el punto de vista de la salud pública la idoneidad de implantar programas de "screening" mediante ERGmf para la detección precoz de maculopatía por hidroxicloriguina es un asunto controvertido por su cos-

**Figura 10.**



**Figura 10.** Escasa reproducibilidad del ERGmf del ojo derecho de un mismo paciente producida por una colocación defectuosa del electrodo corneal de registro en la prueba situada a la izquierda de la ilustración.

te económico, teniendo en cuenta la escasa incidencia de la retinopatía por hidroxyclo-roquina si se siguen las recomendaciones de administración establecidas para la misma <sup>17</sup>. No obstante, sabemos que aún siguiendo estas directrices aparecen casos de toxicidad 8 por lo que la mayoría de los oftalmólogos retiran la medicación cuando aparecen alteraciones campimétricas en aplicación del clásico aforismo médico “*primum non nocere*”.

Para el oftalmólogo, la identificación temprana del cuadro clínico de la toxicidad por hidroxyclo-roquina no es sencilla porque en sus fases iniciales las alteraciones campimétricas pueden cambiar, la agudeza visual y el fondo de ojo ser normales y el paciente no referir clínica alguna. De ahí la necesidad de recurrir a técnicas complementarias objetivas tales como la ERGmf, la OCTsd y la AF que sí se hallen alteradas. No obstante, si dichas técnicas no arrojan luz sobre el caso sólo caben dos posibilidades realizar una exploración comparativa pasado un corto espacio de tiempo o retirar el fármaco dado que el intervalo temporal para el establecimiento de lesiones irreversibles es escaso. Estos hechos provocan una incidencia excesivamente alta de casos sospechosos de ser portadores de toxicidad por hidroxyclo-roquina que la introducción de nuevas técnicas diagnósticas no ha hecho más que incrementar cuando se aplican sin tener en cuenta que la comorbilidad presente en los pacientes hace probable la existencia de una cantidad apreciable de falsos positivos. Este cúmulo de circunstancias ha causado escepticismo entre muchos autores, habiendo incluso quien opina que no se deben tener en consideración de cara a la prevención más que las recomendaciones de administración del fármaco del panel de expertos y la atención diligente de cualquier alteración clínica referida por los pacientes en tratamiento<sup>8</sup>. Tenemos que tener en cuenta, además, que a un programa de “*screening*” sólo se le reconoce rentabilidad diagnóstica cuando la incidencia de casos es del 1%, probabilidad que se alcanza con las dosis acumuladas tras 5 años de tratamiento a las dosis máximas diarias permitidas <sup>18</sup>.

Para que tenga justificación clínica el programa de detección debe tener como objetivo, en la medida de lo posible, la realización de un diagnóstico finalista de los pacientes para tomar una decisión racional a la hora de prescindir de la medicación. Es obvio que en un paciente con una neuropatía óptica o una maculopatía isquémica, la retirada de la hidroxyclo-roquina no sólo no es conveniente <sup>14</sup> sino que incluso puede tener como resultado el agravamiento del cuadro clínico y el empleo de medicaciones alternativas más onerosas y con riesgos iatrogénicos probablemente mayores. Es en estos pacientes donde el trabajo consensuado entre neurofisiólogo, oftalmólogo e internista constituye todo un reto diagnóstico. En estos dos años de trabajo sólo hemos diagnosticado en nuestra área de referencia con un millón de habitantes dos ca-

sos de toxicidad cierta por hidroxyclo-roquina del centenar de pacientes de alto riesgo explorados, ninguno de ellos en estadios iniciales de la misma por suceder en personas que acudieron “*motu proprio*” a su oftalmólogo. Evidentemente, desde esta óptica los resultados son decepcionantes pero las cosas cambian, a nuestro parecer, si consideramos que entre los casos restantes en el 70 % de los mismos se evitó la retirada de la mediación hasta la fecha. En otro 20 % se retiró la mediación porque la comorbilidad asociada así lo aconsejaba y en el resto de casos se mantuvo tras comprobar la reversibilidad de las alteraciones del ERGmf con un periodo de “*lavado del fármaco*” y su correspondiente ajuste de dosis.

Creemos que el tratamiento personalizado de cada uno de nuestros pacientes es la medida que finalmente tiene como resultado los menores costes posibles para nuestra sociedad. En realidad, hoy en día, la identificación y discriminación consiguiente de la comorbilidad existente en los pacientes sospechosos de ser portadores de toxicidad por hidroxyclo-roquina constituye un problema médico mucho mayor por su frecuencia y trascendencia que la ya de por sí difícil identificación precoz de la toxicidad retiniana por hidroxyclo-roquina con técnicas diagnósticas cuya máxima sensibilidad no es mayor del 75%. Esta es la causa por la que el panel de expertos consideró necesaria la combinación de al menos dos de las pruebas diagnósticas complementarias consideradas aptas para el “*screening*” antes de desechar provisionalmente la posibilidad de la existencia de toxicidad.

Aún descartada la presencia de comorbilidad, la confirmación definitiva de la existencia de toxicidad temprana por hidroxyclo-roquina no deja de ser un problema médico complejo, no sólo por la limitada sensibilidad de las pruebas diagnósticas sino por la falta de una definición nosológica clara del cuadro clínico producido por la toxicidad por hidroxyclo-roquina. Aunque el estadio final de la enfermedad es bien conocido y su marca anatomopatológica característica es una oftalmoscopia “*en ojo de buey*” para el diagnóstico temprano no tenemos todavía marcadores morfológicos y funcionales consensuados <sup>8</sup>. Para autores como Bernstein <sup>19</sup>, la fase inicial de la toxicidad se caracteriza porque la agudeza visual nunca se encuentra afectada, rara vez hay síntomas visuales de otro tipo y en el campo visual sólo pueden demostrarse pérdidas con estímulos de color rojo. En la oftalmoscopia puede haber atenuación del reflejo foveal y un granulado pigmentario fino en la mácula. Si bien la campimetría de color rojo muestra defectos campimétricos antes que la realizada con estímulos de umbral blanco <sup>20</sup>, es a costa de un mayor número de falsos positivos, motivo por el cual este mismo autor exige, como requisito diagnóstico de la toxicidad temprana por hidroxyclo-roquina, la instauración de escotomas persistentes en las regiones paracentrales o centrales del campo para estímulos blancos por encima del umbral en pa-

cientes con una duración mínima del tratamiento de 9 meses o más <sup>21</sup>. Easterbrook <sup>22</sup> aconseja como criterio diagnóstico la existencia de un defecto campimétrico bilateral reproducible en dos campimetrías “10-2” diferentes como evidencia definitiva de toxicidad. Afortunadamente con la ERGmf podemos identificar pacientes con alteraciones funcionales previas a las alteraciones campimétricas y graduar el alcance de las lesiones en virtud de los hallazgos presentes en la misma, (Tabla 2). Es en la fase inicial (I) con pérdidas puntuales de densidad eléctrica restringidas al área parafoveolar (A2) donde la ERGmf adquiere su verdadera importancia clínica porque cuando la retinopatía se encuentra en estadios más avanzados (II y III) aparecen las primeras alteraciones morfológicas detectables en la OCTsd. y la “restitutio ad integrum” ya no es completa. En estas fases más tardías, la OCTsd es más resolutiva <sup>2</sup> que la ERGmf por su mayor sencillez y objetividad.

## CONCLUSIONES

En resumen, podemos concluir que el ERGmf constituye una de las pruebas complementarias de mayor sensibilidad para el despistaje precoz de toxicidad por hidroxicloriguina y que permite una gradación más precisa de su magnitud. Su aplicación queda restringida a aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollarla. La existencia de alteraciones en el ERGmf no implica automáticamente la existencia de toxicidad, dado que su especificidad es baja a pesar de que la distribución topográfica de las lesiones constituya una guía diagnóstica muy útil a la hora de determinar su causa. Dado que la determinación de las causas de las alteraciones objetivadas en el ERGmf constituye la prioridad de la consulta de electrodiagnóstico, a veces se debe recurrir a otras técnicas electroretinográficas. En este sentido, el registro concurrente del ERG patrón y de los PEV no sólo ayudan al diagnóstico, sino que permiten aventurar un pronóstico funcional imposible de determinar sólo con el ERGmf. Cuando no sea posible esclarecer la causa de las lesiones, es necesario establecer un periodo de “lavado del fármaco” monitorizando la función retiniana mediante ERGmf seriados hasta dilucidar su origen.

## REFERENCIAS

- Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Lyons JS, Mieler WF. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2011; 118: 415-422.
- Marmor MF. Comparison of screening procedures in hydroxychloroquine toxicity. *Arch Ophthalmol.* 2012; 130: 461-469.
- Farrell DF. Retinal toxicity to antimalarial drugs: chloroquine and hydroxychloroquine: a neurophysiologic study. *Clinical Ophthalmology* 2012; 6: 377-383.
- Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man-I: the photopic luminance response. *Vision Res* 1992; 32: 433-446.
- Sáez Moreno JA, Gutiérrez Zúñiga R, Canaval Parra LF, Domínguez Hidalgo IC, Rodríguez-Ferrer JM. Localización mediante electroretinografía multifocal de las áreas retinianas alteradas en la retinosis pigmentaria. *Actual Med* 2012; 97: 13-19.
- Sutter EE. Imaging visual function with the multifocal m-sequence technique. *Vision Res* 2001; 41: 1241-1255.
- Mavrikakis I, Sfikakis PP, Mavrikakis E, et al. The incidence of irreversible retinal toxicity in patients treated with hydroxychloroquine: a reappraisal. *Ophthalmology* 2003; 110: 1321-1326.
- Yam JCS, Kwok AKH. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Med J* 2006; 12: 294-304.
- Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Fargo AA, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2002; 109: 1377-1382.
- Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Lyons JS, Marmor MF, McCulloch DL, Palmowski-Wolfe AM. IS-CEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc Ophthalmol* 2012; 124: 1-13.
- Lyons JS, Severns ML. Using multifocal ERG ring ratios to detect and follow Plaquenil retinal toxicity: a review: Review of mfERG ring ratios in Plaquenil toxicity. *Doc Ophthalmol* 2009; 118: 29-36.
- Pasadhika S, Fishman GA. Effects of chronic exposure to hydroxychloroquine or chloroquine on inner retinal structures. *Eye* 2010; 24: 340-346.
- Rodríguez-Hurtado FJ, Sáez-Moreno JA, Rodríguez-Ferrer JM. Maculopathy in patient with systemic lupus erythematosus treated with hydroxychloroquine. *Reumatol Clin* 2012; 8: 280-283.
- Abazari A, Allam SS, Adamus G, Ghazi NG. Optical coherence tomography findings in autoimmune retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 750-756.
- Meigen T, Friedrich A. Zur reproduzierbarkeit von multifokalen Erg-Ableitungen. *Der Ophthalmologe* 2002; 99: 713-718.
- Harrison WW, Barse MA, Ng JS, Barez S, Schneck, ME, Adams AJ. Reproducibility of the mfERG between instruments *Doc Ophthalmol* 2009; 119: 67-78.
- Browning DJ. Impact of the revised American Academy of Ophthalmology guidelines regarding hydroxychloroquine screening on actual practice. *American Journal of Ophthalmology* 2013; 155: 418-428.
- Wolfe F, Marmor MF. Rates and predictors of hydroxychloroquine retinal toxicity in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 775-784.
- Bernstein HN. Ophthalmologic considerations and testing in patients receiving long-term antimalarial therapy. *Am J. Med* 1983; 75: 25-34.
- Easterbrook M, Trope G. Value of Humphrey perimetry in the detection of early chloroquine retinopathy. *Lens Eye Toxic Res.* 1989; 6: 255-268.
- Bernstein NH. Ocular safety of hydroxychloroquine. *Ann Ophthalmol* 1991; 23: 292-296.
- Easterbrook M. The ocular safety of hydroxychloroquine. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23 (2 Suppl 1): 62s-67s.

# 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.

## TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES DE CORDÓN UMBILICAL EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO ACTIVO Y REFRACTARIO: UN ESTUDIO CLÍNICO MULTICÉNTRICO

Wang D, Li J, Zhang Y, et al. *Arthritis Res Ther* 2014, 16:R79 doi:10.1186/ar4520.

En este ensayo (OCEBM, nivel 4) se incluyeron cuarenta pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) activos, resistentes a tratamiento convencional con inmunosupresores, atendidos en cuatro centros de China. Se procedió a un trasplante alogénico de células madre mesenquimales (CMM) de cordón umbilical (CU), que se infundieron por vía intravenosa en dos ocasiones, en los días 0 y 7. La tasa de supervivencia a los 12 meses de seguimiento fue de 92,5 %. Con respecto al objetivo primario de seguridad, las CMM-CU se toleraron bien, sin que se observaran reacciones adversas de importancia. Por lo que refiere a los objetivos secundarios, hubo respuesta completa en el 32,5 % y parcial en el 27,5 % en los 12 meses y tras la respuesta clínica, hubo 12,5 % y 16,7 % de recidivas a los 9 y 12 meses, respectivamente. La actividad de la enfermedad, medida con el índice SLEDAI y BILAG, fue disminuyendo progresivamente a los 3, 6, 9 y 12 meses. La puntuación BILAG para los sistemas renal, hematopoyético y cutáneo, mejoró de manera significativa. En los pacientes con nefritis lúpica, la proteinuria de 24 horas fue disminuyente tras

el trasplante, alcanzando significación estadística a los 9 y 12 meses. También se observó descenso de la creatinina sérica a los 6 meses, pero posteriormente hubo un ligero ascenso en relación a los valores obtenidos en los 7 pacientes que presentaron nuevos brotes de actividad. También se observó mejoría de los niveles séricos de albúmina y complemento, alcanzando un máximo a los 6 meses, con ligero descenso posterior. Los niveles séricos de anticuerpos antinucleares y anti-DNAc disminuyeron, con significación estadística a los 3 meses. Los autores concluyen que el trasplante CMM-CU parece seguro en los pacientes con LES. Además se obtienen respuestas clínicas, con disminución de la actividad clínica y analítica, incluida la afectación renal. No obstante, pueden presentarse nuevos brotes en los siguientes meses, por lo que parece necesario repetir el autotrasplante si esto sucede.

## Comentarios

Las CMM estromales pluripotenciales se describieron en la médula ósea durante la década de los 60. Pueden también aislarse de otras múltiples fuentes, tales como la placenta, CU, tejido adiposo, dientes y líquido menstrual (Expert Opin Drug Discov 2014;9:55). Por su parte, las células del tejido adiposo son una fuente renovable de células madre con capacidad regenerativa, que liberan factores de crecimiento que curan heridas, modulan el sistema inmune, disminuyen la inflamación y se dirigen específicamente a los lugares donde se produce la le-

sión tisular (Translational Research 2014;163:399). Este reciente estudio hace hincapié en la seguridad y posible eficacia del tratamiento con CMM, en este caso obtenidas del CU. Todavía queda mucha investigación que desarrollar, pero las expectativas son positivas y sería importante continuar esta línea de investigación que ya se ha desarrollado en otras enfermedades autoinmunes (Cuadernos de Autoinmunidad, a6-n1: 10).

## EN EL UMBRAL DE LA ENFERMEDAD AUTOINMUNE. AUTOANTICUERPOS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Olsen NJ, Karp DR. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:181-186.

La prevalencia de anticuerpos antinucleares (AAN) positivos a títulos bajos, equivalentes a un título de inmunofluorescencia indirecta de 1/40, puede ser de un 25% en población general no seleccionada, especialmente en mujeres entre los 40 y 60 años de edad, en personas de edad avanzada y en población negra no hispana y/o afroamericanos (J Autoimmun 2006;27:153; Arthritis Rheum 2012;64:2319). Para un título  $\geq$  1/160, la prevalencia sería del 5% (J Clin Rheumatol 2009;15:325). Incluso, algunos AAN son más frecuentes en la población sana que en pacientes con LES (J Rheumatol 2012;39:2104). Parte de estos sujetos pueden estar en fases preclínicas de una enfermedad autoinmune (EA), por ejemplo el LES, pero puede que

nunca acaben por presentar manifestaciones de este proceso, ni de ninguna otra EA. Otros desarrollan un LES, lo que puede suceder hasta 10 años después de haberse presentado las primeras determinaciones positivas de los autoanticuerpos (N Engl J Med 2003;349:1526). Esta situación también se ha observado en las fases preclínicas de la artritis reumatoide y la diabetes mellitus juvenil. Por otra parte, el número de especificidades aumenta con el paso del tiempo, siendo más frecuente la presencia de anticuerpos anti-SSA/Ro o anti-SSB/La al inicio y posteriormente los anticuerpos anti-DNA (N Engl J Med 2003;349:1526; Arthritis Res Ther 2011;13,R30). En el caso del LES, el gran número de autoanticuerpos descritos en esta enfermedad, así como las diferentes metodologías utilizadas para su determinación, deja pendiente todavía la aclaración del problema. Las técnicas de "arrays" de autoanticuerpos pueden ayudar a concretar todas las especificidades presentes en sujetos sanos, en el LES y en otras EAs (Arthritis Res 2002;4:290; Clin Exp Immunol 2007;147:60). No obstante, no sabemos con seguridad si la especificidad de los autoanticuerpos pronostican el desarrollo futuro de enfermedad clínica. También puede ser importante el órgano donde se localizan los autoantígenos, como es el caso de la piel, y la posibilidad que los factores medioambientales tienen de interactuar con ellos. Si los pacientes presentan algunos datos añadidos de LES, aunque no cumplan todos los criterios de clasificación, el curso evolutivo es con mayor frecuencia una enfermedad clínica completamente desarrollada. Otro aspecto de interés es el isotipo del autoanticuerpo, de forma que el IgG suele tener un efecto patológico y el IgM puede tener carácter protector. Además, la influencia de los estrógenos sobre el cambio del isotipo de los autoanticuerpos IgM a IgG puede ser también importante. Por último, diferentes factores medioambientales son responsables del inicio de las manifestaciones clínicas en sujetos con predisposición a los fenómenos autoinmunes.

## Comentarios

La autorreactividad en la población general es tan común que se piensa que los autoanticuerpos forman parte de una respuesta inmune normal en sujetos sanos, así como que algunos autoanticuerpos tienen importantes funciones inmunorreguladoras. Los autores de esta revisión literaria, que se encuadra bajo un epígrafe de "opinión", se plantean la cuestión de cuando y como, es decir, en relación con qué factores, se atraviesa el umbral, desde la autoinmunidad benigna a la EA, y nos indican que si fuera posible predecir las circunstancias responsables de esta transición, podríamos intervenir precozmente y con más eficacia en la resolución del LES.

## RESULTADOS DEL EMBARAZO EN LA PRIMERA Y SIGUIENTES GESTACIONES EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Wallenius M, Salvesen KA, Daltveit AK, Skomsvoll JF. Arthritis Care Res. 2014 [Epub ahead of print]

Este estudio analiza los resultados del embarazo en mujeres con lupus eritematoso Sistémico (LES), comparando el primer nacimiento con los siguientes. La información se obtuvo del "Medical Birth Registry of Norway", que es un registro de ámbito nacional, que incluye información sobre todos los nacimientos: abortos espontáneos, nacidos vivos y muertes intrauterinas, pasadas las 12 primeras semanas de gestación, complicaciones fetales, enfermedad de la madre y modalidades del parto, durante un periodo de 12 años, del 01/12/1998 al 31/12/2009. Se evaluaron los resultados maternos y perinatales de mujeres con LES, separados según se tratara de la primera o subsiguientes gestaciones, comparándolos con los del conjunto de mujeres que habían dado a luz y no padecían enfermedades inflamatorias articulares, del tejido conectivo, ni vasculíticas. La medida del efecto

se estimó mediante la odds ratio calculada por regresión logística, ajustada (ORa) por edad materna, edad gestacional, tabaquismo y cesáreas previas. Se incluyeron 95 primeros y 145 subsiguientes nacimientos de pacientes con LES y se compararon con las pacientes de referencia. El riesgo de cesárea fue el doble en las pacientes con LES en el primero y los siguientes nacimientos. Hubo más niños de bajo peso (menor de 2.500 gr), en las pacientes en el primer nacimiento (ORa: 5.00; IC95 %:3.02, 8.27), así como en los siguientes nacimientos (ORa: 4.33; IC95%: 2.64, 7.10). También los partos prematuros fueron más frecuentes en las mujeres con LES (ORa: 4.04; IC95%:2.45, 6.56) en su primer nacimiento y (ORa: 3.13; IC95%:1.97, 4.98) en los siguientes nacimientos. Las malformaciones congénitas también fueron más frecuentes entre los niños nacidos de pacientes lúpicas que en el grupo de referencia, en el primero (OR: 2.71; IC95%: 1.25, 5.86) y subsiguientes nacimientos (ORa: 3.13; IC95%:1.69, 5.79). Por último, la muerte perinatal (suma de muerte intrauterina y mortalidad neonatal) fue más frecuente en los primeros nacimientos de las pacientes con LES (ORa: 7.34; IC95%:2.69, 20.03), pero no en los subsiguientes nacimientos.

## Comentarios

Nuevamente, un registro de ámbito nacional (OCEBM, nivel 4), en población caucásica, nos permite obtener información valiosa, aunque, por la naturaleza del estudio, en especial el hecho de que los registros serán anónimos, expuesta a importantes sesgos de selección y clasificación de los sujetos del estudio. El ajuste por algunas variables confundentes soporta la consistencia de los resultados. En resumen, las complicaciones del embarazo son más frecuentes en las pacientes con LES que en la población general, especialmente en la primera gestación de las pacientes, en las que, además de las referidas, se observan también otras complicaciones en la madre con LES (preeclampsia, hipertensión arterial sistémica, trombosis aguda), el parto (cesárea) y el

producto de la gestación (bajo peso placentario, del neonato, en relación a la edad gestacional, necesidad de ingreso en UCI, baja puntuación del

recién nacido en el APGAR y malformaciones congénitas). Por este motivo, las pacientes con LES gestantes deben ser consideradas de alto ries-

go y referidas a una consulta obstétrica especializada, además de recibir una especial atención del internista o nefrólogo encargado de su atención.

# SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García  
Servicio de Medicina Interna.  
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

## TRATANDO POR OBJETIVOS, TAMBIÉN EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDICO

Sciascia S, Khamastha MA, D'Cruz DP. Curr Opin Rheumatol. 2014, 26:269-275.

Este es un artículo de revisión sobre alternativas terapéuticas al tratamiento antitrombótico habitual en los pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF).

En el trabajo se revisan en primer lugar los nuevos anticoagulantes orales (NACO). Como es sabido, las indicaciones aprobadas para el uso de los NACO son la fibrilación auricular no valvular y la trombosis venosa profunda (TVP). Se debe resaltar que en la actualidad se está llevando a cabo un estudio con rivaroxabán en pacientes con SAF que han tenido una TVP, siendo esperable que sus resultados tengan implicaciones clínicas prácticas en el manejo de estos pacientes.

La hidroxicloroquina ha demostrado reducir el riesgo de trombosis en estudios clínicos y en modelos animales de SAF, al inhibir la adhesión y agregación plaquetaria, disminuir los niveles de colesterol y bloquear la producción de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) y la unión de los complejos AAF/beta-2 GPI a los fosfolípidos de las membranas. Además,

podría ser beneficiosa en pacientes gestantes con SAF por sus efectos favorables sobre la migración celular y la liberación de interleucinas a nivel placentario.

Las estatinas, además de reducir los niveles plasmáticos de colesterol, tienen efectos antiinflamatorios, inmunorreguladores y antitrombóticos. Estos efectos pueden estar mediados por la inhibición de la producción de IL-6 y del factor tisular e interfiere con la función de los linfocitos, monocitos y células endoteliales. Algunos de estos efectos se han demostrado en pacientes con AAF tratados con fluvastatina.

Rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD20, se ha usado con éxito en pacientes SAF que presentan trombopenia o anemia inmunohemolítica que no han respondido a otros tratamientos. Además, en un estudio abierto sobre manifestaciones no incluidas en los criterios de clasificación de SAF (úlceras cutáneas, nefropatía, disfunción cognitiva, trombocitopenia) se concluyó que el anti-CD20 supone una alternativa terapéutica bien tolerada en estos pacientes.

Los inhibidores de ECA y la pentoxifilina son fármacos que tendrían en la inhibición del factor tisular la base de su utilización en pacientes con SAF, con una actividad favorable sobre el sistema de coagulación.

El efecto beneficioso de la heparina sobre la gestación en pacientes con SAF se cree que está mediado por su efecto modulador sobre la activación del sistema del complemento, con una menor generación de C5a. De modo análogo, eculizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la fracción proteica C5 e impide su activación, se ha mostrado útil en el tratamiento de pacientes con SAF catastrófico.

Se revisan también las indicaciones de las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) en pacientes con trombocitopenia asociada a SAF y con SAF catastrófico, y se comenta por otro lado la ausencia de efectos beneficiosos que las IGIV han mostrado en el SAF obstétrico.

Finalmente, se señala la experiencia de varios casos de SAF refractario o catastrófico con evolución favorable después de un trasplante autólogo de stem cells.

## Comentarios

Interesante revisión en donde la principal dificultad para que muchos de estos fármacos puedan ser incorporados a práctica clínica asistencial es precisamente uno de los "key points" que señalan los autores, es decir, la realización de ensayos clínicos prospectivos multicéntricos bien diseñados.

## INFLUENCIA DE LOS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO Y/O EL SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO EN LOS PACIENTES CON LES, MÁS ALLÁ DE LAS MANIFESTACIONES TROMBÓTICAS

Deák M, Bocskai M, Burcsár S et al. *Lupus*. 2014, 0:1-6. doi: 10.1177/0961203314531839.

Se estudiaron 224 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) de los que 105 tenían anticuerpos antifosfolípidos (AAF) y 52 criterios de síndrome antifosfolípido (SAF). El objetivo del estudio fue conocer el impacto de la presencia de AAF o de un SAF establecido sobre la afectación orgánica y la intensidad del tratamiento en los pacientes con LES. La edad media fue de 49 años (20-92), con una evolución o tiempo medio de seguimiento de la enfermedad de 13 años (0-49).

Se observó que en los sujetos con LES y AAF era significativamente más frecuente la presencia de anemia inmuno-hemolítica, la trombocitopenia y la endocarditis. Por otro lado, en los pacientes con SAF, excluido en el análisis el ictus, se observó una mayor proporción de pacientes que desarrollaron miocarditis, pleuritis, nefritis, afectación pulmonar intersticial y síndrome orgánico cerebral. En consecuencia, este subgrupo de pacientes de LES asociado a SAF requirió el empleo más frecuente de tratamiento esteroideo e inmunosupresor.

### Comentarios

En los pacientes con LES que presentan AAF, y en particular que asocian un SAF, puede ser difícil conocer cuál es la contribución de cada entidad por separado en la evolución clínica del paciente o en la necesidad e intensidad del tratamiento. Aunque no es posible definir en un paciente particular cuál puede ser el impacto de cada enfermedad en órganos concretos, lo que se desprende de este estudio es que el síndrome antifosfolípido ejerce un efecto negativo sobre la afectación orgánica de los pacientes con LES, de modo que la asocia-

ción de ambas entidades confiere un riesgo de presentar un mayor número de manifestaciones clínicas, que conlleva la necesidad de un tratamiento más intensivo. Por extensión, aunque algunas de estas manifestaciones podrían estar mediadas por un mecanismo trombótico (por ejemplo, lesiones de microangiopatía trombótica por SAF asociadas a una nefritis lúpica), también fue más frecuente la presencia de sintomatología no trombótica (miocarditis, pleuritis y otras), lo que incide en el carácter de enfermedad sistémica autoinmune del síndrome antifosfolípido.

## MORBILIDAD Y MORTALIDAD DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO A LARGO PLAZO

Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ et al. *Ann Rheum Dis*. 2014. 0:1-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204838.

El objetivo de este trabajo fue conocer las principales causas de morbilidad y mortalidad en un estudio que se inició en 1990 y que incluyó 1000 pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF, 53 % primarios y 36 % asociado a LES) de 13 países europeos para su seguimiento a 10 años. En el análisis de los resultados se consideraron dos períodos, primeros y últimos 5 años, y el global de 10 años de seguimiento.

Se observaron manifestaciones trombóticas en un 15 % de pacientes, sin diferencias significativas entre períodos, siendo las más frecuentes el ictus, AIT, TVP y TEP. De 188 embarazos en 127 mujeres (15 %), un 73 % tuvieron uno o más recién nacidos vivos. Las complicaciones obstétricas más frecuentes fueron las pérdidas embrionarias precoces, el retraso intrauterino del crecimiento, y de modo particular (48 %) la prematuridad. Se incluyeron 9 pacientes con SAF catastrófico, con una mortalidad del 55 %. Hubo 135 pacientes (23 %) que en el momento del análisis no estaban recibiendo tratamiento antitrombótico (lo habían suspendido en el seguimiento), y en más del 90 % de los casos no existió recidiva trombótica.

La mortalidad fue del 9 %, siendo las causas más frecuentes la trombosis (36%) y las infecciones (27%). La probabilidad estimada de supervivencia a 10 años fue del 90%. Se observó un cambio de tendencia en las causas entre ambos períodos, de modo que en los primeros 5 años de seguimiento el exitus fue debido a IAM, SAF catastrófico y TEP, y en el segundo período a neoplasias, insuficiencia renal crónica e infecciones. Los autores no encontraron parámetros clínicos o analíticos con valor pronóstico sobre la mortalidad.

### Comentarios

Se trata de un estudio observacional y descriptivo de gran interés, en el que, como señalan sus autores, la principal debilidad reside en la pérdida de un 42 % de pacientes a lo largo del seguimiento. Algunos hechos son de particular interés. Por ejemplo, el elevado porcentaje de pacientes que habían abandonado el tratamiento antitrombótico, que en opinión de sus autores refleja el "mundo real", en el que el médico aconseja discontinuar el tratamiento anticoagulante después de largos períodos asintomáticos. La baja frecuencia de recidiva trombótica en estos pacientes sugiere que, al menos en pacientes seleccionados y según se ha sugerido en otros estudios y en la conferencia de consenso de Galveston (tiempo prolongado sin eventos trombóticos, negativización persistente de AAF), pueda indicarse la suspensión del tratamiento antitrombótico. Por último, aunque en la discusión no se profundiza sobre las causas de mortalidad, es destacable el hallazgo del cambio de las causas de mortalidad, de modo que inicialmente esta era debida a las manifestaciones trombóticas propias del SAF y en los últimos 5 años se a complicaciones infecciosas, neoplasias e insuficiencia renal, lo que podría sugerir, por un lado, una progresiva mejor indicación del tratamiento antitrombótico y de soporte de los pacientes, y por otro lado, el desarrollo de complicaciones crónicas por una mayor esperanza de vida, y de efectos indeseables derivados del uso de inmunosupresores a largo plazo.

# VASCULITIS



José Luis Callejas Rubio  
Manuela Moreno Higuera

Unidad de Enfermedades Autoinmunes  
Sistémicas. Hospital San Cecilio. Granada

## RITUXIMAB SEMESTRAL PARA FORMAS RECIDIVANTES DE GRANULOMATOSIS CON POLIANGÍITIS, TANTO EN SU VARIANTE GRANULOMATOSA COMO EN LA VASCULÍTICA

Calich AL, Puéchal X, Pugnet G, et al. J Autoimmun 2014;50:135-41.

Hasta el 50 % de los pacientes con granulomatosis con poliangiítis (GPA) pueden tener recurrencias y más del 40 % pueden desarrollar complicaciones asociadas al tratamiento. El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con rituximab (RTX) en la remisión y mantenimiento, y en el mantenimiento a largo plazo en una cohorte de pacientes con GPA. Se incluyeron un total de 66 pacientes con criterios de la ACR para GPA, 90,9 % con positividad ANCA. La mayoría de los pacientes (71,2 %) recibieron el RTX por enfermedad recidivante y el 24 % por enfermedad refractaria/crónica; sólo un 4,6 % lo recibieron como primer tratamiento. El 52 % presentaba lesiones granulomatosas con o sin signos de vasculitis y el 48 % sólo signos de vasculitis sin lesiones granulomatosas. La pauta utilizada de RTX fue de 375 mg/m<sup>2</sup>/semana por 4 semanas (en 92,4 % de los pacientes), o dosis de 1 g separadas dos semanas (7,6 %); posteriormente se administró RTX a razón de 500 mg/semestral durante 18 meses. En el 24,2 % de los casos se mantuvo el tratamiento inmunosupresor que estaba realizando. La actividad de la vasculitis se determinó por BVAS y el daño crónico por VDI. Se definió una remisión completa (RC) como un BVAS de 0 con una dosis inferior a 10 mg/día de prednisona, respuesta (R) como una disminución del BVAS del 50% con ausencia de nuevos signos de vasculitis, refractariedad (RF) como ausencia de cambios o

incremento en la actividad o ausencia de respuesta, y recidiva como la recurrencia, empeoramiento o aparición de al menos un ítem del BVAS atribuible a actividad después de haber entrado en remisión. Para las lesiones granulomatosas se utilizaron como criterios de respuesta los criterios EULAR, considerándose el incremento, la estabilidad o un descenso inferior al 50 % de las lesiones como indicador de enfermedad refractaria. Entre los resultados destacar que a los 6 meses el 37,9 % de los pacientes estaban en RC, el 40,9 % en R y el 21,12 % en RF; a los 12 meses, hubo un 14 % de RF. La supervivencia media libre de recidiva fue del 48,5 % a los 5 años. No se observó asociación entre la positividad de ANCA y la R ni entre la presencia de lesiones granulomatosas y la R, salvo la estenosis subglótica, que en el análisis multivariante fue un factor independiente asociado con riesgo en el fallo de tratamiento con una OR de 31,1. Se recogen un total de 28 efectos adversos graves: 13,6 % de infecciones graves, 2 casos de cáncer (cervical y vesícula), una neutropenia tardía grado IV, un tromboembolismo pulmonar y una reacción a la infusión. Los autores concluyen que RTX es efectivo para inducir la remisión en pacientes con GPA y que el tratamiento de mantenimiento semestral con dosis bajas es útil y se asocia con bajo riesgo de recidivas.

### Comentarios

En nuestra opinión lo más interesante del artículo es, por un lado, la inclusión de un porcentaje elevado de casos refractarios a diferentes tratamientos, y por otro, la inclusión de pacientes con formas tanto granulomatosas como no granulomatosas. Pensamos que la administración cautelosa de RTX semestral es una magnífica alternativa en este grupo de pacientes.

## PET/TC EN PACIENTES CON VASCULITIS ASOCIADA A ANCA, ¿QUÉ NOS APORTA?

Soussan M, Abisror N, Abad S, et al. Autoimmunity Rev 2014;13:125-31.

Los hallazgos de FDG-PET/TC (18-F fluorodesoxiglucosa Positron Emisión Tomography con Tomografía Computarizada) podrían correlacionarse con la actividad en las vasculitis asociada a ANCA (VAA): granulomatosis con poliangiítis (GPA), granulomatosis eosinofílica con poliangiítis (GPEA) y poliangiítis microscópica (PAM), basándose en la captación de FDG por los infiltrados inflamatorios que caracterizan las lesiones agudas. Estudio retrospectivo cuyos objetivos son: a) describir y correlacionar los datos clínicos, biológicos y radiológicos de actividad en 16 pacientes con VAA (10 GPA, 4 PAM, 2 GPEA) sometidos a 21 FDG-PET/TC (14 al inicio y 7 en seguimiento) entre 2009-2013; b) comparar pacientes con GPA con otras VAA; c) evaluación durante el seguimiento y d) revisión de la literatura. No hubo diferencia entre las características generales de los pacientes GPA con respecto a otras VAA, si bien los primeros tenían más afectación nasosinusal. Al inicio, PET/TC fue positivo (+) en 11/14 (79 %) pacientes antes del tratamiento con una mediana SUVmax de 4,4 (2,4-6,5). PET/TC fue (+) en todos los pacientes con GPA y en 50 % (3/6) con otra VAA ( $p = 0,05$ ). La captación de FDG tendió a ser mayor en pacientes con GPA frente a PAM/GPEA (SUVmax mediana: 5 frente a 2,5,  $p = 0,08$ ) y la afectación de órganos fue concordante con la captación de FDG, en particular en pacientes GPA, con un mayor número de sitios y una mediana de 2 (1,75-2,25) frente a 0,5 (0-1) con  $p = 0,006$ . Se identificó con precisión la afectación

renal, cardiovascular, pulmonar y nasosinusal, excepto en un paciente con glomerulonefritis con PAM. La afectación cutánea, articular, ocular y del sistema nervioso periférico no fue detectada, y tampoco ningún sitio oculto de captación previamente definido en el cribado de afectación orgánica, excepto en dos glándulas salivales, sin correlación clínica. No hubo correlación significativa entre SUVmax y cualquiera de los parámetros de actividad de la enfermedad (BVAS, DEI, FFS, PCR y títulos ANCA), en todos los pacientes y por tipo de VAA. Durante el seguimiento, PET fue (+) en 3/7 pacientes con actividad persistente y negativo en pacientes en remisión. En los datos agrupados, incluyendo este estudio y los datos de la literatura de pacientes GPA (n = 31), con ANCA (+) en 19/31 y una puntuación BVAS >1 en todos: antes del tratamiento se realizaron 24/31 PET/TC, siendo (+) en 28/31 (90 %) con una mediana SUVmax de 9 (1-12), estando los tres pacientes con PET negativa bajo tratamiento específico. SUVmax se asoció con BVAS (r = 0,49, p = 0,03) y tenía tendencia a asociarse con los niveles de PCR (r = 0,41 p = 0,07), pero no con los de ANCA. Los autores concluyen que FDG-PET/TC identifica con precisión la afectación de órganos en pacientes GPA, a excepción de piel, ojos y sistema nervioso, sin que aporte otro beneficio adicional

### Comentarios

Este estudio demuestra que hay captación de FDG en todos los pacientes GPA con enfermedad activa y que los hallazgos de la PET se correlacionan con el deterioro normal del órgano, aportando poco beneficio a las pruebas de imagen convencionales. No obstante, podría ser interesante en el estudio diagnóstico de GPA, pacientes con dificultad para evaluar la actividad de la enfermedad o en recaídas. Si bien el número de pacientes es escaso, su uso para otras VAA no GPA es muy limitado, ya que la afectación de órganos en estos pacientes no presentan captación de FDG y debería ser evaluada en otros estudios.

## EL PET CAPTA EN LA ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES CONFIRMADA HISTOLÓGICAMENTE,...

Y ¿?

Prieto-González S, Depetris M, García-Martínez A, et al. Ann Rheum Dis 2014, Marzo.

En los últimos años se ha demostrado por las pruebas de imagen (angio-TC, angio RM, PET) una alta prevalencia (30-74 %) de afectación extracraneal en la arteritis de células gigantes (ACG). El principal problema que tiene el PET en este grupo de pacientes es distinguir la captación patológica de una arterioesclerosis o del aumento de captación relacionado con la edad. El objetivo de este estudio es medir la captación del PET en diferentes territorios vasculares en una cohorte de pacientes con ACG y en un grupo control, realizar una curva ROC y calcular el ABC para determinar la sensibilidad (S) y especificidad (E) de la captación del PET para detectar inflamación. Como objetivo secundario analiza la correlación entre captación del PET y los marcadores inflamatorios. Se comparan 32 pacientes diagnosticados por biopsia de ACG con 20 controles con la misma edad y factores de riesgo cardiovascular a los que se realiza PET antes de llevar tres días de tratamiento con corticoides. Se estudian 4 segmentos aórticos (aorta ascendente, arco aórtico, aorta descendente y aorta abdominal) así como sus ramas principales (carótida, subclavia, axilar, ilíaca y femoral). Se calcula el mSUV (maximal Standardised Uptake Value) por la actividad medida corregida para la dosis administrada y el peso. Entre los resultados destacar que el mSUV fue significativamente mayor en todos los territorios estudiados en los pacientes con ACG que en los controles. El mSUV medio fue de 0,83. Un punto de corte de mSUV de 1,89 tuvo una S de 80% y una E de 79% para distinguir lesiones inflamatorias. Los pacientes con síntomas craneales presentaron un mSUV significativamente mayor que los pacientes que no los presentaron. Se observó una correlación estadísticamente significativa entre el mSUV y los reactantes de fase aguda y la IL-16. Los autores

concluyen que la captación del PET en los grandes vasos tiene una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de ACG.

### Comentarios

De igual forma que en el otro artículo de este número de Cuadernos de Autoinmunidad creíamos que el PET aporta muy poco en los pacientes con vasculitis asociadas a ANCA, pensamos que en la vasculitis de grandes vasos como el Takayasu y la ACG el PET es una prueba fundamental. En este artículo se incluyen pacientes diagnosticados mediante biopsia y se observa que la afectación vascular va más allá de la simple afectación de la arteria temporal. Sin embargo, nos quedamos con ganas de saber más: ¿qué pasa con estos pacientes?, ¿responden peor al tratamiento?, ¿tienen peor pronóstico?, ¿recidivan más?, ¿y si la biopsia es negativa?. Todas estas preguntas fundamentales desde el punto de vista clínico tendrán que ser respondidas en próximos estudios para valorar la verdadera utilidad clínica del PET en la ACG.

## PLASMAFÉRESIS EN PACIENTES CON VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA: "SI LA COSA NO VA BIEN... UN OPCIÓN TERAPÉUTICA"

De Joode AA, Sanders JS, Smid MW, et al. J Clin Apheresis 2014.

La evidencia para el uso de la plasmáfesis (PF) en las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) es limitada. Las recomendaciones actuales son su uso en caso de enfermedad renal grave con creatinina mayor de 5,66 mg/dl, dependencia de diálisis y hemorragia pulmonar o enfermedad refractaria a tratamiento convencional. Los autores presentan los resultados de la asociación de PF de rescate al tratamiento con ciclofosfamida (2 mg/kg/día vía oral) y prednisona (1 mg/kg/día) en 26 pacientes con VAA que tuvieron una respuesta insatisfactoria (3 por empeoramiento de los síntomas respiratorios, 1 por lesiones

necróticas distales y los 22 restantes por deterioro de la función renal, 6 de ellos con necesidad de diálisis). Comparan en proporción 2:1 los resultados con pacientes en los que no hubo que asociar PF. Se realizaron 9 sesiones de PF a días alternos, con un volumen de 45 ml/kg/día con reposición con albúmina al 5 %, salvo en los pacientes con complicaciones hemorrágicas o planificación de procedimientos invasivos en los que se repuso con plasma fresco congelado. El tiempo medio para el inicio de la PF fue 18 días tras un descenso del aclaramiento de creatinina de 44 ml/min a 26,4 ml/min. Después de la PF el filtrado mejoró a 43,3 ml/min a los 6 meses y 48,4 ml/min al año. Durante el seguimiento el filtrado no disminu-

yó con 60 y 54 ml/min respectivamente a los 5 y 10 años, comparable con la del grupo control. De los 6 pacientes que requirieron diálisis, 5 no la necesitaron a los 3 meses de la PF. Dos pacientes fallecieron a los 4 meses debido a sepsis de origen respiratorio por *Pneumocystis* y aspergilosis. Durante el seguimiento a largo plazo, 6 (23 %) pacientes del grupo de PF fallecieron y 21 (42 %) en los controles ( $p$ : no significativa), con una supervivencia en el grupo de PF de 92%, 80% y 72% a 1, a 5 y a 10 años respectivamente, no observándose un incremento en el riesgo de muerte de causa infecciosa. Los ANCA se negativizaron de forma estadísticamente significativa más en el grupo de las PF a los 3 y 6 meses, si bien a partir

de entonces la mitad de los pacientes en ambos grupos tenían ANCA positivos. Sin embargo, y a pesar de ello, el porcentaje de recidivas fue mayor en grupo con PF (59% vs. 40%). Los autores concluyen que la asociación de PF al tratamiento convencional en los pacientes que se deterioran clínicamente es beneficioso respecto a la función renal, si bien el aumento de recidivas no tiene clara justificación.

### Comentarios

A pesar de las múltiples limitaciones del estudio, a nosotros nos gusta porque se acerca mucho a lo que “nos pide el cuerpo” hacer en la práctica clínica diaria cuando con el tratamiento de inducción el paciente no va bien y el riñón sigue deteriorándose.

# ARTRITIS REUMATOIDE



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

## SEGURIDAD DE FAMES SINTÉTICOS Y BIOLÓGICOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA BASADA EN ACTUALIZACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES EULAR PARA EL MANEJO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. *Ann RheumDis*. 2014 Mar;73(3):529-35.

Existen muchos estudios clínicos aleatorizados que analizan datos de seguridad a corto plazo en FAMES. Un avance importante en el manejo de la AR ha sido la creación de Registros para la evaluación a largo plazo de la seguridad y efectividad de ambos tipos de grupos farmacológicos: FAMESs (sintéticos) y FAMESb (bio-

lógicos). En este tipo de estudios se incluyen grupos no seleccionados de pacientes tratados según práctica habitual y seguimiento independiente a tratamiento continuado con determinado fármaco. Para algunos fármacos nuevos, como tofacitinib, sólo hay un estudio para evaluar la seguridad. El objetivo de este estudio es analizar mediante revisión sistemática de la literatura los datos actuales de seguridad con ambos grupos de FAMES en pacientes con AR y según recomendaciones EULAR. Se realizaron dos tipos de búsqueda, una para seguridad de biológicos y la otra para FAMESs, sobre un total de 49 estudios observacionales que incluían registros y cumplían criterios de elegibilidad para el estudio. Más de 16.000 artículos fueron revisados previamente para ambos brazos de FAMES, y en todos

ellos se definió un comparador con población general o con diferentes combinaciones de terapias. Destacó un mayor riesgo de infecciones graves en el grupo de FAMES biológicos (HR ajustado 1.1-1.8), un mayor riesgo de tuberculosis e infección por herpes zoster. Los pacientes tratados con anti-TNF no mostraron un mayor riesgo de neoplasias en general, linfoma y cáncer de piel no melanoma, aunque sí que se confirma un ligero aumento de riesgo para melanoma (HR: 1.5).

### Comentarios

Los autores de este trabajo hacen un análisis crítico de la ausencia de estudios observacionales de seguridad en fármacos biológicos no anti-TNF, aunque por algunos datos de registros se infiere un perfil de seguridad

extrapolable a los anti-TNF. Se vuelve a remarcar el valor de los registros como herramienta de gran utilidad para dar información de datos de seguridad a largo plazo. Sin embargo, quedan algunos interrogantes que parecen suscitar un interés creciente y será objeto de futuros estudios. Por ejemplo, ¿cuál es el riesgo real de los biológicos en pacientes con neoplasia previa? ¿es mejor empezar con rituximab en este grupo de pacientes?, ¿es seguro iniciar un biológico con diferente mecanismo de acción en caso de cáncer durante o después de un FAME biológico?. Todos estos interrogantes tendrán respuesta en próximos estudios que se hacen más que necesarios en nuestra práctica clínica

## DETERMINANTES DE MORTALIDAD EN MUJERES POSMENO-PÁUSICAS CON ARTRITIS REUMATOIDE

Kuller LH, Mackey RH, Walitt BT, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Mar;66(3):497-507

Los pacientes con AR tienen un acortamiento de la esperanza de vida, con una tasa de mortalidad 1.5 veces mayor que la población general. Este exceso de mortalidad se atribuye a enfermedad cardiovascular y es mayor en cohortes prevalentes dado que este riesgo aumenta con la duración y gravedad de la enfermedad. Las causas específicas no están bien definidas pero entre las posibles explicaciones destacan la inflamación persistente, títulos de anti CCP y FR, altos niveles de citoquinas específicas y alteraciones de linfocitos T. La mortalidad es mayor en hombres con AR que en mujeres y también en entre sujetos de mayor edad. Muchos estudios han demostrado que la mortalidad ha descendido en el tiempo, posiblemente como resultado de un descenso en la gravedad de la enfermedad y la introducción precoz de terapias más efectivas como los fármacos biológicos. El estudio que se comenta procede de un proyecto denominado WHI (Iniciativa para la salud de la mujer), se recogen datos clínicos, biomarcadores serológicos (anti CCP) y uso de FAMEs de

9.988 mujeres con AR y se calcula la mortalidad total en 10 años de seguimiento. La media de edad era de 62.8 años, 24.5% eran población afro-americana, 10% hispana, la prevalencia de anti CCP positivo fue de 8.1% (n=812) y 217 tenían anti CCP negativo, durante el seguimiento a 10 años hubo 13 % de muertes (n=1.325). La mortalidad ajustada por edad fue 2 veces mayor para pacientes anti CCP positivo con 20.2 muertes/1000 personas-año, comparado con 11.4 muertes/1000 personas-año entre anti CCP negativo que nunca habían recibido FAMEs. Entre las causas de muerte destacaron la enfermedad cardiovascular y neoplasias. El incremento de riesgo entre mujeres con AR anti CCP positivo no estaba asociado a otras variables como edad, FR positivo, ANA positivo o uso de FAMEs. En conclusión, la positividad de anti CCP está asociada con un exceso de mortalidad sostenida entre mujeres posmenopáusicas según el proyecto WHI.

### Comentarios

El interés de este trabajo radica en el tamaño de la población analizada, siendo el primer estudio longitudinal que evalúa títulos de anti CCP, FR, factores de riesgo y mortalidad. A destacar la importancia de anti CCP y su asociación con un incremento de riesgo de 2-2.5 veces de mortalidad total según modelos multivariantes, siendo este resultado independiente del uso de FAMEs, incluido metotrexato. Como limitación importante, comentar que no es un estudio aleatorio de base poblacional y se necesitan más estudios para analizar algunos resultados que pueden variar según la metodología empleada.

## ESTUDIOS DE DISCONTINUACIÓN CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Yoshida K, Sung YK, Kavanaugh A, et al. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar;73(3):595-9.

Desde que se empezaron a utilizar estrategias terapéuticas con biológicos la remisión o actividad baja de la enfermedad se han convertido en

objetivos alcanzables y realistas en la mayoría de los pacientes. Llegado este punto, no está bien definido si el tratamiento debe continuar por tiempo indefinido o se debe interrumpir. Muchos estudios han evaluado esta segunda opción, sin embargo existen dificultades metodológicas para comparar resultados debido a la diseños heterogéneos que no reflejan la práctica habitual. En este trabajo se analizan 403 estudios en PubMed desde 1998 a 2013, y se extrajeron datos en función del diseño y la definición de interrupción de tratamiento. Se exploran 3 tipos de estudios: ensayos clínicos aleatorizados, estudios de extensión a largo plazo de ensayos clínicos y estudios prospectivos. El más importante de todos (PRESERVE) contaba con 196 pacientes en el brazo de interrupción de tratamiento. Se determinó la causa del fallo a tratamiento o motivo de discontinuación, medida por índice de actividad, progresión radiográfica y modificación de terapia no biológica. Entre los trabajos más destacables figura también el estudio PRESERVE con etanercept, 8 meses de tratamiento y un 42.6% de pacientes sin fracaso tras retirada, el OPTIMA con 102 pacientes en tratamiento con adalimumab, media tratamiento de 6.5 meses y 43% sin fracaso tras discontinuación. , entre los estudios de extensión especial atención requiere el BeSt, 104 pacientes con infliximab, 11 meses de tratamiento y buena respuesta en 80% de casos sin tratamiento. En general, llama la atención la heterogeneidad de los estudios, tanto en el tiempo de valoración, como en el número de pacientes observados y la medición del daño radiográfico no documentada en todos los trabajos seleccionados. Y en casi todos ellos se consigue una proporción variable de pacientes sin reactivación de la enfermedad libre de fármaco, sólo un estudio prospectivo, con pequeño tamaño muestral (n=12) tratados con infliximab durante 67.2 meses no consiguieron suspender tratamiento.

### Comentarios

Una vez más, la colección de datos de estudios tan heterogéneos hace necesario un diseño metodológico más

preciso y dirigido a objetivos concretos que puedan facilitar la interpretación apropiada de los resultados. Es fundamental el uso de unos criterios de inclusión más estandarizados y la definición de pacientes “libre de fa-

llo” tras suspensión de tratamiento. Sería muy útil comparar la eficacia en ambos brazos: discontinuación y continuación de tratamiento, en la medida que los criterios aplicados en la cohortes puedan ser genera-

lizados. También comentar que los estudios de práctica clínica procedentes de registros podrían aportar una información importante y sería deseable su realización en un corto plazo de tiempo.

# 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.

## ES POSIBLE IDENTIFICAR PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN CON MAYOR RIESGO DE TENER PEOR PRONÓSTICO

Baldini C, Pep P, Quartuccio L et al. *Rheumatology* 2014; 53: 839-844.

Clásicamente se han identificado una serie de factores clínicos y serológicos relacionados con un peor pronóstico de la enfermedad en los pacientes con síndrome de Sjögren (SS).

Los autores de este artículo analizan un total de 1115 pacientes (1067 mujeres) con SS con el objetivo de profundizar en la identificación de este subgrupo de pacientes que, además, en algún momento podrían beneficiarse de tratamientos inmunosupresores más potentes, como los biológicos. Entre las variables analizadas hay características demográficas, clínicas, analíticas y serológicas. El 15 % de los pacientes analizados presentaron manifestaciones extraglandulares graves que requirieron tratamiento inmunosupresor: artritis activa, neuropatía axonal sensitivo-motora, leucopenia o linfopenia graves, vasculitis cutánea grave, acidosis tubular renal con

o sin fallo renal asociado, glomerulonefritis mesangial o mesangioproliferativa crónica, vasculitis cerebral o mielitis transversa. Un 4,5 % de los pacientes presentaron linfoma no Hodgkin (LNH). Los pacientes que presentaron estas manifestaciones extraglandulares graves eran más jóvenes que el resto de la cohorte y tenían más tiempo de evolución de la enfermedad. Encontraron que los pacientes con vasculitis cutánea grave, afectación renal, neurológica o hematológica presentaban con más frecuencia bajos niveles de complemento sérico, FR elevado, hipergammaglobulinemia y crioglobulinas positivas. Los pacientes con anti-Ro/SSA tenían más frecuencia de leucopenia que los pacientes negativos. Los enfermos con anti-La/SSB tenían más pericarditis que el resto.

En función de los hallazgos comentados, los autores pudieron identificar 3 subgrupos de pacientes con diferentes pronóstico según los factores que reunieran: favorable (ningún factor serológico), intermedio (1 factor serológico) y pobre (al menos 2 factores serológicos), de modo que los pacientes que presentaban al menos 2 factores tenían más incidencia de eventos extraglandulares graves, incluido LNH

## Comentarios

Este trabajo destaca la necesidad de individualizar el tratamiento de los enfermos de patología autoinmune en general y en concreto de los pacientes con SS. Este aspecto debería ser un objetivo de nuestra práctica clínica, no hay dos enfermos iguales. Es una actitud que permitiría identificar a los pacientes que requieren un seguimiento más estrecho, utilizar bien los recursos de que disponemos, evitar molestias a los pacientes, potenciales efectos adversos y gastos económicos innecesarios.

## INFECCIÓN Y AUTOINMUNIDAD EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN: ESTUDIO CLÍNICO Y REVISIÓN

Kivity S, Arango MT, Ehrenfeld M et al. *J Autoimmun.* 2014; 51: 17-22.

Este estudio transversal llevado a cabo en 82 pacientes con síndrome de Sjögren (SS) (mayoritariamente mujeres y con una edad media de 40 años) y 139 controles, se propone evaluar la influencia de los factores genéticos y ambientales en la patogenia y la expresividad clínica de esta enfermedad. Para ello, en todos los participantes se recogió edad y

sexo, se realizó un hemograma y se determinaron autoanticuerpos (ANA, anti-DNA, Sm, ribosomal, RNP, Ro, La, centrómero, Scl-70, Jo-1, ANCA, anti-membrana basal, ASCA, anti-celiaquía y antifosfolipídicos) y serología frente a virus de Epstein-Barr (VEB), toxoplasma gondii, citomegalovirus, rubeola y treponema pallidum. Además, específicamente, en los pacientes con SS se investigó la edad de comienzo y la duración de la enfermedad y, en 35 de ellos, también se realizó estudio de polimorfismos de los genes TAP1 y TAP2 y determinación de citoquinas (IL-4, IL-10, IL-12, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ ).

Los resultados evidenciaron en los pacientes con SS una mayor prevalencia de serología positiva para el VEB (26 % vs. 8 %; OR 4, 95 % IC: 1,82-8,83,  $p = 0.001$ ), de anticuerpos anti-gliadina (14.6 % vs. 1.4 %; OR 11.8, 95 % IC: 2,57-54,31,  $p < 0.001$ ), de anticuerpos antitransglutaminasa (6,7 % vs. 1,6 %; OR 8,9, IC: 1,02-78,09,  $p = 0.027$ ), de ANA (83 % vs. 46 %; OR 5,7; IC: 2,97-11,21,  $p = 0.001$ ), anti-Ro (62 % vs. 2 %; OR 75,1; IC: 22,01-256,5,  $p = 0.001$ ), anti-La (38 % vs. 2 %; OR 27,7, IC: 8,13-94,77,  $p = 0.001$ ) y anti-RNP (11 % vs. 3%; OR 4,1, IC: 1,25-14,08,  $p = 0,018$ ). Por otra parte, se observó una asociación positiva entre la serología del VEB y la presencia de anticuerpos anti-Ro y la serología del CMV y la presencia de anticuerpos anti-SmRNP. Desde un punto de vista clínico, los pacientes sin anti-Ro o cuyos síntomas de presentación eran la urticaria o la vasculitis, parecían tener una edad de presentación del SS más tardía (44 +/- 15), mientras que los pacientes con síndrome de Raynaud presentaron valores más altos de anti-Ro y factor reumatoide, pero más bajos de IL-4. Otras correlaciones clínico-analíticas o clínico-genéticas de interés fueron: la existencia de vasculitis se encontró asociada a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos, ASCA y mutaciones del TAP2 mientras que la artritis se asoció a mutaciones del gen TAP1; la presencia de manifestaciones extraglandulares se correlacionó con la presencia de anticuerpos anti-RNP mientras que las manifestaciones neurológicas lo hicieron con los ASCA y mutaciones del gen TAP1.

## Comentarios

En 1978 se publica el primer trabajo en el que se describe que los pacientes con SS 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 SS. Este es el primer metaanálisis que investiga la presencia tanto de neoplasias en

general como de tumores distintos al LNH en los pacientes con SS. Como conclusiones de interés puede extraerse que se confirma que los pacientes con SS 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 SS, tiempo de evolución o la necesidad de ingreso hospitalario por SS) 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.

# EMBARAZO EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Mª Ángeles Aguirre Zamorano

Servicio de Reumatología. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

## EMBARAZO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN

De Carolis S, Salvi S, Botta A. Autoimmunity Reviews 2014; 13:103-7.

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune crónica que se presenta principalmente en mujeres a partir de la 4ª década de la vida. La mujeres cada vez tienen embarazos a mayor edad, motivo por el que se están observando un incremento de los embarazos en mujeres con SS. La complicación más grave que puede afectar a los hijos de estas pacientes es el bloqueo cardiaco congénito (BCC) asociado a los anticuerpos anti-Ro/SSa y/o anti-La/SSb. Excluyendo los casos de BCC, existen po-

cos estudios sobre la evolución del embarazo en el SS.

Los autores plantean un estudio casos-controles para clarificar si la enfermedad afecta a la evolución del embarazo. También analizan los embarazos antes y después del diagnóstico del SS.

Se siguieron de forma retrospectiva 34 embarazos de 22 mujeres con SS primario (pSS) entre 2002 y 2012. Además, se analizaron 136 embarazos de mujeres sanas como controles. La edad al parto fue significativamente mayor en las mujeres con pSS (34.8 años) vs. controles (30.2 años;  $P = 0.0005$ ).

Entre los 34 embarazos de las pacientes con SS, 6 (18 %) ocurrieron antes del diagnóstico de SS y 28 (82

%) después. Las mujeres diagnosticadas de SS antes del embarazo, no recibieron drogas citotóxicas antes ni durante el embarazo. Fueron tratadas con corticosteroides el 43 % y con antimaláricos el 46 %, con o sin esteroides. Tomaban AAS a bajas dosis en el 46 %. El 39 % de los pacientes con pSS tenían uno o más anticuerpos antifosfolípido (aPL), pero ninguna cumplía criterios de síndrome antifosfolípido (SAF).

Entre los 34 embarazos de las mujeres con pSS, 10 embarazos (29 %) terminaron en abortos espontáneos ( $\leq 20$  semanas de gestación). No hubo casos de pérdidas fetales. Solo se produjo un aborto voluntario. El porcentaje de recién nacidos vivos fue del 68 %. En 2 embarazos se detectó BCC, fueron tratadas con altas dosis de betametasona y se le implantaron marcapasos a las dos recién nacidos, uno de ellos murió en el primer día de vida. No hubo diferencias significativas en la evolución del embarazo entre las mujeres con diagnóstico de pSS antes o después del embarazo. Tampoco hubo diferencias en la evolución gestacional entre las mujeres con o sin aPL.

Los resultados indican que las mujeres con pSS experimentan más complicaciones gestacionales que las controles, en particular, mayor incidencia de abortos. Esto puede explicarse por una mayor edad de las pacientes. La tasa de prematuridad, los neonatos con bajo peso al nacimiento y las cesáreas fueron más frecuentes en pacientes que en controles. No hubo diferencias significativas en la frecuencia de crecimiento intrauterino retardado (CIR), probablemente debido al pequeño número de casos. Además, el peso neonatal y el percentil del peso al nacimiento fue significativamente menor en los niños de las pacientes frente a controles. Este hallazgo tiene una especial relevancia porque el percentil de peso al nacimiento es una medida directa del crecimiento fetal y se relaciona con CIR. Esto podría deberse a insuficiencia placentaria relacionada con alteraciones inmunológicas en pacientes con pSS.

Los hallazgos de este estudio sugieren que las alteraciones autoin-

munes presentes antes del diagnóstico de la enfermedad pueden afectar significativamente la evolución del embarazo afectando la desarrollo de la placenta y el crecimiento fetal.

### Comentarios

Se han publicado pocas series sobre la evolución del embarazo en pacientes con SS debido a que la enfermedad se diagnostica habitualmente en mujeres mayores de 40 años. La tendencia actual es que las mujeres

retrasen su primer embarazo por lo que gestaciones en mujeres con SS cada vez van a ser más frecuentes. Parece que, además de la edad, el SS puede tener una importante repercusión en el embarazo e incluso estas alteraciones pueden estar presentes antes del diagnóstico de la enfermedad. Es importante conocer estos datos para realizar un adecuado consejo preconcepcional y plantear un adecuado manejo del embarazo en estas pacientes.

# ESCLERODERMIA



Norberto Ortego Centeno  
Raquel Ríos Fernández

Unidad de Enfermedades  
Autoinmunes Sistémicas.  
Hospital San Cecilio. Granada

## ¿ES REALMENTE LO MISMO LA FORMA LIMITADA DE ESCLERODÉRMICA QUE LA FORME SINE?

C.P. Simeón-Aznar<sup>1</sup>, C. Tolosa-Vilella<sup>2</sup>, L. Gabarró-Juliá, et al. Clin Exp Rheumatol. 2014 Apr 28.

Los autores de este artículo se plantearon como objetivo analizar si la variante limitada de esclerodermia (ESI) y la denominada esclerodermia sine escleroderma (ESsine), es decir, aquella variante en la que los enfermos presentan manifestaciones orgánicas propias de la enfermedad pero sin afectación cutánea significativa, difieren en cuanto a demografía y manifestaciones clínicas, serológicas. Para ello compararon 45 pacientes con la variante ESsine con 186 con la variante ESI, todos procedentes de la cohorte de pacientes afectos de ES atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Vall d'Hebron, entre 1976 y 2007. Los datos de los pacientes atendidos entre 1976 y 1989 se recogieron de forma retrospectiva. Se consideró primera manifestación de la enfermedad la primera en ser reconocida por el enfermo (habitualmente el Raynaud) y el diagnóstico

de ES se fundamentó en los criterios de LeRoy. La ESsine se consideró cuando no hubo afectación cutánea en ningún momento del seguimiento y se observó alguna de las siguientes manifestaciones: hipomotilidad esofágica distal por manometría o Rx, hipomotilidad intestinal o síndrome de malabsorción, fibrosis pulmonar por radiografía, hipertensión pulmonar si PAPs >40 mmHg o PAPm >25 mmHg por cateterismo, afectación cardiaca por clínica, pruebas de imagen, ECG con arritmia o FE <50 %, y/o crisis renal según los criterios de Traub. Los autores no encontraron diferencias en cuanto a edad, sexo, duración de la enfermedad, tiempo de seguimiento, edad media al inicio de los síntomas, edad media al diagnóstico o en el tiempo transcurrido entre el primer síntoma y el diagnóstico. Tampoco hubo diferencias en el porcentaje de autoanticuerpos encontrado o de los hallazgos capilaroscópicos. Hubo diferencias en la presencia de úlceras en punta de dedos, calcinosis y acrosteolisis, todas ellas menos frecuentes en la ESsine; también fue menos frecuente la prevalencia de síndrome seco y hubo una tenden-

cia a una mayor afectación vascular pulmonar, pero sin diferencia estadística. La supervivencia y mortalidad fueron similares en ambos grupos. A pesar de esta escasa diferencia entre ambos grupos, los autores consideran conveniente mantener la idea de subgrupos distintos fundamentalmente para resaltar la posibilidad de encontrar enfermos con las clásicas manifestaciones viscerales de ES y que, al no tener afectación cutánea, dejaran de ser reconocidos por médicos poco habituados a la atención a pacientes con la enfermedad, con el consiguiente deterioro asistencial.

## Comentarios

Clasificar en subtipos las enfermedades es una manera de acercarnos a su conocimiento, de indagar en sus causas y de intentar averiguar su pronóstico y así poder centrar nuestros esfuerzos para modificarlo cuando sea posible. En el caso de la ES se han sucedido las clasificaciones en las últimas décadas. A comienzos de los 60 se estableció el término ES sine escleroderma para referirse a los enfermos con afectación visceral propia de la enfermedad pero sin afectación cutánea. Estos enfermos pueden pasar desapercibidos perfectamente para médicos no expertos. Aunque las diferencias desde el punto de vista práctico no parecen muy grandes con respecto a los pacientes con ESI, estamos de acuerdo con los autores que mantener la diferenciación entre ambos grupos parece adecuado al ayudar a un mejor conocimiento de la enfermedad.

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A ESCLERODÉRMICA: MALAS NOTICIAS

Melvyn Rubenfire, MD; Mark D. Huffman, MD, Sangeetha Krishnan, MS et al. CHEST 2013; 144(4):1282-1290.

Es conocido que históricamente los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) asociada a esclerodermia (ES), tenían peor pronóstico que los pacientes con HAP idiopática (HAPI). No obstante, con la introduc-

ción de los nuevos tratamientos las cosas parecían haber cambiado. En el trabajo comentado los autores, de la Universidad de Michigan, intentan confirmar esta hipótesis, al tiempo que analizan los factores clínicos y hemodinámicos, relacionados con la supervivencia en pacientes con HAP asociada a ES y sin ella. Para ello desarrollaron un estudio observacional retrospectivo en el que incluyeron a todos los pacientes de la base de datos del hospital incluidos entre abril de 1996 y octubre de 2010. Se consideró "era moderna" a los pacientes incluidos a partir de 2002, momento en el que se inicia el tratamiento con los antagonistas de los receptores de la endotelina y los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa. Se excluyeron a los pacientes con EPI grave, otras posibles causas de hipertensión pulmonar, si no tenían seguimiento o si habían muerto en el hospital y si la Cr era  $>2,5$  mg/dl. Las variables analizadas fueron: T6MM, datos procedentes del cateterismo derecho, tratamiento realizado (que se eligió según la decisión de los pacientes y la disponibilidad del pago de la tercera parte de los fármacos específicos para la HAP). En el análisis estadístico se excluyeron los pacientes que murieron en los 90 días siguientes a la realización del cateterismo. Se incluyeron 88 pacientes con ES y 120 sin ella. Los enfermos con ES tenían mayor edad, caminaban menos en la prueba de 6MM, tenían una PAPm inferior, un gasto cardiaco y un índice cardiaco mayores y unas resistencias menores. No hubo diferencia entre los parámetros hemodinámicos de los pacientes sin EPI o con ella leve-moderada. La mediana de seguimiento fue 47 meses en los pacientes sin ES y 28 meses en los pacientes con ES. Los pacientes con HAPI fueron tratados con más frecuencia con prostaglandinas (71 % vs 44 %,  $p < 0,0001$ ), sin que hubiera diferencias en el porcentaje de administración de monoterapia o terapia oral combinada. La supervivencia de los pacientes sin ES a 5 años fue 87 %, superior al 51 % observado en los pacientes con ES ( $p < 0,001$ ), lo que supuso una mortalidad 5,6 veces mayor.

## Comentarios

Este estudio viene a abundar en el hecho de un peor pronóstico en los pacientes con ES e HAP respecto a los pacientes con HAPI y eso a pesar de que, en general, los parámetros que en la población no ES son indicadores de un mal pronóstico, suelen ser mejores. Es indudable que la afectación sistémica de los pacientes con ES, y las peculiaridades histológicas que ya son más que evidentes hoy en día, deben jugar algún papel en ese peor pronóstico. Los autores del artículo llaman la atención sobre la necesidad de hacer EC específicos en pacientes con ES y no trasladar de forma directa los resultados de los realizados en HAPI. Un aspecto poco aclarado es por qué los pacientes con ES recibieron prostaglandinas con menos frecuencia. Es más que probable que ese hecho también contribuyera a la mayor mortalidad. No obstante, al tratarse del mismo Centro, no debió influir lo que parece sucede en otros medios, en los que los médicos no cardiólogos o neumólogos, tienden a utilizar con menos frecuencia los tratamientos i.v., con los que se seguramente se encuentran menos cómodos.

## RITUXIMAB EN LA AFECTACIÓN CUTÁNEA Y PULMONAR DE LA ESCLERODERMIA. EXPERIENCIA DEL EUSTAR Y UN POQUITO MÁS DE LUZ

Suzana Jordan, Jörg H W Distler, Britta Maurer, et al. ARD Online First, published on January 17, 2014 as 10.1136/annrheumdis-2013-204522.

En los últimos años se han comunicado buenos resultados en pacientes afectados de esclerodermia (ES) tratados con rituximab (RTX) para el control de diferentes manifestaciones, fundamentalmente la afectación cutánea y la fibrosis pulmonar. En este trabajo los autores, en representación del grupo EUSTAR, analizan los resultados obtenidos en los pacientes de su cohorte, mediante un estudio caso-control anidado. Seleccionaron a los pacientes tratados con RTX en

la base de datos EUSTAR y, para cada caso, seleccionaron un control apareado por: magnitud del índice de Rodnan (max  $\pm$  25 %), CVF (max  $\pm$  10 %), duración del seguimiento (max  $\pm$  3 meses), subtipo de ES, duración de la enfermedad y tratamiento inmunosupresor conjunto. El objetivo principal fue el cambio en el índice de Rodnan modificado; los objetivos secundarios el cambio en la CVF y la seguridad. Se realizó un subanálisis en los pacientes con enfermedad grave (índice de Rodnan  $\geq$ 16/51).

Se incluyeron un total de 63 pacientes, 35 con ESd. El 75 % de los pacientes se trataron con el esquema AR, y el 51% recibió tratamiento con otros fármacos (MTX 22,4 %, AZA 10,4 %, Pd  $\geq$ 10 mg/d 8,1 %, fundamentalmente). El análisis caso-control encontró una notable mejoría en el índice de Rodnan, sobre todo en los casos con ESd grave (N = 25) a los 6 meses de seguimiento (5 - 9) (-24  $\pm$  5,2 % vs. -7,7  $\pm$  4,3 %; p = 0,03). En cuanto a la EPI, se evaluaron los pacientes con una CVF <70 % basal; los pacientes tratados con RTX (N=9) estabilizaron la pérdida de CVF frente a los que no lo recibieron que empeoraron (0,4  $\pm$  4,4 % vs -7,7  $\pm$  3,6 %; P = 0,02). El perfil de seguridad fue consistente con el encontrado en otros estudios en pacientes con enfermedades autoinmunes, siendo la fatiga (25 %), las infecciones (21 %), náusea (4 %) y rigidez (6 %), las más frecuentes. En 2 pacientes se observó una reacción tipo enfermedad del suero. No hubo ninguna crisis renal aunque los enfermos se premedicaron con 100 mg de 6MP.

Los autores consideran que su estudio, que observa una mejoría en la fibrosis de órganos distintos, realizado en un escenario de vida real, es un apoyo a la bondad de RTX en la ES, que, por otra parte, tendría unos fundamentos teóricos en la importancia de la actuación de los linfocitos B en la enfermedad.

## Comentarios

En los últimos años se han comunicado buenos resultados en pacientes afectados de esclerodermia (ES) tratados con rituximab (RTX) para el control de diferentes manifestaciones,

fundamentalmente la afectación cutánea y la fibrosis pulmonar. En este trabajo los autores, en representación del grupo EUSTAR, analizan los resultados obtenidos en los pacientes de su cohorte, mediante un estudio caso-control anidado. Seleccionaron a los pacientes tratados con RTX en la base de datos EUSTAR y, para cada caso, seleccionaron un control apareado por: magnitud del índice de Rodnan (max  $\pm$  25 %), CVF (max  $\pm$  10 %), duración del seguimiento (max  $\pm$  3 meses), subtipo de ES, duración de la enfermedad y tratamiento inmunosupresor conjunto. El objetivo principal fue el cambio en el índice de Rodnan modificado; los objetivos secundarios el cambio en la CVF y la seguridad. Se realizó un subanálisis en los pacientes con enfermedad grave (índice de Rodnan  $\geq$ 16/51)

Se incluyeron un total de 63 pacientes, 35 con ESd. El 75 % de los pacientes se trataron con el esquema AR, y el 51% recibió tratamiento con otros fármacos (MTX 22,4 %, AZA 10,4 %, Pd  $\geq$ 10 mg/d 8,1 %, fundamentalmente). El análisis caso-control encontró una notable mejoría en

el índice de Rodnan, sobre todo en los casos con ESd grave (N = 25) a los 6 meses de seguimiento (5 - 9) (-24  $\pm$  5,2 % vs. -7,7  $\pm$  4,3 %; p = 0,03). En cuanto a la EPI, se evaluaron los pacientes con una CVF <70 % basal; los pacientes tratados con RTX (N=9) estabilizaron la pérdida de CVF frente a los que no lo recibieron que empeoraron (0,4  $\pm$  4,4 % vs -7,7  $\pm$  3,6 %; P = 0,02). El perfil de seguridad fue consistente con el encontrado en otros estudios en pacientes con enfermedades autoinmunes, siendo la fatiga (25 %), las infecciones (21 %), náusea (4 %) y rigidez (6 %), las más frecuentes. En 2 pacientes se observó una reacción tipo enfermedad del suero. No hubo ninguna crisis renal aunque los enfermos se premedicaron con 100 mg de 6MP.

Los autores consideran que su estudio, que observa una mejoría en la fibrosis de órganos distintos, realizado en un escenario de vida real, es un apoyo a la bondad de RTX en la ES, que, por otra parte, tendría unos fundamentos teóricos en la importancia de la actuación de los linfocitos B en la enfermedad.

# INMUNOLOGÍA



Francisco Javier Muñoz Vico

Servicio de Inmunología. Hospital Torrecárdenas. Almería

## MÁS EVIDENCIAS SOBRE LA RELACIÓN MICROBIOTA COMENSAL Y PATOLOGÍA AUTOINMUNE

Szymula A, Rosenthal J, Szczerba BM, Bagavant H, FM, Deshmukh US. *Clinical Immunology* 2014; 152: 1-9.

Ro60/SSA es uno de los principales autoantígenos en el Síndrome de Sjögren (SS) y LES. Se ha propuesto un mecanismo de reactividad cruzada con la proteína EBNA-1 del VEB, o proteína 2B de Cocksackie para el inicio de la respuesta anti-Ro60, pero se ha comprobado que es necesaria

una ruptura de la tolerancia a nivel de células T.

En este trabajo se han generado hibridomas T específicos para Ro60 a partir de ratones transgénicos para HLA-DR3 (una de las asociaciones genéticas más fuertes con LES y SS), y se cocultivaron con células presentadoras de antígeno (CPA) cargadas con proteínas o péptidos, midiendo la producción de IL-2 para evaluar su grado de activación. Se utilizaron 52 péptidos que abarcan toda la secuencia de Ro60 para cartografiar los epítomos (zonas de Ro60

que reaccionan con los hibridomas) y se obtuvieron 4 hibridomas que reaccionaban con 3 epítomos: hyb-9 con epítomo Ro60 361-390, hyb-24 e hyb-34 con Ro60221-250 y hyb-26 con Ro60241-260. Para refinar la ubicación de los epítomos, se sintetizaron péptidos sintéticos 15mer solapantes en 14 aminoácidos que cubrían las regiones epitópicas y se emplearon para activar los hibridomas, detectándose así los epítomos core. El core del primer epítomo resultó ser FLLAVDVSASM, el del segundo YLEAVEKVKR / LEAVEKVKRT (diferentes para ambos hibridomas) y el tercero HLIIEHQLVR. A continuación se sintetizaron estos mismos péptidos en los que cada aminoácido fue reemplazado por alanina (o glicina si el residuo nativo es alanina) para detectar posiciones aminoacídicas críticas; si el reemplazamiento de un residuo daba lugar a una reducción en la activación del hibridoma T de más del 50 %, ese residuo se consideraba crítico. De esta manera se detecta-

ron los aminoácidos críticos (en el primer epítomo, se indican mediante subrayado).

Por último se realizó una búsqueda de homología de los epítomos core y aminoácidos críticos, utilizando la herramienta BLAST, y se hallaron varios péptidos similares en secuencia procedentes de microorganismos de la flora oral, intestinal y cutánea, que potencialmente son miméticos de Ro60 en las respuestas inmunes. El péptido p106 de la proteína vWFA (factor von Willebrand A) de *Capnocytophaga ochracea*, microorganismo presente en la flora oral, resultó ser el activador más fuerte, e induce una respuesta en hyb-9 hasta 60 veces más potente que el péptido nativo, medida en producción de IL-2. Esta activación se confirmó utilizando vWFA completa recombinante, y *E. coli* productora de vWFA, en presencia de CPA.

### Comentarios

La proteína Ro60/TROVE2, tiene

un dominio vWFA, que contiene el epítomo reconocido por hyb-9. Este dominio, descrito originalmente en el factor von Willebrand de coagulación, está presente en un gran número de proteínas procariontas y eucariotas. Este trabajo demuestra que el péptido con reactividad cruzada de la proteína vWFA microbiana puede ser procesado y presentado de manera fisiológica por CPA en el contexto de HLA-DR3.

Estos hallazgos sugieren que las respuestas inmunes a la microbiota comensal podrían jugar un papel crítico en el inicio o en el mantenimiento de respuestas autoinmunes a Ro60, debido a la existencia de múltiples epítomos en microorganismos que son miméticos a los presentes en Ro60; esto explicaría que los anti-Ro son los autoanticuerpos más prevalentes en la población normal; la progresión de esta respuesta preclínica a la enfermedad autoinmune dependería entonces de otros genes de susceptibilidad.

# SARCOIDOSIS



Mª Jesús Castillo Palma  
Julio Sánchez Román  
Rocío González León

Medicina Interna. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

## SARCOIDOSIS Y EMBARAZO

Hadid V, Patenaude V, Oddy L, et al. Obstetric and neonatal outcomes in a population-based cohort. *American J of Obstetrics & Gynecology* 2014; 210 (Sup.): S274.

Comentamos este trabajo, presentado previamente como poster, de este grupo de ginecólogos canadienses al 2014 American College of Obstetricians and Gynecologists Annual Clinical Meeting (Chicago, April 26-30).

La justificación de su trabajo es que los datos relativos a embarazadas con sarcoidosis son escasos (series cortas o casos aislados) y muy dispersos. Se plantean establecer cuál es la prevalencia de la sarcoido-

sis en el parto así como la evolución de las madres afectadas y de los recién nacidos.

Utilizando el registro de EEUU sobre coste y utilización de atención médica (2003 a 2010) estudian retrospectivamente una cohorte de 687 casos de sarcoidosis entre 7.094.400 nacimientos en un periodo de 8 años. Mediante análisis de regresión logística calcularon la prevalencia de sarcoidosis (9,6 casos por 100.000 nacimientos) y estiman los riesgos asociados (maternal y neonatal)

En comparación con mujeres de un grupo control, las mujeres con sarcoidosis eran de mayor edad, más frecuentemente (como es lógico, dada

la distribución étnica de este proceso), de origen afroamericano y fumadoras. En ellas, fue más frecuente la preeclampsia (OR 1,62; IC 95% 1,18-2,22), la eclampsia (OR 5,27; IC95% 1.69-16.40), trombosis venosa profunda (OR 4,92; IC 95% 1,58-15,33), embolia pulmonar (OR 6,68; IC 95% 3,99-11.21) y parto prematuro (OR 1,73; IC 95% 1,40-2,15). También se comprobó un riesgo incrementado de necesidad de cesárea y de hemorragias postpartum. No se registró ningún caso de fallecimiento materno.

### Comentarios

La sarcoidosis es un proceso raramente observado en el parto, aunque otros

autores han comunicado una prevalencia mayor, de 20 a 50/100.000 (Bobbak V et al. Sarcoidosis in pregnancy and postpartum period. *Curr Resp Med Rev* 2007;3:79-83) pero hay que tener en cuenta que conlleva un alto riesgo de un curso obstétrico adverso. Aunque la gestación puede cursar favorablemente es necesario informar a las gestantes de los posibles complicaciones. Debido al alto

riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas, es imprescindible una tromboprofilaxis adecuada. En contraste, otros autores han observado que la enfermedad puede mejorar en el curso del embarazo debido a que el incremento de estrógenos y glucocorticoides durante la gestación da lugar a una inhibición de la respuesta inmune dependiente de Th1 (efectos semejantes a los observados

en gestantes con artritis reumatoide). Por la misma razón, es posible una reactivación del proceso en el postparto (Bobbak op.cit.), lo que obliga a una estrecha vigilancia en este periodo. Este es un estudio puramente clínico. Para una revisión más amplia de los cambios inmunológicos observados en gestantes con sarcoidosis, recomendamos consultar el citado trabajo de Bobbak

# 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.

## DIFERENCIAS EN LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN ENTRE EL PACIENTE ADULTO E INFANTIL CON PÚRPURA DE SCHÖNLEIN-HENOCH

Yoon Kang, Jin-suPark, You-Jung Ha et al. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 198-203.

La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) es una vasculitis sistémica que afecta fundamentalmente a niños (15 casos/100.000 en niños frente a 1,3 casos/100.000 en adultos). Para valorar las diferencias entre adultos y niños con PSH, se evaluó de forma retrospectiva las historias clínicas de 160 pacientes con PSH que visitaron el Hospital Severance, Universidad de Yonsei, Seúl (Corea), entre diciembre de 1999 y Noviembre de 2009. Los pacientes se clasificaron en dos grupos según su edad en el momento del diagnóstico: adultos (N = 48, >20 años de edad) y niños (N = 112, ≤20 años de edad). Todos cumplieron criterios para PSH según la "European League against Rheumatism", "Paediatric Rheumatology International Trials Organisation" y "Paediatric Rheumatology

European Society" (EULAR/PRINTO/PRES). Detectaron que la exposición previa a ciertos fármacos y la existencia de procesos neoplásicos subyacentes solo se encontraron en la población adulta. La afectación de extremidades superiores por la púrpura, la diarrea, la elevación de la proteína C reactiva y el aumento de la IgA sérica fue más frecuente en el adulto. Existió afectación renal en el 79,2 % de los adultos frente al 30,4 % de los niños; las manifestaciones graves como el síndrome nefrótico e insuficiencia renal, fueron más frecuentes en los adultos; un 10,4 % de los adultos frente al 1,8% de los niños evolucionaron a insuficiencia renal crónica.

Los autores encontraron que la mayor edad, la existencia de dolor abdominal, artralgia, hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, insuficiencia renal y anemia en el momento del diagnóstico eran factores pronósticos para el fallo renal crónico en el estudio univariante. Solo la insuficiencia renal inicial se comportó como factor de riesgo independiente para la progresión a fracaso renal crónico en el análisis multivariante. Por todo lo comentado

se concluye que el adulto con PSH y afectación renal, sobretodo aquel con insuficiencia renal al diagnóstico, requerirá mayor control y mayor tiempo de seguimiento.

## Comentarios

Aunque no es un artículo novedoso, corrobora y hace una llamada de atención sobre la mayor frecuencia de la afectación renal en el adulto con PSH respecto al paciente pediátrico y la consecuente peor evolución de esta enfermedad en los pacientes mayores de 20 años.

## INFLIXIMAB COMO INTENSIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO INICIAL DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, et al. *Lancet*. 2014 Feb 21. pii: S0140-6736(13)62298-9

Estudio realizado en 2 hospitales pediátricos de Estados Unidos en el que añaden infliximab (5 mg/kg) en una sola infusión al tratamiento estándar (inmunoglobulinas [IGIV] y ácido acetilsalicílico) a los pacientes entre 1 mes y 17 años de edad que

cumplían criterios de Enfermedad de Kawasaki (EK). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir infliximab o placebo y se estratificaron por edad, sexo y centro. El primer objetivo fue ver la diferencia entre grupos en cuanto a la resistencia al tratamiento, definido como fiebre de 36 horas a 7 días después de completar la infusión de IGIV.

Se incluyeron 198 pacientes, 98 en cada grupo. No se encontraron diferencias en ambos grupos en cuanto a resistencia al tratamiento. El grupo de infliximab presentó menor duración de la fiebre (media de 1 día en el grupo de infliximab y de 2 días en el grupo placebo;  $p < 0.0001$ ) y a la semana 2, mayor reducción de VSG y mayor disminución de Z-score de la arteria descendente anterior. A las 24 horas del tratamiento, el grupo de infliximab presentó mayor disminución en PCR y mayor disminución en valor absoluto de neutrófilos que el grupo placebo, aunque estas diferencias no fueron significativas en la semana 2. A la semana 5 no hubo diferencias significativas

en ningún valor de laboratorio. No hubo ninguna reacción a la infusión de IGIV en el grupo de infliximab, si bien hubo 13 en el grupo placebo. No hubo efectos secundarios relacionados con la infusión de infliximab

### Comentarios

La EK es una vasculitis aguda autolimitada. Constituye la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en la infancia. El uso de IGIV en la fase aguda de la enfermedad, disminuye la incidencia de aneurismas coronarios desde un 25 a menos de un 5%. El 10-20% de los niños con EK son resistentes a la primera infusión de IGIV, estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar aneurismas coronarios.

Este es el primer estudio que evalúa infliximab como intensificación al tratamiento inicial. Hasta ahora se había probado su efecto en caso de resistencia a la primera infusión de IGIV, demostrando disminución del tiempo de defervescencia y del tiempo de hospitalización en comparación con pacientes que reciben una

segunda infusión de IGIV, pero sin disminuir el riesgo de complicaciones cardíacas. Los resultados no son muy buenos, ya que no disminuye el riesgo de resistencia al tratamiento, si bien disminuye el número de días de fiebre, los marcadores de laboratorio de inflamación y la reacción infusional a IGIV.

Este estudio no evalúa la aparición de aneurismas coronarios más allá de la semana 5, que es cuando se suelen detectar (fase subaguda 4-6 semanas) y que es lo importante de la EK. El uso de una infusión infliximab no tienen efectos adversos importantes en este estudio, pero no está justificada su utilización de entrada en todos los pacientes diagnosticados de EK, quizás en casos seleccionados y en casos refractarios se verían mayores beneficios. Hasta el momento, se puede recomendar, que en los casos graves con alta probabilidad de desarrollo de aneurismas coronarios, se asocien corticoides al tratamiento convencional (Eleftheriou D, et al. Arch Dis Child. 2014 Jan; 99 (1): 74-83

# MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



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

Medicina Interna. H. Virgen del Rocío. Sevilla.

## INCREMENTO DEL RIESGO DE ENFERMEDAD CORONARIA EN PACIENTES CON MIOPATÍA INFLAMATORIA

SeminArthritisRheum 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.03.004>.

Las enfermedades inflamatorias crónicas se asocian con frecuencia a enfermedad arteriosclerótica coronaria

(EAC). Esta circunstancia, establecida para pacientes con artritis reumatoide, lupus eritematoso o psoriasis no está suficientemente documentada en asociación con miopatías inflamatorias idiopáticas (MII).

Los autores realizan una revisión sistemática y un metaanálisis observacional acerca de la asociación de EAC con diferentes tipos de MII (dermatomiositis [DM], polimiositis [PM]

o miopatías por cuerpos de inclusión [IBM]). Los criterios de inclusión para la elección de trabajos fueron: estudios observacionales o cohortes; análisis estadísticos adecuados; existencia de grupo control. Llama la atención, la gran dificultad que encontraron los autores para obtener un material suficientemente aprovechable (criterios de inclusión) entre el gran número de publicaciones exis-

tentes sobre este tema. Cruzando los diferentes términos más significativos, encuentran 392 artículos pero, tras sucesivos “descartes” (estudios no observacionales, de revisión o que no aportaban datos relevantes sobre EAC...) sólo quedaron 4 (3 sobre cohortes, dos de ellas retrospectivas y una prospectiva, y un estudio caso-control) con un total de 13.200 pacientes. Los ítems relacionados con EAC fueron: infarto agudo de miocardio (IAM) en dos de las series (607 y 1531 casos respectivamente); IAM, angina y enfermedad crónica coronaria en uno (907 pacientes); e IAM, angina, fallo cardiaco congestivo e intervención coronaria en otro (10.156 pacientes). El metaanálisis demostró un riesgo significativamente incrementado de EAC en los pacientes con MII, con razón de riesgo agrupada de 2,24 (IC 95%: 1,02-4,92) y un alto coeficiente de heterogeneidad ( $I^2 = 97\%$ ). Excluyendo el estudio caso-control (única serie con cociente de riesgo  $< 1$  y, por lo tanto, sin asociación demostrada) la razón de riesgo agrupada obtenida fue de 2,99 (IC 95%: 1,80-4,97) con una menor heterogeneidad estadística ( $I^2 = 76\%$ ). Dado que solamente contaron con 4 publicaciones útiles en su análisis, no se evaluó el sesgo de publicación.

### Comentarios

El estado inflamatorio crónico que subyace en las MII justificaría, como en otros procesos de origen autoinmune, una alta frecuencia de EAC. Los autores discuten, por analogía (ya que no hay estudios concretos en miopatías), los distintos mecanismos (citoquinas proinflamatorias, estrés oxidativo, disfunción endotelial por células inmunocompetentes activadas, estado procoagulante) así como el efecto potencialmente dual (antiinflamatorio /aterogénico) de los glucocorticoides de su desarrollo en estos pacientes. Mencionan, así mismo, una mayor prevalencia, ya publicada, de diabetes, síndrome metabólico e hipertensión en pacientes con MII. Aparte de que consideran relevantes los resultados de este metaanálisis, admiten serias limitaciones que exigen cautela al interpretarlo: hetero-

geneidad (pacientes ambulatorios / hospitalizados; diferentes zonas geográficas; dos series incluyen sólo DM y las otras dos DM y PM); imprecisión en la codificación de la EAC; y el hecho de que este tipo de estudio sólo demuestran asociación pero no causalidad. El que se trate de pacientes crónicos, muy relacionados con médicos, puede llevar a una detección más frecuente de EAC que en otros menos frecuentadores. No obstante, este trabajo nos da un toque de atención en cuanto a la necesidad de un control más riguroso de los factores de riesgo vascular en estos pacientes.

### SE CUESTIONA LA ESPECIFICIDAD DEL ESPECTRO DE LOS AUTOANTICUERPOS EN MIOSITIS INFLAMATORIAS

Lega JC, Nicole F, Quittier R et al. *Autoimmunity Rev* 2014; doi: 10.1016/j.autrev.2014.03.004.

Este grupo de investigadores de Lyon ha realizado un meticuloso metaanálisis, a partir de 27 estudios (que incluyen un total de 3487 pacientes) realizados en Europa, Asia y América, acerca del valor diagnóstico diferencial (subgrupos clínicos) de distintos autoanticuerpos asociados a las miopatías inflamatorias primarias (MIP), tanto específicos de miositis (anti-t-RNA-aminoacil sintetasa [o anti-sintetasa, AAS], anti-partícula reconocedora de señal [PRS] y anti-Mi2), como asociados a miositis (anti-PM/Scl, anti-U1-RNP y anti-Ku). Concluyen que la presencia de AAS delimita un subgrupo muy heterogéneo de pacientes en los que la artralgia (75 %) y la enfermedad pulmonar intersticial (EPI; 69 %) eran las manifestaciones dominantes y, en un 13 %, se relacionaron con la presencia de cáncer. Se comprobó una muy alta prevalencia de miositis, “manos de mecánico” y artralgia en aquellos que presentan específicamente positividad para anti-Jo1 mientras que en los que la especificidad de AAS era diferente de Jo-1 (anti-PL7, anti-PL12, anti-OJ, etc.) las manifestaciones clínicas más sobresalientes fueron el fenómeno de

Raynaud (FR) y la fiebre. Los Anti-Mi2 y anti-PRS, por el contrario, se asociaron con muy poca afectación extramuscular, pero la erupción específica de la dermatomiositis (DM), que se considera especialmente relacionado con anti-Mi2 se comprobó también en el 32 % de pacientes con síndrome antisintetasa (SAS). Las características clínicas de los pacientes con positividad para anti-PM/Scl y AAS se superponían ampliamente, especialmente en lo que se refiere a EPI, aunque en los primeros era mayor la prevalencia de FR y esclerodactilia. La EPI fue menos frecuente en pacientes con anti-U1-RNP. Con excepción de anti-Ku y anti-SS-A, todos estos anticuerpos eran prácticamente inexistentes en pacientes con miopatía con cuerpos de inclusión (IBM)

### Comentarios

El síndrome antisintetasa SAS, descrito previamente como la asociación de positividad de AAS con un cuadro clínico compuesto por miositis y alto riesgo de EPI junto con artritis, “manos de mecánico, fiebre y FR es más heterogéneo de lo que se consideró inicialmente. Como hemos visto, este espectro puede variar ampliamente entre distintas especificidades de AAS y se superpone considerablemente con el de los pacientes con positividad para anti-PM/Scl. Los AAS estuvieron presentes con la misma frecuencia en pacientes con DM y polimiositis (PM) y su positividad no excluyó la presencia de miositis paraneoplásica. Según el estudio que analizamos, la especificidad de los AAS es muy cuestionable y pacientes con positividad anti-PM/Scl y AAS pueden exhibir el mismo espectro clínico. Es muy interesante la discusión que incluyen los autores acerca del valor discriminante de determinados haplotipos en la delimitación de estos cuadros clínicos superpuestos a un mismo patrón de autoanticuerpos.

La enseñanza principal que podemos sacar de este estudio es que debemos mantener siempre un espíritu crítico frente a simplificaciones excesivamente esquemáticas, sobre todo en algo tan complejo como es la estructura íntima de lo biológico.

# ENFERMEDAD DE BEHÇET



Ana Celia Barnosi Marín

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.  
Hospital Torrecárdenas. Almería

## EL CUADERNO DE BITÁCORA DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

Robert J Barry, Bharat Markandey, Rahul Malhotra, et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:16.

El objetivo de este trabajo es investigar la calidad de la evidencia disponible para los clínicos en el tratamiento de la Enfermedad de Behçet (EB), atendiendo también a la evolución de la literatura médica a lo largo del tiempo y determinar si es posible practicar una medicina basada en la evidencia para todas las manifestaciones de la enfermedad.

Para ello realizan una búsqueda por internet de toda la literatura escrita del tratamiento de la EB hasta agosto de 2013, incluyendo intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. Registran las opciones terapéuticas investigadas y las manifestaciones de enfermedad informadas como objetivos principales y secundarios de los estudios. La calidad de los datos fueron valorados de acuerdo a la evidencia de Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN).

Seleccionan 60 artículos de un total de 255 revisados y los resultados que obtienen son:

La mayoría de la literatura describe el tratamiento de las afecciones oftalmológicas y mucocutáneas de la EB, seguidas de las reumatológicas.

Los más comúnmente investigados son los fármacos biológicos.

Hay muy pocos estudios cuyo objetivo principal sean las manifestaciones neurológicas y cardiovasculares.

No hay ningún estudio de grado SIGN-1 en investigaciones neurológicas y gastrointestinales de la EB.

La tendencia en los últimos años es un descenso en el número de estudios de nivel SIGN-1, comparado con un incremento en los de inferior calidad, estudios de grado 2 y 3.

Estos autores concluyen que el tratamiento de las manifestaciones neurológicas, cardiovasculares y gastrointestinales de la EB están aun por determinar.

## OUTCOME MEASURES USED IN CLINICAL TRIALS FOR BEHÇET SYNDROME: A SYSTEMATIC REVIEW

Gulen Hatemi, Peter A. Merkel, Vedat Hamuryudan, et al. *J Rheumatol* 2014;41:599-612.

Este trabajo es una revisión sistemática de las publicaciones sobre la Enfermedad de Behçet (EB) en Pub Med desde el año 1946 a 2012.

El objetivo principal de este trabajo es la evaluación de las fortalezas y debilidades de los trabajos publicados de la EB. Seleccionan 249 artículos de un total de 8286 artículos revisados.

De esta lectura extraen revelaciones importantes como:

- Existe una gran variabilidad de medidas de resultados y de resultados.

- Faltan definiciones estándar para la mayoría de las mediciones y falta un instrumento validado para evaluar la enfermedad en la EB.

- La falta de utilización de la variable muerte como objetivo principal o secundario en los ensayos clínicos.

- La ausencia de ensayos clínicos en las manifestaciones neurológicas,

gastrointestinales y cardiovasculares del Behçet.

- La presencia de gran variabilidad de medidas de resultados en los trabajos publicados sobre uveítis, siendo esta además una de las manifestaciones principales y con mayor número de publicaciones en la EB.

- Existe una carencia de evaluaciones sobre la calidad de vida, el impacto económico y la utilización de recursos.

- La consecuencia de estos resultados es que resulta difícil comparar las diferentes estrategias y por tanto extraer la mejor opción terapéutica para un paciente individual.

Existen proyectos de trabajo sobre Vasculitis en OMERACT, donde van a trabajar en el desarrollo de un conjunto central de resultados en la EB, y el de realizar un diseño de trabajo con el método Delphi entre investigadores internacionales y expertos clínicos en la EB para alcanzar un consenso sobre medidas de resultados validadas y ampliamente aceptadas para ser utilizadas en los ensayos clínicos en la EB.

## Comentarios

Estos dos trabajos que analizan la calidad de los trabajos publicados sobre las diferentes manifestaciones de la Enfermedad de Behçet nos revelan hechos importantes, como la falta de homogeneidad en las medidas de resultados para una misma manifestación en los diferentes ensayos, y la falta de ensayos clínicos focalizados en manifestaciones tan serias de la EB como las neurológicas, las cardiovasculares y gastrointestinales, así como una tendencia en los últimos años de realizar ensayos con un nivel de evi-

dencia menor. Lo que en determinadas enfermedades está tan claro en sus objetivos principales, para medir el resultado de una intervención terapéutica (como la mortalidad y la morbilidad), en esta enfermedad está aún por determinar.

Me hace pensar que su mayor prevalencia en países de la Ruta de la Seda haya influido en que las publicaciones sobre la EB permanecieran durante mucho tiempo poco cuestionadas, hasta estos años en

los que la globalización hace universal lo que es territorial. Parece por otra parte que el trabajo individual prevalece al de equipo y consenso, y que la innovación que suponen los nuevos tratamientos biológicos está obligando a ponernos de acuerdo en el lenguaje científico presionados por la investigación e industria farmacéutica, aunque paradójicamente el mayor número de publicaciones no se haya acompañado de mayor calidad en la evidencia.

Como ya sabíamos el tratamiento de la Enfermedad de Behçet todavía sigue siendo una "cuestión de arte" sobre todo en determinadas manifestaciones, que además, suelen ser las más comprometedoras para la vida. Nos sigue quedando tiempo de espera hasta que esta vasculitis se suba al mismo vagón del resto de las vasculitis del mundo occidental, aunque parece según estos trabajos que este momento podría llegar dentro de poco tiempo.

# NEFROLOGÍA



Ana Ávila Bernabeu

Hospital Universitario Dr. Peset.  
Servicio de Nefrología. Valencia

## ¿PODEMOS ADMINISTRAR UNA DOSIS ÚNICA DE RITUXIMAB PARA INDUCIR REMISIÓN EN LAS VASCULITIS ANCA +?

Turner-Stokes T, Sandhu E, Pepper RJ, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 7 March 2014 (published online).

Los autores del estudio se plantean por qué en pacientes con vasculitis ANCA + (VAA) se administran las dosis de rituximab (RTX) desarrolladas para el tratamiento del linfoma (375 mg/m<sup>2</sup>, 4 dosis) o, como alternativa, la pauta de artritis reumatoide (1g/15 días, 2 dosis), cuando frecuentemente se consigue una depleción completa de linfocitos B (LB) tras la primera dosis (con lo que se supone que la respuesta clínica también).

Para comprobar la veracidad de esta afirmación realizan un estudio prospectivo de cohortes en pacientes con VAA, a los que se administra RTX 375 mg/m<sup>2</sup>, en dosis única. Se analizan 19 pacientes con contraindicación para tratamiento estándar

(ciclofosfamida, micofenolato o metotrexate), o casos refractarios (añadiendo RTX a tratamiento convencional). Se midió el tiempo hasta fin de seguimiento, recaída o necesidad de tratamiento de rescate. Se analizaron los siguientes puntos de interés: depleción, remisión completa (RC) y parcial (RP), repoblación de LB, y el objetivo compuesto recaída clínica o necesidad de nuevo tratamiento con RTX.

Se consideró depleción completa de LB si el n° de células <0.005 x 10<sup>9</sup> cel/l, y depleción establecida si ésta duraba >18 semanas. El seguimiento medio fue de 11.5 m.

El t 1/2 hasta la depleción de LB tras 1 dosis fue de 13 días. La probabilidad de depleción a los 3 m, del 89%. En 68% esta depleción fue establecida (>18s). En los pacientes que presentaron depleción, la duración media hasta la repoblación de LB fue de 9,2 meses, y 9 meses tras la administración de RTX, la probabilidad de mantener la depleción fue del 54%. El tiempo medio hasta la RC fue de 38 días. A los 3 m, la pro-

probabilidad de remisión fue del 80%. La probabilidad de RC mantenida >18 s fue del 68%; RC <18 s, 5%; RP 21% y 1 paciente (5%) murió estando en RC. No hubo ningún caso de fallo de respuesta a tratamiento. El tiempo 1/2 hasta la recaída o necesidad de nuevo tratamiento fue de 27 m, y 9 m tras alcanzar la remisión, la probabilidad de que esta persistiera era del 89%. En total 26% de la serie fue tratada de nuevo con RTX. Dos pacientes con recaídas habían mantenido remisión >2 años antes de la misma.

Los autores encuentran que una dosis única de RTX de 375 mg/m<sup>2</sup> proporciona una excelente respuesta clínica y una duración de la depleción de LB tan duradera como la obtenida con dosis estándar. La mitad de los pacientes conseguían la depleción de LB en 2 semanas, el 89 % en 3 m y la duración 1/2 de la misma era de 9 meses. Estos hallazgos son similares a los obtenidos en estudios previos con dosis estándar. Un cuarto de los pacientes no alcanzaron depleción de LB,

o duró <18 semanas. Sin embargo, no recayeron durante el seguimiento. No conseguir una depleción prolongada no se relacionó con peor respuesta clínica. Dos de cada tres pacientes con depleción transitoria fueron seguidos >40 sem, sin observar recaída.

La probabilidad de RC fue del 80 % a los 3 meses, con mejoría, al menos parcial en todos los pacientes, y duradera en la mayoría (>2 años). Las tasas de remisión descritas con dosis estándar en la literatura oscilan entre 67-85% (estudios RITUXVAS y RAVE, entre otros), dependiendo de tratamientos adyuvantes y de la definición de remisión. Los pacientes con remisión parcial no necesariamente requieren retratamiento.

La tasa de recaídas fue de 21 % a los 12 m. El intervalo medio hasta la recaída fue similar a lo descrito en la literatura (12-31 m), por lo que 1 dosis única no parece condicionar recaída más frecuente o precoz.

Este estudio presenta muchas limitaciones: seguimiento variable

(pero los pacientes que recayeron lo hicieron tras >1 año); seguimiento limitado (aunque similar a ensayos publicados previamente (RITUXVAS y RAVE); tratamiento preferente a pacientes refractarios, en los que se había descrito mejor respuesta a RTX. No obstante, en este estudio se incluyó tanto a pacientes refractarios como de novo y no se observó una tasa de respuesta diferente, aunque en este estudio no se pueden comparar ambos grupos. Tampoco se puede hacer distinción entre otros subgrupos de pacientes (MPO-PR3, enfermedad más o menos grave,...).

### Comentarios

Aunque se trata de una serie de casos, longitudinal y prospectiva, y el nivel de evidencia que se alcanza con este tipo de estudios es bajo (nivel de evidencia II-3), en la serie descrita, administrar una dosis única de RTX fue efectiva para alcanzar la remisión en pacientes con VAA. Son necesarios más estudios para confirmar esta experiencia clínica,

aunque no parece probable que se vayan a realizar por el momento.

El número de pacientes incluido fue escaso, pero los resultados son consistentes y la probabilidad de alcanzar y mantener la remisión con una dosis única de RTX es similar a lo descrito previamente en la literatura.

Será una pauta de tratamiento a tener en cuenta en el futuro ya que por un lado permite reducir los posibles efectos adversos de un fármaco que, aunque bien tolerado, no está exento de complicaciones potencialmente graves y por otro, permite una reducción de coste entre 70-75 % (cálculo de costes bruto). Según las cifras barajadas en el artículo, este ahorro sería entre 3.500-6.000 € por ciclo de tratamiento. En la situación actual en la que algunas administraciones no aprueban tratamientos por problemas de coste, es una alternativa a considerar, que puede aumentar el número de pacientes que tengan accesibilidad a RTX, con una pauta de administración que podría ser tan efectiva como la estándar.

# 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 LA INDICACIÓN DE CATETERISMO EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA Y SOSPECHA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

Coghlan JG, Denton CP, Grünig E et al. Ann Rheum Dis 2013; 00:1-10. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203301.

Este trabajo establece un algoritmo, basado en la evidencia, para seleccionar en qué pacientes con esclerodermia (ES) debe realizarse cateterismo cardíaco derecho (CCD) para confirmación de hipertensión arterial pulmonar (HAP), optimizando recursos sin renunciar a la precisión diagnóstica, a partir de un estudio trans-

versal de 466 pacientes con ES con de alto riesgo de sufrir HAP (evolución >3 años y DLco <60 %). Se valoraron variables demográficas, clínicas, analíticas, electrocardiográficas y ecocardiográficas (112 en total) y en todos se realizó un CCD (para valoración de falsos positivos y negativos). Con todo ello se elaboró un algoritmo en dos

pasos. El primero (1erP) con 6 variables: cociente CVF/Dlco, telangiectasias, anticuerpos anti-centrómero, NT-proBNP, ácido úrico, y desviación del eje a la derecha en el ECG. El riesgo total en el 1erP (RTP1), es la suma del riesgo individual (RI) de cada variable. Se decidió que una puntuación de RTP1 >300 puntos (sensibilidad del 97 %) establecía la indicación para ecocardiograma (segundo paso [2ºP]), eliminando el resto de los pacientes con RT inferior. El RT en este 2ºP (RTP2) es la suma del RI del RTP1 más el RI del área de aurícula derecha y de la velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT). Se escogió un RTP2 >35 (especificidad del 35 %) para la indicación de CCD.

### Comentarios

Insistimos en que es el único estudio de esta naturaleza en el que todos los pacientes se sometieron a CCD. Se comprobó una prevalencia de HAP, en pacientes con ES, del 19 %, mucho mayor que la de 3,6 % de Hachulla et al (Arthritis Rheum 2005;52:3792-

800) y muy cercana a la de 14,5 % observada en nuestra propia serie aunque, en el estudio que comentamos, se excluyeron pacientes con Dlco >60%, cuyo riesgo de HAP es 7 veces inferior que en aquellos con Dlco <60% (Hachulla op.cit.). Con este algoritmo se dirigió a CCD un número muy considerable de pacientes (64 %; mientras que con las recomendaciones de las guías ESC/ERS [Eur Heart J 2009;30:2493-537] sólo se hubiera enviado un 60 %) y el porcentaje de falsos negativos fue muy bajo (4 % vs. 19 % si se hubieran seguido las citadas guías). Un problema persistente es el de los casos de diagnóstico falsamente positivo: 65 % para DETECT vs 60 % empleando recomendaciones ESC/ERS. Los autores ensayaron un punto de corte más elevado (>40) en el 2ºP (especificidad de 65 %). Aunque la especificidad de todo el proceso se incrementó del 48 al 72 % (menos falsos positivos) la sensibilidad descendió desde el 86 al 85 % y el número de falsos negativos pasó del 4 al 15 %. En este

trabajo se incluyen los nomogramas para el cálculo manual de riesgo pero resulta más cómodo realizarlo mediante la calculadora incluida en la página web <http://detect-pah.com> que, además, se puede descargar desde Google-Play (DETECT PAH) a un dispositivo móvil. En resumen, es un algoritmo útil para la decisión de indicar CCD en pacientes con ES y sospecha de HAP, con bajo riesgo de falsos negativos (se nos “escaparán” pocos pacientes con HAP) pero teniendo en cuenta que: 1) no sirve para pacientes sin ES; 2) no está diseñado para pacientes con <3 años de evolución y con Dlco >60 % (algunos de ellos pueden haber desarrollado HAP); 3) da lugar a un considerable número de falsos positivos (es decir, en los que el CCD no confirma HAP). En pacientes que cumplan todas los criterios de inclusión, un RTP2 >35 nos indica la necesidad de CCD, aún a riesgo de un gran número de falsos positivos. Cuanto mayor sea el RTP2 (respecto al punto de corte) menor será esta posibilidad.

# GENÉTICA



Diana Campillo Davó  
Javier Martín Ibáñez

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

## LA GENÉTICA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE CONTRIBUYE A ENTENDER SU BIOLOGÍA Y DESCUBRIR POTENCIALES FÁRMACOS PARA SU TRATAMIENTO

Yukinori Okada, Di Wu, Gosia Trynka, et al.  
Nature 2014; doi: 10.1038/nature12873.

Gracias a los estudios de asociación genética se han descubierto gran cantidad de genes asociados a enfermedades complejas, en las cuales el componente genético es amplio y la contribución de cada variante a la

patogenia de la enfermedad es pequeña. En el caso de la artritis reumatoide (AR), alrededor del 50 % del componente genético aún está por descubrir. Por ello, los autores realizaron un metaanálisis en tres pasos de diferentes estudios de asociación del genoma completo (“genome-wide association studies”, GWAS) en más de 100.000 individuos de Europa y Asia, evaluando alrededor de 10 millones de polimorfismos de un solo nucleótido. De los 101 loci de riesgo para AR hallados, 42 fueron nuevos loci, los cuales explican el 1,6 % de la heredabilidad de la enfermedad.

Uno de los mayores retos a la hora de investigar las bases genéticas de una enfermedad compleja es identificar las variantes causales, así como integrar los hallazgos genéticos en la patogénesis de la enfermedad. Para ello, los 100 loci identificados no relacionados con el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (“Major Histocompatibility Complex”, MHC) se analizaron junto con una serie de características genéticas o biológicas como las modificaciones epigenéticas de la cromatina en diferentes tipos celulares o la pleiotropía de las variantes con otros fenotipos

humanos. La priorización sistemática de los genes candidatos biológicamente más probables se realizó mediante el diseño de un nuevo protocolo de caracterización en el cual se incluyen anotaciones funcionales, solapamientos de estos loci con genes de inmunodeficiencias primarias humanas, genes de mutación somática en cáncer, genes implicados en fenotipos de ratones knockout o el análisis de enriquecimiento de vías moleculares. Este método reveló que, de los 377 genes en relación con los 100 loci no-MHC, el 26 % fueron definidos como genes biológicamente candidatos de riesgo para AR como, por ejemplo, PTPRC, TNFAIP3, IL3 y CSF2.

Analizando el potencial de los estudios genéticos de AR como vía para la validación y el descubrimiento de

nuevos fármacos para la enfermedad observaron que, de los genes diana de fármacos aprobados para el tratamiento de la AR, 27 de ellos solapan con 98 genes de riesgo para AR y más de 2000 genes que se encuentran en redes de interacción proteica con proteínas involucradas en la enfermedad. Conjuntamente, exploraron las conexiones entre los genes de riesgo para AR y fármacos empleados en el tratamiento de diferentes cánceres. Por ejemplo, el flavopiridol, un inhibidor de los genes CDK6 y CDK4, es usado en cáncer de mama y linfomas, y ha demostrado tener la capacidad de mejorar la actividad de la enfermedad en modelos animales de AR. Esto es consistente con el hecho de que varios fármacos aprobados para la AR fueron inicialmente indicados en el tratamiento del cáncer.

## Comentarios

Con el presente estudio, se demuestra la importancia de realizar los estudios de asociación genética en grandes cohortes de pacientes y controles para conseguir un gran poder estadístico que permita la identificación de nuevas variantes genéticas asociadas a la enfermedad. Asimismo, los autores proponen un protocolo de estudio que permite una comprensión biológica de las variantes de riesgo para AR que podría ser utilizado para el análisis de otras enfermedades complejas. Por último, los fármacos aprobados para diferentes enfermedades y que tengan como diana genes compartidos por la AR y dichas enfermedades se erigen como prometedores candidatos para el tratamiento de la AR, pudiendo usar este planteamiento como base para otras enfermedades.

# DERMATOLOGÍA



Ricardo Ruiz Villaverde  
Daniel Sánchez Cano

Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario de Jaén.  
Medicina Interna. Hospital Santa Ana. Motril.

## METOTREXATE EN EL PÉNFIGO VULGAR. ¿ES ÚTIL?

Tran KD, Wolverton JE, Soter NA. Br J Dermatol. 2013;169:916-21.

El tratamiento estándar del pénfigo vulgar es el uso de corticoterapia sistémica, la cual está asociada a una importante morbilidad por sus efectos secundarios asociados y lo prolongado de su utilización. La introducción de los nuevos fármacos anti CD20 como Rituximab han modificado completamente los esquemas terapéuticos, pero sin embargo se trata de una medicación no accesible para todos los servicios dado su elevado coste y ser una medicación de alto impacto económico. Se evalúa en esta serie retrospectiva la posibilidad de utilización de metotrexate como

monoterapia (no como pauta ahorradora de corticoide) en el pénfigo vulgar. Obtienen una mejoría clínica en el 91 % de sus pacientes con suspensión total del corticoide asociado en el 70 % de los pacientes estudiados a los 18 meses de haber comenzado el tratamiento. Sólo 2 pacientes (9 %) abandonaron el tratamiento y 1 paciente (4,5 %) no obtuvo mejoría clínica de su enfermedad.

## Comentarios

El pénfigo vulgar (PV) es la enfermedad ampollosa autoinmune tipo, caracterizada por la aparición de ampollas de rápida exulceración en piel, cavidad y otras mucosas. Su abordaje terapéutico ha cambiado dramáticamente en los últimos años, pero el acceso a las nuevas terapias biológicas no es universal. El presente

artículo muestra la buena respuesta al tratamiento de esta entidad con un fármaco sistémico clásico, el metotrexate. Es un fármaco barato, fácil de manejar, ampliamente conocido tanto en su eficacia como en su seguridad y se postula como una alternativa a considerar en monoterapia en los pacientes con PV.

## INMUNOGENICIDAD Y SU INFLUENCIA EN LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS

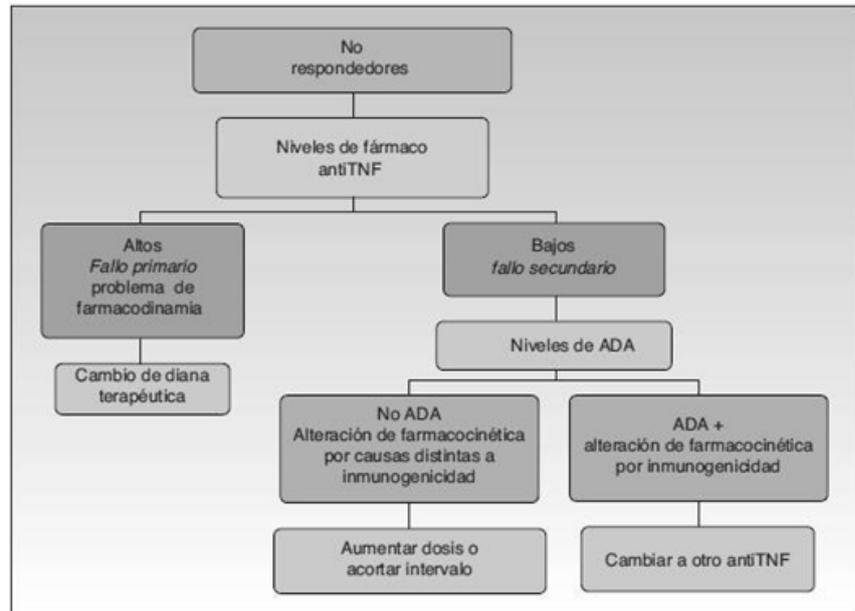
Rivera R, Herranz P, Vanaclocha F. Actas Dermosifiliogr. 2014; 105: 1-4.

El uso de los fármacos anti TNF y el inhibidor de las IL 12-23 ya están plenamente implantados en el manejo terapéutico del psoriasis. Sin embargo no todos los pacientes responden

favorablemente a la terapia biológica, bien por presentar una respuesta insuficiente desde el principio (lo que se denomina fallo primario), porque responden inicialmente pero luego pierden eficacia (fallo secundario), o bien por acontecimientos adversos. Las causas de fracaso a un tratamiento biológico todavía no están perfectamente aclaradas. Una de las que últimamente más se estudia es la aparición de anticuerpos dirigidos frente a ese biológico que neutralizan su acción (ADA) o aceleran su aclaramiento, es lo que se denomina inmunogenicidad, que presumiblemente tendrá mayor peso en el fracaso secundario. La producción de ADA depende de una serie de factores. Algunos de ellos dependen de la naturaleza del agente biológico (tamaño y estructura de la proteína, tipo de proteína: humana o no, presencia de conjugados o fragmentos, formulación y condiciones de almacenamiento); otros, de la administración del tratamiento (vía, dosis, duración del tratamiento y posología), debiendo considerarse también el perfil de los propios pacientes (genética, edad, exposición previa, medicación concomitante, enfermedad a tratar). En la práctica, interesa saber si la presencia de ADA tiene relevancia clínica. La primera y más importante consecuencia de la aparición del ADA es la alteración de la farmacocinética del biológico, ya que los ADA se unen al fármaco biológico y pueden neutralizar su acción y/o formar inmunocomplejos que aumentan el aclaramiento del fármaco de la circulación, lo que se traduce en una pérdida de eficacia y una menor supervivencia del tratamiento biológico. También su presencia está muy relacionada con el desarrollo de mayor número de efectos adversos, algunos potencialmente graves como las reacciones infusionales en el caso de infliximab.

### Comentarios

Interesante editorial de los compañeros del Hospital 12 de Octubre sobre la implicación clínica del desarrollo de inmunogenicidad en las terapias biológicas. Básicamente y aunque su determinación todavía dista de estar extendida y sólo se puede solicitar en



determinados centros por su elevado coste, la inmunogenicidad puede ser muy útil a la hora de decidir cuál es el tratamiento más adecuado en pacientes con fallo a un primer anti-TNF. El estudio de la inmunogenicidad nos permite elaborar algoritmos de decisión basados en los niveles de fármaco, niveles de anticuerpos antifármaco y respuesta clínica. En la imagen se presenta al algoritmo que los autores proponen para su correcto manejo.

### OMALIZUMAB EN URTICARIA CRÓNICA

Francés L, Leiva-Salinas M, Silvestre JF. *Actas Dermosifiliogr.* 2014 Jan-Feb;105:45-52.

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IgE únicamente aprobado para su uso en el asma grave refractario. El elevado número de casos clínicos de urticaria crónica de difícil manejo terapéutico que han respondido de forma adecuada al tratamiento con omalizumab han hecho que se pongan en marcha ensayos clínicos para ampliar la indicación a esta enfermedad. La urticaria crónica es una entidad cutánea de diagnóstico clínico sencillo, pero de etiología multifactorial, curso impredecible y difícil manejo terapéutico. Produce un gran impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes, que puede equipararse al producido por una

enfermedad arterial coronaria grave. En la mayoría de artículos publicados se ha utilizado omalizumab en urticaria crónica siguiendo las mismas pautas que para el tratamiento del asma alérgica grave: entre 75 y 375 mg cada 2 ó 4 semanas, dependiendo del peso y de la IgE iniciales del paciente. El principal mecanismo de acción de omalizumab en la urticaria crónica se basa en el bloqueo de la unión de la IgE con el receptor FcRI en las células receptoras, que induce secundariamente una reducción de la IgE libre plasmática, así como del número de receptores FcRI en la superficie de mastocitos y basófilos.

### Comentarios

Si bien nos hallamos ante un artículo de revisión que analiza la futura utilización de omalizumab en la urticaria crónica, creo que es un imprescindible tener en cuenta. Recientemente Omalizumab ha sido incluido en una guía de consenso para el tratamiento de la urticaria crónica como fármaco de tercera línea después de los antihistamínicos selectivos a dosis altas. La posología adecuada en urticaria crónica está aún por determinar. Queda claro que su principal limitación es su elevado coste, pero su uso compasivo puede estar justificado en casos refractarios de urticaria crónica grave con gran deterioro en la calidad de vida de los pacientes.

## Próximos eventos:

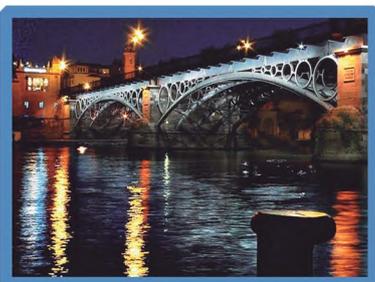


Curso de residentes. Málaga, 7 y 8 de noviembre de 2015.

### Seminario: infecciones y autoinmunidad. Granada, febrero de 2015.

Preprograma:

- Infecciones y autoinmunidad: un cruce de caminos.
- Genes comunes en infecciones y enfermedades autoinmunes.
- Papel de los gérmenes en los procesos autoinmunes/autoinflamatorios.
- Autoinmunidad en HIV.
- Controversias en la autoinmunidad asociada al virus de la hepatitis C.
- Pruebas y tratamiento profiláctico a realizar en el paciente a inmunodeprimir.
- Trabajo diagnóstico y tratamiento empírico en el paciente inmunodeprimido febril. Importancia del grado y tipo de inmunodepresión.
- Tuberculosis e inmunosupresores.
- Uveítis infecciosas en el paciente no inmunodeprimido: a) el punto de vista del oftalmólogo y b) el punto de vista del microbiólogo.
- Biológicos e infecciones.
- Seguridad y eficacia de las vacunas en pacientes inmunodeprimidos.
- Infecciones importadas en pacientes inmunodeprimidos.



VIII Congreso de la AADEA. Sevilla, febrero de 2016.

Con la colaboración de:



Asociación Andaluza de  
Enfermedades Autoinmunes