

# AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Autoinmunes



## REVISIONES

**Hipertensión Arterial Pulmonar: ¿qué hemos aprendido en los últimos 10 años?**

**Utilidad del anticuerpo Antiacuaporina 4 en la Neuromielitis Óptica, y su asociación a Enfermedades Autoinmunes**

## Presentación

Decimosexto número de la revista "Cuadernos de Autoinmunidad"

## Literatura Comentada

Artritis Reumatoide. Lupus Eritematoso Sistémico. Síndrome Antifosfolípido. Vasculitis. Esclerodermia. Digestivo. Oftalmología. Sarcoidosis. Síndrome de Sjögren. Hematología. Inmunología. Pediatría. Miopatías inflamatorias. Enfermedad de Behçet. Hipertensión pulmonar. Genética. Dermatología.

**Cuadernos de Autoinmunidad**

Año 7, Volumen 3  
Octubre 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> del Mar Ayala Gutiérrez  
Ana Celia Barnosi Marín  
José Luis Callejas Rubio  
Marisol Camacho Lovillo  
M<sup>ª</sup> Jesús Castillo Palma  
Miguel Cordero Coma  
Enrique De Ramón Garrido  
M<sup>ª</sup> Victoria Egurbide Arberas  
Carmen García Guijo  
Rosa García Portales  
Francisco J. García Hernández  
Rocío Gonzáez León  
Josefa Jiménez Arjona  
Encarnación Jiménez Rodríguez  
M<sup>ª</sup> José Lirola Cruz  
Javier Martín Ibáñez  
María del Pilar Martínez Tirado  
Raúl Menor Almagro  
Manuela Moreno Higuera  
Arkaiz Mucientes Ruiz  
Fco. Javier Muñoz Vico  
Nuria Navarrete Navarrete  
Norberto Ortego Centeno  
Raquel Ríos Fernández  
Paloma Rivera de Zea  
José Luis Rodríguez García  
Ricardo Ruiz Villaverde  
Daniel Sánchez Cano  
Aurora Serrano Lopera  
José Mario Sabio Sánchez  
José Antonio Vargas Hitos  
Mónica Zamora Pasadas

**Diseño de portada y maquetación:**

Miguel Ángel Molina

Tel: 625752842

E-mail: mamolinagarcia@gmail.com

**Impresión:**

Ediciones Adhara

C/ Progreso, 70, local 6, 18110

Las Gabias (Granada)

Web: www.adharabooks.com

E-mail: info@adharabooks.com

Depósito legal: M-2346-2009

ISSN: 1889-3031

# CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

## DECIMOSEXTO NÚMERO

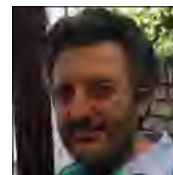
Queridos amigos, os presentamos un nuevo número de Cuadernos. Incluimos en él dos magníficos artículos de fondo. En el primero, la Dra. M<sup>ª</sup> Victoria Egurbide Arberas, del S. de Medicina Interna del Hospital de Cruces de Bilbao, reflexiona sobre los avances que han aparecido en los últimos años en el campo de la hipertensión arterial pulmonar y que nos han llevado a modificar nuestra actuación cotidiana con los enfermos con esta patología, al tiempo que nos enfrenta a la cruda realidad de esta aún gravísima complicación que presentan algunos de nuestros enfermos con diferentes patologías autoinmunes, especialmente la esclerodermia. En el segundo, los Dres. Raúl Menor Almagro, Josefa Jiménez Arjona y Carmen García Guijo, de los Servicios de Medicina Interna, Neurología y Reumatología del Hospital de Jerez, nos ponen al día sobre la utilidad de los anticuerpos antiacuaporina 4 en el diagnóstico de la neuromielitis óptica.

Contamos, además, con los clásicos comentarios de las recientes publicaciones de la literatura internacional en diferentes campos de las enfermedades autoinmunes. Se suman a nuestro panel de comentaristas: el Dr. Miguel Cordero Coma, del Servicio de Oftalmología, del Hospital de León, la Dra. Paqui Hernández Mohedo, del Servicio de Hematología del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, la Dra. Mónica Zamora Pasadas, de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, y la Dra. María del Pilar Martínez Tirado, del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico S. Cecilio de Granada. Todos ellos extraordinarios profesionales que contribuirán a mantener y aumentar la calidad de nuestras revisiones.

Quiero agradecer a todos los autores su disponibilidad, que hace que la elaboración de Cuadernos sea una tarea tan agradable y sencilla. No olvido en el capítulo de agradecimientos a la industria, y muy en especial a ACTELION, que hace posible que número tras número podamos salir a la luz.

Un fuerte abrazo a todos

Norberto Ortego Centeno





Mª Victoria Egurbide Arberas

Hospital Universitario Cruces, Barakaldo. Bizcaia.

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR: ¿QUÉ HEMOS APRENDIDO EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS?

La hipertensión pulmonar -HP- es una complicación conocida de la esclerosis sistémica -ES-, reconocida en la actualidad como una de las causas principales de morbi-mortalidad <sup>1</sup> e incluida en los nuevos criterios de clasificación <sup>2</sup> con peso similar a las manifestaciones clásicas de la enfermedad. La hipertensión arterial pulmonar -HAP-, grupo 1 de la clasificación de HP <sup>3</sup>, es el tipo más frecuente de HP en los pacientes con ES, con una prevalencia estimada del 9% en un meta-análisis sobre 3818 pacientes <sup>4</sup>. Pero en la ES también pueden ocurrir otras formas de HP: enfermedad veno-oclusiva pulmonar (grupo 1<sup>^</sup>), HP secundaria a disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo (grupo 2), secundaria a la afección intersticial pulmonar (grupo 3) o, más infrecuente, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (grupo 4) en relación con la presencia de anticuerpos antifosfolípido. Es difícil conocer la prevalencia de estas formas de HP en la ES ya que habitualmente no se incluyen en los registros de pacientes.

La investigación clínica y básica desarrollada en los últimos años ha hecho que los médicos que atendemos a pacientes con HP asociada a ES tengamos un conocimiento de la enfermedad y de sus opciones de tratamiento mayor que hace una década, contribuyendo a mejorar el pronóstico de esta enfermedad. Sin embargo, las diferencias metodológicas entre los estudios de supervivencia no permiten concluir definitivamente que ésta haya mejorado, como ha señalado Janet Pope en una editorial reciente <sup>5</sup>.

La mortalidad de los pacientes con ES que desarrollan HAP sigue siendo elevada <sup>6</sup>, del 52% a 3 años según los resultados de un meta-análisis reciente, a pesar de los nuevos tratamientos disponibles <sup>7</sup>. Por otro lado, disponemos de estudios que muestran resultados beneficiosos del tratamiento en fases iniciales de la enfermedad. El registro REVEAL (2716 pacientes con HAP) ha demostrado que la clase funcional "basal" en el momento del diagnóstico e inicio del tratamiento tiene valor predictivo sobre la supervivencia <sup>8</sup>; y un estudio de Humbert et al <sup>9</sup> mostró un mejor pronóstico en los pacientes identificados me-

dante un programa de detección activa comparados con los identificados en la práctica clínica habitual.

El diagnóstico precoz de la HAP sigue siendo difícil, y los programas de detección precoz en individuos asintomáticos se recomiendan únicamente en poblaciones de alto riesgo. En la actualidad, las guías europeas de las sociedades de Cardiología -ESC- y Respiratorio -ERS- recomiendan por consenso la realización de screening ecocardiográfico en los pacientes diagnosticados de ES sintomáticos y que "puede considerarse" en los pacientes asintomáticos.

En la última década se han realizado numerosos trabajos analizando el valor de cada uno de los recursos disponibles para la detección precoz, el diagnóstico y el tratamiento de la HAP en pacientes con ES. Estudios iniciales señalaban a la ES limitada como la forma asociada con la HAP, pero estudios más recientes muestran una prevalencia similar entre ambas formas difusa y limitada de ES <sup>10, 11</sup>. El valor de los autoanticuerpos en el diagnóstico de HAP es limitado, pero la presencia de anticuerpos anticentrómero, anti Th/To y anti U3RNP, así como la ausencia de anticuerpos anti Scl70, se consideran factores de riesgo para el desarrollo de HAP (10). Estudios recientes sugieren que una combinación de datos clínicos, funcionales respiratorios incluyendo DLCO, biomarcadores y ecocardiografía tienen un valor predictivo mayor que la ecocardiografía aislada <sup>12</sup>.

La utilidad de la **exploración funcional respiratoria** -EFR- centrada en los volúmenes pulmonares y la capacidad de difusión de monóxido de carbono -DLCO- para la detección precoz de HAP ha sido analizada en varios estudios <sup>12-16</sup>. Pero los criterios de inclusión empleados y los diferentes puntos de corte para evaluar la DLCO (<45% a <70%) unido a la ausencia de estudio hemodinámico para confirmar HAP, dificultan la evaluación de la prueba diagnóstica. En este contexto, la reducción desproporcionada de la DLCO sugiere la posibilidad de HAP, y la combinación de DLCO < 70.3% con una relación entre la capacidad vital forzada CVF/DLCO  $\geq 1.82$  resulta en una sensibilidad del 50% y una especificidad del

100% para detectar HAP en pacientes con ES. Sin embargo, hay que tener en cuenta que valores bajos de DLCO pueden tener otras implicaciones como la presencia de enfermedad veno-oclusiva pulmonar -EVOP-. Los trabajos de Gunther<sup>17</sup> y Dorfmueller<sup>18</sup> sugieren que la EVOP es más frecuente en pacientes con ES que en otras formas de HAP. Las recomendaciones actuales<sup>19</sup> incluyen la EFR con DLCO en las pruebas iniciales de screening con un grado de evidencia alto según la escala GRADE, siendo menor su utilidad en el seguimiento.

**La fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral** -NT-proBNP- es un biomarcador que puede añadir un valor adicional para la detección precoz de HAP. En las guías para el diagnóstico y tratamiento de la HP se recomienda la determinación NT-proBNP ya que valores elevados se asocian con mayor mortalidad. Los trabajos de Allanore y Mujerkee<sup>15</sup>,<sup>20</sup> mostraron que era un marcador biológico sensible y específico para el incremento precoz de presión en la arteria pulmonar. El estudio de Williams señaló<sup>21</sup> que los niveles elevados de NT-proBNP estaban directamente relacionados con la gravedad de la HAP, y que niveles inferiores a 395 pg/ml podrían ayudar a descartar HAP en ES, si bien el estudio incluye pocos pacientes en el grupo control y no todos tienen realizado un cateterismo cardiaco derecho -CCD- imprescindible para confirmar el diagnóstico de HAP. Un análisis del registro REVEAL muestra que los niveles de NT-proBNP en la ES son más elevados que en otras formas de HAP, a pesar de una afección hemodinámica menor<sup>22</sup>. La recomendación actual para detección precoz<sup>19</sup> de HAP en ES incluye la determinación de NT-proBNP con un grado de evidencia moderado según la escala GRADE, y baja en caso de aparición de nuevos signos o síntomas.

En el V Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar celebrado en Niza se acordó que el **ecocardiograma transtorácico** -ETT- continua siendo la prueba de referencia para la detección precoz de HAP en la ES, sin olvidar que es imprescindible la realización de un CCD para la confirmación del diagnóstico<sup>12</sup>. Las Asociaciones Americana de Cardiología, Europea de Cardiología y Europea de Respiratorio recomiendan la realización de ETT anual para la detección precoz en pacientes asintomáticos. La velocidad de reflujo tricuspídea -VRT- es un parámetro determinante en la estimación de la presión pulmonar. Valores de VRT entre 2.73 y 3.16 m/s en pacientes asintomáticos o entre 2.5 y 3 m/s en pacientes con síntomas han sido predictores de HAP confirmada mediante CCD en el 20-67% de los casos<sup>23</sup>, y el estudio DETECT<sup>24</sup> demostró que más de un tercio de todos los pacientes con ES y HAP tenían una VRT < 2.8 m/s. La estimación de la presión pulmonar por Doppler tiene varias limitaciones, lo que explica las discrepancias existentes con los estudios hemodinámicos. Pero, afortunadamente, la integración de diferentes parámetros de la ecocardiografía

bidimensional y Doppler (tamaño de las aurículas, tamaño y función de los ventrículos, desplazamiento del septo en sístole, TAPSE, relación E/e', etc) proporcionan abundante información sobre la situación hemodinámica que facilita la selección de pacientes con sospecha de HAP a remitir para CCD<sup>25</sup>. Un trabajo reciente de Gopal<sup>26</sup> en pacientes con ES confirma la relación de las medidas ecocardiográficas con el estudio hemodinámico, especialmente en un subtipo de pacientes con ES estratificados por parámetros de función respiratoria (CVF%/DLCO%  $\geq$  1.6)-

Otra situación no resuelta en la actualidad es el papel de la **ecocardiografía de esfuerzo** en la detección precoz de HAP. Son numerosos los trabajos<sup>27-31</sup> que han relacionado el hallazgo de una presión pulmonar sistólica elevada en el ETT de esfuerzo con el desarrollo de HAP. Los pacientes con ES tienen un incremento inapropiado de la presión pulmonar sistólica estimada por ETT con el ejercicio debido a la rigidez del lecho vascular, y un cambio de presión de más de 18 mmHg tiene una sensibilidad del 50% y una especificidad del 90% para el desarrollo de HAP en el estudio de Codullo<sup>30</sup>. Sin embargo, un estudio multicéntrico con 164 pacientes diagnosticados de ES y una presión pulmonar sistólica < 40 mmHg medida por ETT en reposo, la elevación de la presión pulmonar ocurría en casi la mitad de los pacientes influenciada por la edad, la afección intersticial y/o la disfunción ventricular sistólica o diastólica<sup>32</sup>. En conclusión, actualmente no conocemos la relevancia pronóstica de la HP desencadenada por el esfuerzo, por lo que el ETT de esfuerzo no está recomendado como prueba para la detección precoz.

La combinación de ETT, EFR y/o biomarcadores amplían la posibilidad de detección precoz de HAP en ES como ya se ha comentado<sup>14,15</sup>, y el trabajo de Gladue<sup>33</sup> muestra que una presión pulmonar sistólica > 50 mmHg estimada por ETT junto a una DLCO < 60% permitiría capturar al 94% de los pacientes, si bien los controles no fueron cateterizados. El estudio DETECT<sup>24</sup> ha elaborado un algoritmo basado en la evidencia para la detección precoz de la HAP en la ES, siendo un instrumento no invasivo y sensible que minimiza el número de diagnósticos no detectados y que permite identificar casos de enfermedad más leve basándose en criterios clínicos, analíticos, funcionales respiratorios y ecocardiográficos aplicados secuencialmente, e indicando la realización de cateterismo cardiaco derecho en los casos seleccionados. El algoritmo aglutina parámetros clínicos y funcionales en un primer paso para determinar la indicación de realizar ETT, y según el resultado del mismo remitir a CCD. Este procedimiento tiene una sensibilidad alta (96%) pero una especificidad del 48%, por lo que el porcentaje de CCD necesarios en la población de riesgo elegida es del 62%.

Las recomendaciones actuales de médicos expertos que asisten a los pacientes con ES para la detección precoz de HAP<sup>19</sup> incluyen las pruebas

diagnósticas disponibles según el grado de evidencia aplicando la escala GRADE: EFR con DLCO, ETT, y NT-proBNP con un nivel de evidencia menor.

**La resonancia magnética cardiaca** –RMC- es una prueba no invasiva que proporciona imágenes tridimensionales con alta resolución y está considerada como la prueba de oro (gold standard) para la valoración del ventrículo derecho –VD-. Reconocida su utilidad para el estudio de la afección cardiaca en la ES<sup>34</sup> y teniendo en cuenta que se acepta la función cardiaca derecha como determinante principal de supervivencia en la HAP, actualmente numerosos estudios han valorado su utilidad. Proporciona información sobre la estructura, función y volúmenes del VD, que son difíciles de obtener por otros medios no invasivos. Además de información anatómica detallada proporciona información hemodinámica, metabólica, de perfusión y viabilidad sobre el corazón y el sistema pulmonar y, aunque menos útil para la estimación de la presión en la arteria pulmonar, proporciona diferentes variables que han demostrado un valor predictivo alto de mortalidad y supervivencia en la HAP y, concretamente, en las formas asociadas a ES<sup>35</sup>. Además, la RM cardiaca no utiliza radiación ionizante y emplea contrastes no tóxicos. Esta limitada por su elevado coste, la necesidad de tiempos de análisis más prolongados, necesidades de soporte técnico y experiencia de los profesionales que interpretan las imágenes, es incompatible con los marcapasos y bombas de infusión, y mantener los soportes de oxigenoterapia puede ser difícil. Con todo, la RM cardiaca probablemente se convierta en un elemento fundamental para próximos estudios de diagnóstico, pronóstico y respuesta al tratamiento en la HAP.

**La prueba de marcha de 6 minutos** (PM6M) es una prueba sencilla, reproducible y validada para medir la capacidad de ejercicio, y que se ha utilizado como objetivo principal para evaluar la eficacia de diferentes fármacos para el tratamiento de la HAP en los ensayos clínicos. Sin embargo, la PM6M tiene varias limitaciones que dificultan su interpretación: el efecto aprendizaje, el efecto “techo”, las características demográficas del paciente o la presencia de comorbilidades; y es difícil asegurar el significado clínico del cambio en la distancia recorrida, aparte del significado estadístico analizado. El objetivo de tratamiento actual para la PM6M es recorrer una distancia superior a 380 metros. En el V Simposio celebrado en Niza se ha propuesto elevar esa distancia a 440 m para algunos pacientes, usando un porcentaje prefijado que refleje mejor el objetivo del tratamiento. Para aquellos pacientes que superan la distancia prefijada se recomienda realizar una prueba de esfuerzo cardio-pulmonar que permite valorar mejor la capacidad de ejercicio del paciente, y considerando además que el consumo pico de oxígeno predice supervivencia<sup>36</sup>.

En la evaluación del valor pronóstico de la prueba, un reciente metanálisis sobre 3112 pacientes

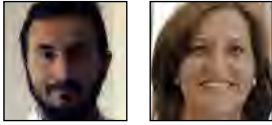
incluidos en 22 ensayos clínicos concluyó que los diferentes tratamientos reducían todas las causas de muerte, hospitalizaciones, necesidad de tratamientos de rescate o trasplante, pero que los cambios en la PM6M no predecían los efectos favorables sobre los eventos clínicos<sup>37</sup>. Y el trabajo de Gabler<sup>38</sup> evaluando 10 ensayos clínicos diferentes, concluyó que los cambios en la PM6M no explican una gran proporción de los efectos del tratamiento y que, como objetivo subrogado para eventos clínicos, puede tener una validez modesta. Si la distancia recorrida se correlaciona con la capacidad de ejercicio y el funcionamiento del VD, si la distancia recorrida debe medirse como un valor absoluto y cuánto o como un porcentaje predeterminado en función del sexo, edad, peso, etc son cuestiones importantes sin resolver. La PM6M ha sido una herramienta fundamental en el diseño de los ensayos clínicos, para la aprobación de nuevos fármacos por las agencias reguladoras, así como para el control evolutivo y respuesta al tratamiento de los pacientes. Pero en la actualidad parece necesario revisar el papel de la PM6M en los ensayos clínicos y buscar objetivos más robustos de morbi-mortalidad que demuestren una mejoría en la supervivencia de la enfermedad.

En **conclusión**, la hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una complicación grave y una de las principales causas de muerte en la esclerosis sistémica/esclerodermia. Antes del inicio de las terapias específicas, la supervivencia a los 5 años de los pacientes con esclerodermia y HAP era del 10% frente a una supervivencia del 80% de los pacientes con esclerodermia sin HAP<sup>39</sup>. Pero aunque el pronóstico ha mejorado, continúa siendo poco satisfactorio a largo plazo. La detección precoz es una herramienta fundamental para poder modificar la evolución natural y la supervivencia de esta complicación. Disponemos de herramientas para hacerlo, y en la última década hemos podido evaluar sus resultados de forma aislada y combinada. Identificar los diferentes fenotipos entre los pacientes con ES permitirá avanzar en el diagnóstico y tratamiento, así como mejorar la supervivencia de esta grave enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Steen V, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 940-4
2. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1747-55
3. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:D34-41

4. Avouac J, Airò P, Meune C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and meta-analysis of 5 studies. *J Rheumatol* 2010; 37: 2290-8
5. Pope J. Survival is improving in systemic sclerosis: true or false?. *Rheumatology* 2012; 51: 959-61
6. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1940-6
7. Lefevre G, Dauchet L, Hachulla E, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension. A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2412-23
8. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122: 164-72
9. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3522-30
10. Yaquib A, Chung L. Epidemiology and risk factors for pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 14: 302
11. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, et al. The registry of the German network for systemic scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology* 2008; 47: 1185-92
12. Hoepfer M, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D42-50
13. Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 516-22
14. Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43: 461-6
15. Allanore Y, Avouac J, Zerkal D, et al. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 284-91
16. Schreiber BE, Valerio CJ, Keir GJ, et al. Improving the detection of pulmonary hypertension in systemic sclerosis using pulmonary function tests. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3531-9
17. Günther S, Jais X, Maitre S, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2995-3005
18. Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum Pathol* 2007; 38: 893-902
19. Khanna D, Gladue H, Channick R, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 3194-201
20. Mukerjee D, Yap LB, Holmes AM, et al. Significance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2003; 97: 1230-6
21. Williams MH, Handler CE, Akram R, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27: 1485-94
22. Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest* 2010; 138: 1383-94
23. Gladue H, Altork N, Townsed W, et al. Screening and diagnostic modalities for connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;
24. Coglán JG, Denton CP, Grünig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1340-44
25. Mazurek JA, Forfia PR. Enhancing the accuracy of echocardiography in the diagnosis of pulmonary arterial hypertension: looking at the heart to learn about the lungs. *Curro pin Pulm Med* 2013; 19: 437-45
26. Gopal DM, Doldt B, Finch K, et al. Relation of novel echocardiographic measures to invasive hemodynamic assessment in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Care Res* 2014; 66: 1386-94
27. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 151-7
28. Callejas-Rubio JL, Moreno-Escobar E, Martin de la Fuente P, et al. Prevalence of exercise pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *J Rheumatol* 2008; 35: 1812-6
29. Steen V, Chou M, Shanmugam V, et al. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Chest* 2008; 134: 146-51
30. Codullo V, Caporali R, Cuomo G, et al. Stress Doppler echocardiography in systemic sclerosis evidence for a role in the prediction of pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2403-11
31. D'Alto M, Ghio S, D'Andrea A, et al. Inappropriate exercise-induced increase in pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis. *Heart* 2011; 97: 112-7
32. Gargani L, Pignone A, Agoston G, et al. Clinical and echocardiographic correlations of exercise-induced pulmonary hypertension in systemic sclerosis: a multicenter study. *Am Heart J* 2013; 165: 200-7
33. Gladue H, Steen V, Allanore Y, et al. Combination of echocardiographic and pulmonary function test measures improves sensitivity for diagnosis of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: analysis of 2 cohorts. *J Rheumatol* 2013; 40: 1706-11)
34. Hachulla AL, Launay D, Gaxotte V, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1878-84
35. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, et al. Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 252-60
36. Deboeck G, Scoditti C, Huez S, et al. Exercise testing to predict outcome in idiopathic versus associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 40: 1410-9
37. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. Do changes of 6-min walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1192-201
38. Gabler NB, French B, Strom BL, et al. Validation of 6-min walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation* 2012; 126: 349-56
39. Fisher A, Bull T, Steen V. Practical approach to screening for scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 303-10



Raúl Menor Almagro <sup>1</sup>  
Josefa Jiménez Arjona <sup>2</sup>  
Carmen García Guijo <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sección de Reumatología, <sup>2</sup> Servicio de Medicina Interna y  
<sup>3</sup> Sección de Neurología. Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera.

## UTILIDAD DEL ANTICUERPO ANTIACUAPORINA 4 EN LA NEUROMIELITIS ÓPTICA, Y SU ASOCIACIÓN A ENFERMEDADES AUTOINMUNES

La neuromielitis óptica (NMO) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante que afecta al sistema nervioso central (SNC) caracterizada por la coexistencia de neuritis óptica (NO) y mielitis transversa aguda (MTA) de tres o más segmentos espinales. Su etiología, aunque desconocida, se ha relacionado con mecanismos autoinmunes y se ha asociado a la existencia de anticuerpos antiacuaporina-4 (IgG-NMO) <sup>1</sup>.

### 1. NEUROMIELITIS ÓPTICA

Descrita por Devic en 1894 se consideró durante muchos años una variante de la esclerosis múltiple (EM) por su carácter desmielinizante y episodios recurrentes, si bien hoy en día se considera una enfermedad con entidad propia debido principalmente a sus manifestaciones clínicas, respuesta al tratamiento y pronóstico <sup>2,3</sup>.

#### Epidemiología

En la población caucásica presenta una incidencia anual de 0,4 casos/100000 personas año, con una prevalencia de 4,4 casos/100000 habitantes año, mostrando este mismo estudio una mayor afectación en mujeres en una proporción de 2,8:1 y una media de edad de 35,6 (15-64) años, y representa el 1,5-2% de enfermedades desmielinizantes del SNC <sup>4,5</sup>. En otras razas esta proporción aumenta de forma significativa, alcanzando el 15% en afrobrasileños, 20-30% en japoneses, 36% en chinos y hasta un 48% en Singapur, con similar edad de inicio (39 años) pero marcado aumento del predominio en mujeres (9:1) respecto a pacientes caucásicos <sup>6</sup>.

#### Etiopatogenia

No se conoce con exactitud la importancia de la influencia genética en la EM y NMO, pero en un estudio previo entre pacientes y sujetos sanos ciertos alelos del antígeno leucocito humano HLA-DPB1\*0501 se halló con mayor frecuencia en la aquellos que padecían NMO <sup>7</sup>.

En los últimos años el modelo etiopatogénico adoptado para comprender la causa de la NMO es el de los

mecanismos autoinmunes. De esta forma, factores ambientales aún no identificados en un sujeto genéticamente predispuesto a la enfermedad provoca en su sistema inmune una disregulación, que conduce a la activación humoral y celular y formación de autoanticuerpos que producen una lesión inflamatoria de los tejidos ricos en canales acuaporina 4 <sup>2</sup>.

En lo referente a la afectación del cordón medular en la MTA, aparte de la presencia en su fisiopatología de fenómenos trombóticos, también se ha propuesto la existencia de mecanismos autoinmunes como causantes de la lesión. Dentro de éstos encontramos tres teorías: el mimetismo molecular entre antígenos infecciosos y antígenos comunes de la médula espinal, la estimulación de linfocitos T por antígenos microbianos y por último la lesión medular específica por estos anticuerpos antiacuaporina <sup>8</sup>.

#### Clínica

La edad de inicio de la NMO varía desde la infancia hasta la edad adulta, con dos picos de instauración: uno en la infancia y el otro de 40 a 50 años. Es más frecuente su curso en brotes o períodos de ataques, con recuperación parcial, seguidos por períodos de remisión, afectando esta forma recurrente de NMO principalmente a mujeres. Después del ataque inicial, la enfermedad sigue un curso impredecible <sup>9</sup>.

Cuando su presentación es monofásica, es decir con episodios de novo bilaterales y presencia de mielitis severas casi simultáneamente o en una sucesión rápida y sin repetición de los eventos, es más frecuente en jóvenes <sup>1,10,11</sup>.

La NO se caracteriza por pérdida de agudeza visual, con dolor a la movilización ocular y discromatopsia en uno o ambos ojos. Generalmente es unilateral con posterior afectación contralateral. El campo visual revela escotoma central y el fondo de ojo puede ser normal o patológico. En un 60% de los casos, las recaídas ocurren dentro del primer año y en 90% en los tres primeros años tras el diagnóstico. Más del 50% de los pacientes quedan ciegos de uno o ambos ojos a causa de la neuritis óptica en los 4 primeros años de la afectación. La ceguera ocurre en el 60% de las formas recurrentes y en el 22% de las monofásicas <sup>6</sup>.



**Figura 1.** RNM en secuencia T2. Mielitis transversa aguda de gran segmento en medula espinal dorsal, desde D5 a D12. Ensanchamiento medular con señal hiperintensa.

La afectación medular suele presentarse como una mielitis transversa completa y sus manifestaciones típicas son paraplejía o paraparesia, pérdida de sensibilidad por debajo de la lesión y disfunción esfinteriana. Otras manifestaciones comunes son los espasmos tónicos paroxísticos de las extremidades y tronco, que suelen ser recurrentes, dolorosos y con duración de entre 20 y 45 segundos. Puede estar presente el signo de L'hermitte en la afectación cervical<sup>10</sup>. El hipo y las náuseas persistentes e intratables se pueden presentar en el 17-43% y la afectación respiratoria puede generar fallo respiratorio y muerte por extensión al tronco del encéfalo en un tercio de los pacientes<sup>11,12</sup>.

#### Diagnóstico

Es fundamentalmente clínico, pero la evidencia de lesiones medulares y cerebrales en la RNM se establece como la prueba determinante en el diagnóstico de esta enfermedad, y además resulta de gran utilidad en la diferenciación con la EM.

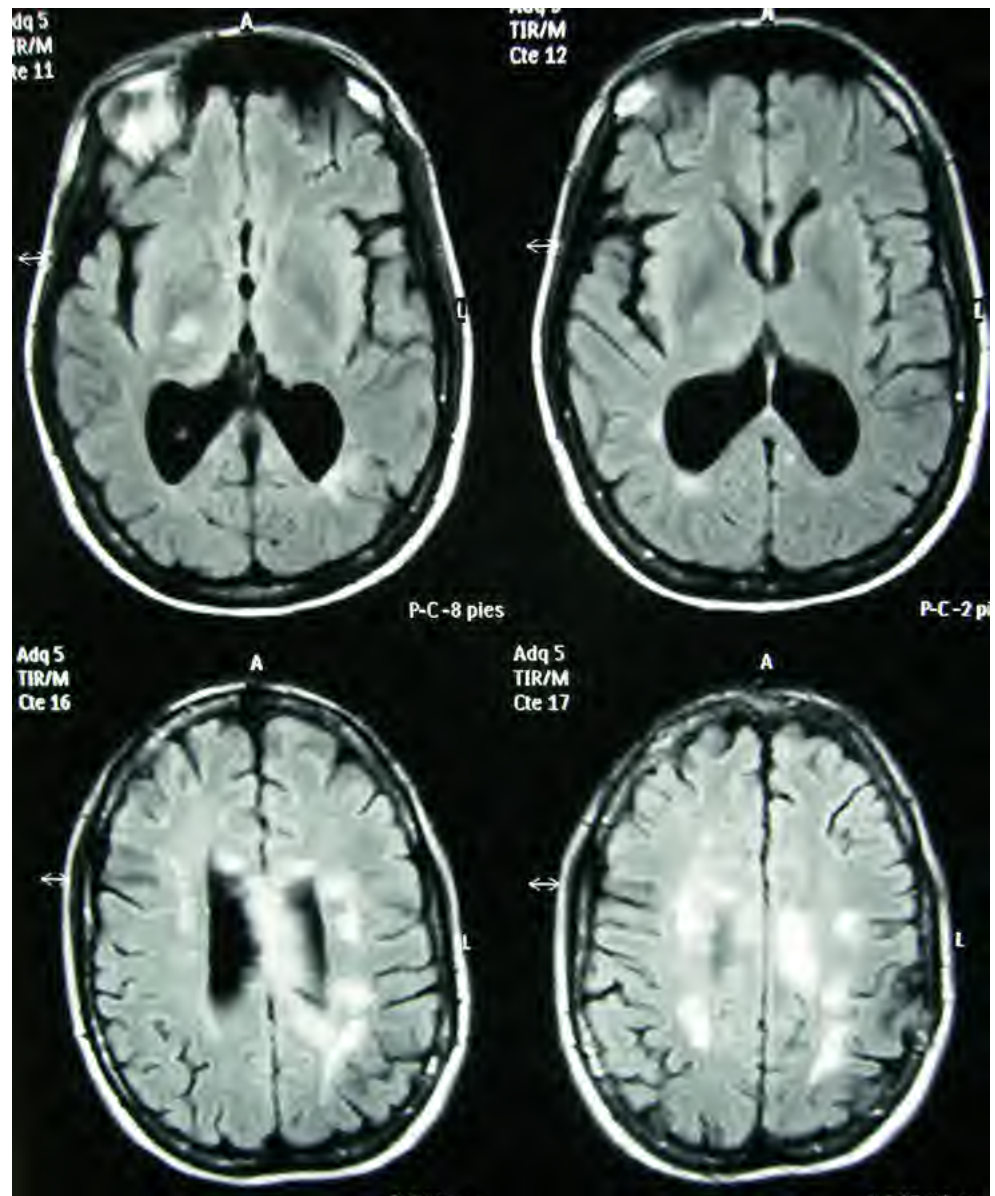
En la médula espinal, las características imágenes en la RNM de MTA extensa es uno de los criterios diagnósticos de la enfermedad, y su afectación en tres o más segmentos vertebrales muestra una sensibilidad del 98% y una especificidad del 83% para el diagnóstico de NMO<sup>6,13</sup>. Su lesión consiste en una imagen hiperintensa en T2 que se extiende por tres o más segmentos medulares contiguos y de localización central (Figura

1). En T1 estas lesiones pueden ser hipointensas indicando necrosis y cavitación, mientras que si muestran realce con la administración de gadolinio indican inflamación activa<sup>3</sup>.

A nivel encefálico las imágenes al inicio de la enfermedad suelen ser normales, pero en su evolución, aún asintomáticas en la mayoría de los casos, pueden mostrar afectación de la sustancia blanca<sup>2</sup>. Estas lesiones cerebrales características son de vital importancia en la diferenciación precoz entre la NMO y la EM. En las primeras, si se presentan, muestran cambios poco específicos en tercer y cuarto ventrículo, periventriculares, cuerpo caloso, hipotálamo o tronco. En la EM suelen localizarse a nivel periventricular, yuxtacortical e infratentorial<sup>2,6,14</sup>. Estas áreas de desmielinización son más grandes, en menor número y de límite menos definido en comparación con la EM (Figura 2). La afectación del nervio óptico incluso en etapa temprana de la enfermedad también es una característica diferenciadora en la RNM<sup>15</sup>.

El líquido cefalorraquídeo de los pacientes con NMO presenta pleocitosis de más de 50 leucocitos/mm<sup>3</sup>, con predominio de neutrófilos (inusual en EM), lo cual puede reflejar la severidad de la mielitis que a menudo desemboca en necrosis<sup>16</sup>. La elevación de proteínas se da en aproximadamente la mitad de los casos y la presencia de banda oligoclonales de Ig su-





**Figura 2.** RNM de cráneo en secuencia T2, con múltiples lesiones en sustancia blanca a nivel periventricular, periauricular y en corona radiada derecha. Lesión de gran tamaño desde brazo posterior de cápsula interna derecha hasta pedúnculo mesencefálico derecho.

pernumerarias en un 15-30%, a diferencia de la EM donde se halla en el 85% de los casos <sup>3,17</sup>.

En el estudio neurofisiológico los potenciales evocados del nervio óptico, usados para evaluar la conductividad de los impulsos eléctricos a través de fibras nerviosas mielinizadas, pueden resultar alterados incluso en la fase subclínica <sup>18</sup>.

Respecto a las prueba inmunológicas los anticuerpos antinucleares (ANA), anti DNA de doble cadena y anticuerpos anti tiroideos son frecuentes en las NMO, sobre todo en su asociación con enfermedades autoinmunes <sup>19</sup>. El hallazgo de IgG-NMO en el año 2004 resulta determinante en el estudio de esta enfermedad y obliga a replantear nuevo criterios diagnósticos. Los realizados en el 2006 establecían como criterios absolutos NO y MTA, y al menos dos criterios de apoyo: RNM

no sugestiva de EM, RNM con lesión de tres o más segmentos medulares y seropositividad para IgG-NMO <sup>20</sup>. En el año 2008 se vuelven a revisar los criterios por la National Multiple Sclerosis Society (NMSS), con alguna modificación <sup>21</sup> (Figura 3).

#### Tratamiento

Podemos dividir la terapia de la NMO en aquella pautada en la fase aguda de los brotes y el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento para disminuir la frecuencia de los episodios y la progresión de la discapacidad.

En la fase aguda se indica la administración de corticoides intravenosos (metilprednisolona 1gr/día de 3 a 5 días). Confirmado el diagnóstico y en función de la severidad del episodio dosis de administración oral como mantenimiento puede ser considerada <sup>22</sup>. Si

**Figura 3.** Criterios NMSS, 2008.

Criterios absolutos:	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neuritis óptica.</li> <li>2. Mielitis transversa aguda (hiperintensidad manifiesta en T2&gt;3 segmentos vertebrales e hipointensidad en T1 durante la MTA).</li> </ol>
Sarcoidosis, vasculitis o LES (clínicamente manifiesta) excluye el diagnóstico de NMO.	
Al menos un criterio de apoyo:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RNM cerebral de inicio que no cumpla criterios para esclerosis múltiple.</li> <li>- Seropositividad para anticuerpo antiacuaporina (NMO-IgG).</li> </ul>

no se evidencia mejoría significativa se plantea como alternativa la plasmaféresis, pudiendo existir durante su tratamiento un rápido descenso de IgG-NMO, lo que podría ocasionar un efecto rebote. Por este motivo se prefiere el uso de inmunosupresores asociados <sup>23</sup>. La gammaglobulina i.v. no ha demostrado su eficacia en la NMO. Sí se ha contemplado su uso en pacientes con difícil tolerancia a corticoides como en diabéticos mal controlados, o en los de difícil manejo con plasmaféresis por inestabilidad hemodinámica o falta de accesos vasculares <sup>24</sup>.

El tratamiento dirigido a reducir la frecuencia de los brotes contempla el uso de distintos inmunosupresores. Si bien no existen ensayos controlados aleatorizados que avalen la intervención terapéutica más adecuada en la actualidad disponemos de estudios prospectivos y retrospectivos que muestran la respuesta a las distintas terapias. Azatioprina y rituximab son sugeridos como la primera línea de tratamiento por su experiencia a largo plazo y aceptable perfil de seguridad.

Azatioprina, el de mayor experiencia para el control de la producción de anticuerpos, se pauta en dosis de 2-3 mg/kg/día o 100 mg/día durante la fase de remisión, a menudo en combinación con prednisona vía oral. Numerosas series de pacientes tratados con azatioprina mostraron mejoría clínica y ausencia de brotes, sin efectos secundarios significativos <sup>25</sup>. Rituximab muestra su utilidad en su selectiva acción contra las células B. En dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> demostró reducción de la tasa de brotes anuales y estabilización hasta en un 80% de los pacientes <sup>26</sup>.

Otros fármacos inmunosupresores son recomendados como segunda línea de tratamiento, como una alternativa terapéutica. Micofenolato de mofetilo en una media de dosis de 2 gramos/días es aconsejado en algunos estudios por reducción de la tasa anual de recaídas <sup>27</sup>. Metotrexate junto con prednisona expresó estabilización clínica en pequeñas series descritas, y en monoterapia en pacientes pediátricos <sup>28</sup>. Mitoxantrone, en infusión intravenosa en dosis de 12 mg/m<sup>2</sup> mensualmente durante seis meses y posteriormente

tres trimestrales, también consta de estudios observacionales donde se observa entre un 75-80% de reducción de recaídas <sup>29</sup>. Respecto a la ciclofosfamida, si bien ha mostrado eficacia en algunos casos <sup>19, 30</sup>, actualmente su uso ha quedado relegado a fracaso en tratamientos previos.

En la progresión de la enfermedad y fallo a las líneas de tratamiento referidas la terapia de combinación (principalmente metrotexate, azatioprina o ciclosporina junto a esteroides orales) o nuevos fármacos como tocilizumab, anticuerpo bloqueante del receptor de interleuquina 6, pueden ser administrados <sup>31</sup>.

Finalmente el estudio del anticuerpo anti-acuaporina 4 recombinante, que compite con el IgG-NMO en paciente con NMO, se presenta como una prometedora posibilidad de tratamiento en estos pacientes <sup>32</sup>. Por el contrario natalizumab no ha mostrado evidencia en la remisión de los brotes <sup>33</sup>.

## 2. UTILIDAD DE IGG-NMO

Los anticuerpos acuaporina 4, también denominados NMO-Ig G, son autoanticuerpos contra la acuaporina4, proteínas transmembrana de máxima concentración en el SNC (principalmente en corteza cerebral y cerebelosa, nervio óptico, hipocampo y médula espinal) y de vital importancia en la etiopatogenia y en el diagnóstico de la NMO <sup>34</sup>.

La presencia de estos autoanticuerpos dirigidos contra los canales de agua (acuaporina 4) presentes en las prolongaciones de los astrocitos provocan su disfunción e internalización con activación del complemento, lo cual aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica permitiendo el depósito de Ig G y complemento en el espacio perivascular, con infiltrados de granulocitos, eosinófilos en las paredes vasculares y la consecuente desmielinización, daño neuronal y necrosis <sup>35</sup>. Estas características fisiopatológicas distinguen a la NMO de otros procesos desmielinizantes.

En una revisión de la literatura, hasta la fecha se han empleado hasta 40 inmonoensayos distintos para su detección en NMO. Según el sustrato utilizado estos test se pueden dividir en aquellos que utilizan para el ensayo tejidos, células o extracto de proteínas. La sensibilidad de la prueba con las distintas técnicas inmunológicas varía ampliamente, pero todos los estudios mantienen una elevada especificidad para esta enfermedad neurológica <sup>36</sup>. Trabajos epidemiológicos recientes en la población china han mostrado una sensibilidad del 71% y una especificidad del 91% <sup>37</sup>. En población europea el análisis para NMO y mielitis transversa extensa reveló una sensibilidad del 63% y especificidad del 98,3% <sup>38</sup>.

En el año 2011 el Departamento de Neurología de la Clínica Mayo desarrolló un estudio para determinar la distribución por sexo y edad de los pacientes a los que se analizaba IgG-NMO en su laboratorio de neuroinmunología durante 5 años. En aquellos con el test positivo para este el resultado mostró una mayor frecuencia en mujeres (8:1,  $p < 0,01$ ). La proporción de pacientes pediátricos representó en 5,3%, y el 12,1% en mayores de 65 años, siendo la media de edad de paciente seropositivos de 46 años, respecto a los 42 años en los seronegativos ( $p < 0,01$ ). La tasa de seropositividad del test aumentó en mujeres después de los 50 años. Sin embargo las limitaciones del estudio, como los propios autores describen, son la posible disminución de la titulación (incluso negatividad del test) en aquellos con tratamiento precoz y agresivo desde el inicio, y que no se registraran las características clínicas de los pacientes con IgG-NMO positivo <sup>39</sup>.

Y es que los títulos de IgG-NMO han adquirido importancia en los últimos años. Son varios los trabajos longitudinales retrospectivos los que por distintas técnicas de análisis (principalmente con sustrato de proteínas, ELISA, FIPA) demuestran elevación significativa durante las recaídas respecto a las remisiones de la enfermedad, donde la afectación aguda va seguida de una disminución de los niveles de IgG-NMO. Es importante destacar que estas elevaciones son distintas entre pacientes, e incluso en las recaídas

en un mismo sujeto, por lo que hasta la fecha no ha quedado establecido un umbral en el que podamos hablar de inmediata recaída clínica <sup>40</sup>.

Este nivel de titulación de los propios autoanticuerpos también es un valor orientativo en el diagnóstico de la lesión del SNC. Así en la NMO los títulos se muestran significativamente más elevados que en aquellos con MT extensa <sup>37</sup>. Son diversos los trabajos que demuestran la existencia de este IgG-NMO en otras enfermedades inflamatorias desmielinizantes del SNC, en mayor o menor proporción. La detección de este anticuerpo en formas limitadas de NMO, como en pacientes con neuritis óptica recurrente sin afectación medular o en mielitis transversa extensa sin mielitis óptica, supone un importante factor precursor para la recurrencia de los episodios, y por tanto de evolución a NMO definida, englobándose estas patologías en el término de espectro de NMO <sup>4</sup>.

En el análisis realizado en el General Hospital of PLA de Pekín encuentran seropositividad en el 72% de las NMO, 25% de las neuritis ópticas, 17% de las mielitis transversas y en el 6% de los pacientes con esclerosis múltiple. En este mismo estudio observan significancia estadística en los niveles de IgG-NMO en mielitis transversa extensa recurrente respecto a MTA longitudinalmente extensa en un solo episodio ( $p < 0,05$ ) y MTA no extensa ( $p < 0,01$ ), pero diferencia no significativa entre NMO y MTA extensa recurrente <sup>41</sup>. De esta forma concluyen que ambas, MNO y la MTA extensa recurrente, forman parte del denominado "espectro de NMO" (NMOSDs), término que ya aparece incluso en los criterios clínicos de la revisión del 200620 (Figura 4).

Además, la seropositividad de este anticuerpo es de gran importancia en el diagnóstico diferencial de las imágenes radiológicas similares a la NMO. En la EM pueden existir imágenes coalescentes a nivel medular y en la afectación pediátrica de esta enfermedad se han encontrado casos de mielitis transversa extensa. Es la presencia de IgG-NMO un factor determinante en discernir la causa en estas enfermedades desmielinizantes de extensa afectación medular <sup>2, 15, 42</sup>.

**Figura 4.** Criterios diagnósticos de Wingerchuk et al para el espectro de NMO.

1. Episodios idiopáticos simples o recurrentes de mielitis transversa longitudinal extensa en RNM.
2. NO recurrente o simultánea bilateral.
3. Esclerosis múltiple opticoespinal en asiáticos.
4. NO o MTA longitudinal extensa asociada a enfermedades autoinmunes.
5. NO o MTA longitudinal extensa con lesiones típicas de NMO (hipotálamo, cuerpo caloso, periventricular o tronco).

### 3. ASOCIACIÓN A ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Hasta la fecha la asociación de la NMO y las enfermedades autoinmunes órgano específicas y no órgano-específicas no es totalmente conocida, a pesar del auge en el estudio en estas entidades.

No existe gran información en la epidemiología de esta asociación. En una revisión reciente de 17 artículos extraídos de Pub Med se analizaron 47 casos con criterios diagnósticos para NMO y SS. De ellos 42 fueron mujeres, con una media de edad de inicio de manifestaciones neurológicas de 36,2 años <sup>43</sup>.

En gran parte de los análisis de la presencia de IgG-NMO en las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo se ha observado que éste a títulos elevados es un claro indicador de lesión desmielinizante (NMO, MTA, y recurrencia de NO). No se observa en estos trabajos ningún caso de estas enfermedades autoinmunes con NMO cuando existe seronegatividad para este anticuerpo <sup>44</sup>. En la revisión de la literatura de casos de NMO y enfermedades autoinmunes no órgano específicas no se describe de forma exacta la frecuencia de esta rara asociación, pero en todas ellas queda determinada por la existencia de IgG-NMO, sirviendo además su detección para diferenciar entre complicaciones neurológica de la enfermedad autoinmune o la coexistencia con la NMO <sup>45</sup>.

Si bien existe una fuerte asociación entre los trastornos asociados con IgG-NMO (NMOSDs) y enfermedades autoinmunes no órgano específica (Lupus Eritematoso Sistémico -LES-, síndrome de Sjögren -SS-, artritis reumatoide, enfermedad mixta del tejido conectivo) y órgano específica (miastenia gravis y tiroiditis principalmente) muy pocos trabajos se han centrado en estudiar esta relación <sup>46,47</sup>. Con el objeto de aclarar este aspecto se desarrolla un trabajo en China con 155 pacientes con NMOSDs, y se dividen en tres grupos según estén diagnosticados de enfermedad autoinmune órgano-específica, no órgano-específica y no asociación a patología autoinmune. Los resultados mostraron una alta frecuencia afectación cerebral en los dos grupos de enfermedades autoinmunes respecto a el grupo sin esta enfermedad ( $p < 0.001$ ), con mayor frecuencia de lesión espinal cervical en las órgano-específicas. Pero el análisis clínico, biológico y radiológico no mostró las diferencias significativas esperadas <sup>48</sup>.

En otro estudio realizado por el grupo de la Clínica Mayo (en Rochester, USA) y el Centro Hospitalario Regional Universitario de Lille (Francia), con amplia experiencia en esta patología, se analizó la existencia de distintos anticuerpos (IgG-NMO, ANA y anti-Ro/SSA entre otros) en distintos grupos de pacientes: Un grupo con NMO, otro con NMOSDs y otro grupo control con LES y/o SS. En los pacientes americanos encontraron IgG-NMO positivo en el 66,7%, ANA en el 43,8% y anti-Ro/SSA en el 15,7% de pacientes con NMO y MTA extensa. ANA y anti-Ro/SSA eran más frecuentes en pacientes con IgG-NMO positivo que en aquellos IgG-NMO seronegativos de forma estadísticamente signifi-

cativa ( $p=0,01$ ). La falta de IgG-NMO en pacientes con LES/SS en ambos hospitales (excepto en 5 de ellos en que coexistían LES/SS con MTA extensa y NO) es consistente con la propuesta de que estas enfermedades desmielinizantes y el SS/LES son síndromes solapados que ocurren en el mismo paciente (como puede ocurrir en enfermedades autoinmunes órgano-específicas) <sup>49</sup>.

Pero sí el hallazgo de la mayor frecuencia de estos ac no órgano específicos (ANA, ENA) en pacientes con IgG-NMO positivos respecto a los IgG-NMO negativos podría reflejar para los autores una intensa respuesta inmune en aquellos positivos, concluyendo que en los pacientes con coexistencia de SS/LES y NMOSD podría haber una mayor predisposición de los pacientes con NMO a enfermedades autoinmunes órgano-específica y no órgano-específica. A favor de esta hipótesis irían la gran variedad de asociaciones de procesos autoinmunes existentes entre distintas patologías, pero en este estudio no se llegó a demostrar el efecto causal de estas enfermedades autoinmunes (como LES y SS) con presencia de IgG-NMO en la producción de NO o MT, al menos de forma directa <sup>46</sup>. Las características anatomopatológicas de la lesión medular en la NMO están bien definidas, sin embargo poco informes patológicos encontramos en las lesiones neurológicas del LES y SS que nos puedan ayudar a comparar ambos daños neurológicos y avanzar en el conocimiento de la fisiopatología de esta asociación <sup>49</sup>.

Si bien nuestra experiencia es escasa, principalmente por la baja incidencia de la enfermedades, dos casos de SS con NMO han sido diagnosticados en los últimos años en nuestro hospital. Uno por la Sección de Neurología y otro por la de Reumatología. A pesar de lo infrecuente las lesiones del SNC como primera manifestación del SS ésta fue la presentación clínica de ambas enfermas, sin ninguna otra manifestación clínica acompañante sugestiva de enfermedad autoinmune <sup>50</sup>. La primera paciente inició un cuadro de neuritis óptica, con episodio posterior de NMO 5 años después, reuniendo en esta recidiva criterios de SS. La segunda paciente presentó tres episodios previos de mielitis transversa a nivel cervical, con afectación posterior de neuritis óptica (Figura 5). Se instauró tratamiento con esteroides intravenosos en la fase aguda y de inmunosupresores como ciclofosfamida y azatioprina en la fase de remisión para el mantenimiento de la producción de anticuerpos antiacuaporinas en niveles mínimos, sin presentar hasta la fecha (2 y 3 años del último brote) ningún nuevo episodio de lesión clínica neurológica ni en las pruebas de imagen de control.

### CONCLUSIÓN

La NMO es una enfermedad desmielinizante con unas características clínico patológicas y diagnósticas que la hace ser considerada como una entidad propia y distinta de la EM <sup>6</sup>.

**Figura 5.**



**Figura 5.** RNM con lesión intramedular hiperintensa en T2 que se extiende desde la unión cráneo cervical hasta C4-C5.

Entre estos factores diferenciadores se encuentra el IgG-NMO. Su presencia en el SNC confiere a las imágenes radiológicas características distintivas de otras enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple, siendo de gran utilidad en las fases precoces de la enfermedad<sup>51</sup>. Este anticuerpo no solo es uno de los criterios absolutos en el diagnóstico sino que también se presenta como un importante marcador en la monitorización de la enfermedad y su evolución, constituyendo un importante valor como factor pronóstico en la recurrencia de los episodios<sup>34,40</sup>.

Si bien existe un marcado avance en el estudio y conocimiento de las enfermedades desmielinizantes y su relación con el IgG-NMO en los últimos 20 años, su asociación con las enfermedades autoinmunes aún es controvertida.

Las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo comparten mecanismos fisiopatológicos con la

NMO, pero en la actualidad su coexistencia se considera como una asociación de ambas, favorecida por la presencia de IgG-NMO en títulos elevados. La escasa frecuencia de esta asociación impide que por el momento dispongamos de más datos sobre las influencias de las enfermedades autoinmunes en la etiología de la NMO, y debemos esperar a posteriores estudios con mayor número de sujetos. El análisis inmunopatológico del nervio óptico y la médula espinal en pacientes con coexistencia de LES o SS y NMOSDs se postula como una línea de investigación en el avance del conocimiento de la relación de estos trastornos<sup>46,49</sup>.

Un tratamiento inmunosupresor precoz y agresivo desde el inicio es decisivo en la evolución de la enfermedad y en la prevención de recaídas, debiendo mantenerlo, aún en pacientes asintomáticos, para impedir la elevación de los niveles de IgG-NMO, ya que su presencia en niveles elevados, incluso en años posteriores tras un episodio, puede predisponer a su recurrencia<sup>30,34,40</sup>.

#### BIBLIOGRAFÍA:

1. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinschenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107-1114.
2. Chiquete E, Navarro-Bonnet J, Ayala-Armas R, Gutiérrez-Gutiérrez N, Solórzano-Meléndez A, Rodríguez-Tapia D, et al. Neuromielitis óptica: actualización clínica. *Rev Neurol* 2010; 51: 289-94.
3. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinschenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6: 805-15.
4. Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HP, Falah M, Stenager E, Kyvik KO. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology*. 2011 May 3;76(18):1589-95.
5. Papadopoulos M, Verkman A. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2012;11: 535-44.
6. Camero Contentti E, Leguizamón F, Colla Machado P E y Alonso R Neuromielitis óptica: actualización clínica y terapéutica. *Neurolog Arg* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neu-arg.2013.08.008>.
7. Yamasaki K, Horiuchi I, Minohara M, et al. HLA-DRB1\*0501-associated opticospinal multiple sclerosis: clinical, neuroimaging and immunogenetic studies. *Brain* 1999; 122: 1689-1696.
8. Gómez Argüelles JM, Sánchez Solla A, López Dolado E, Díez De la Lastra E, Florensa J. Mielititis transversa aguda: revisión clínica y algoritmo de actuación diagnóstica. *Rev Neurol*. 2009; 49:533-40.
9. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X et al. EFNS guidelines on diagnosis and management on neuromyelitis optica. *Eur Neurol*. 2010;17:1019-32.
10. Davis R, Thiele E, Barnes P, Riviello Jr JJ. Neuromyelitis optica in childhood: Case report with sequential MRI findings. *J Child Neurol*. 1996; 11:164-7.
11. Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA, Weinschenker BG. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2007; 68: 603-5.
12. Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005; 65:1479-82.11.

13. Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, Osoegawa M, Ochi H, Ishizu T, et al. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain*. 2007; 130:1206–23.
14. Tackley G, Kuker W, Palace J. Magnetic resonance imaging in neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014; 1352458514531087.
15. Ali EN, Buckle GJ. Neuroimaging in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2008; 27: 203-19.
16. Cabrera-Gómez JA. Esclerosis Múltiple en el Caribe. Arraigada R, Nogales Gaete, editores. Santiago de Chile; 2002.
17. Pittock SJ. Neuromyelitis optica: a new perspective. *Semin Neurol* 2008; 28: 95-104.
18. Santos MA, Lana MA, Lei MS, Varella de A. Avaliação dos potenciais evocados auditivos do tronco encefálico na esclerose múltipla / Auditory evoked potentials in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61(2B): 392-397.
19. Menor Almagro R, Ruiz Tudela MM, Girón Ubeda JM, Cardiel Rios MH, Pérez Venegas JJ, García Guijo C. Mielitis transversa en síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sistémico: presentación de 3 casos. *Reumatol Clin. en prensa*./10.1010/j.reuma.2014.03.008.
20. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006; 66: 1485–9.5.
21. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: A consensus approach. *Mult Scler*. 2008; 14: 1157–74.6.
22. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol*. 2008; 10:55–66.
23. Okamoto T, Ogawa M, Lin Y, Murata M, Miyake S, Yamamura T. Treatment of neuromyelitis optica: Current debate. *Ther Adv Neurol Dis*. 2008; 1:43–52.71.
24. Wingerchuk D. Neuromyelitis optica: Potential roles for intravenous immunoglobulin. *J Clin Immunol*. 2013; 33 Suppl1:S33–S37
25. Constanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF, Weinshenker BG, Pittock SJ, Mandrekar J, et al. Azathioprine - Tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2011; 77: 659–66.
26. Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A, Hemmer B, Gerdes LA, Havla J, et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology*. 2011; 76: 1310–5.
27. Matiello JA, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E, Carter J, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil. *Arch Neurol*. 2009; 66: 1128–33.
28. Minagar ASW. Treatment of Devic's disease with methotrexate and prednisone. *Int J MS Care*. 2000; 2: 39–43.
29. Kim SH, Skim W, Park MS, Sohn EH, Li XF, Kim HJ. Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2011; 68: 473–9.85.
30. Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *JNeurol* 2014; 261: 1-16.
31. Azyzenberg I, Kleiter I, Schröder A, Hellwig K, Chan A, Yamamura T, Gold R (2013) Interleukin 6 receptor blockade in patients with neuromyelitis optica nonresponsive to anti-CD20 therapy. *JAMA Neurol* 70:394–397.
32. Tradtrantip L, Zhang H, Saadoun S, Phuan PW, Lam C, Papadopoulos MC, et al. Anti-aquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 2012; 71:314–22.89.
33. Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, Kümpfel T, Linker RA, Hartung HP, et al. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2012; 69: 239–45.91.
34. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004; 364: 2106–12.
35. Lana-Peixoto MA. Devic's neuromyelitis optica: a critical review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008 Mar; 66(1):120-38.
36. Sven Jarius; Brigitte Wildemann. Aquaporin-4 Antibodies (NMO-IgG) as a Serological Marker of Neuromyelitis Optica: A Critical Review of the Literature. *Brain Pathology* 23 (2013) 661–683.
37. Yang Y1, Huang DH, Wu WP, Wu L, Chen LF, Wu Q. The role of aquaporin-4 antibodies in Chinese patients with neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci*. 2013 Jan;20(1):94-8.
38. Paul F1, Jarius S, Aktas O, Bluthner M, Bauer O, Appelhans et al. Antibody to aquaporin 4 in the diagnosis of neuromyelitis optica. *PLoS Med*. 2007 Apr; 4 (4):e133.
39. Quek AM, McKeon A, Lennon VA, Mandrekar JN, Iorio R, Jiao Y et al. Effects of Age and Sex on Aquaporin-4 Autoimmunity. *Arch Neurol*. 2012 August; 69(8): 1039–1043.
40. Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T et al (2008) Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain* 131(Pt 11):3072–3080.
41. Wu L1, Yang Y, Huang DH, Wu WP. Seroprevalence and diagnostic value of aquaporin-4 antibody in patients with inflammatory central nervous system demyelinating diseases. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2011 Feb; 31(2):350-2.
42. Banwell B, Tenenbaum S, Lennon VA, Ursell E, Kennedy J, Bar-Or A, et al. Neuromyelitis optica –IgG in childhood inflammatory demyelinating CNS disorders. *Neurology* 2008; 70: 344-52.
43. Carvalho DC, Tironi TS, Freitas DS, Kleinpaul R, Talim NC, Lana-Peixoto MA. Sjögren syndrome and neuromyelitis optica spectrum disorder co-exist in a common autoimmune milieu. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014 Aug; 72(8):619-24.
44. Jarius S1, Jacobi C, de Seze J, Zephir H, Paul F, Franciotta D et al. Frequency and syndrome specificity of antibodies to aquaporin-4 in neurological patients with rheumatic disorders. *Mult Scler*. 2011 Sep;17(9):1067-73.
45. Paire S, Benegas M, Ortiz A, Uña C, Rillo O, Mannucci P et al. Association of neuromyelitis optica (NMO) with autoimmune disorders: report of two cases and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2010 Nov; 29(11):1335-8.
46. Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Zephir H, Moder K, Weinshenker BG: Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol* 2008, 65:78–83.
47. Leite MI, Coutinho E, Lana-Peixoto M, Apostolos S, Waters P, Sato D et al: Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study of 16 patients. *Neurology* 2012, 78:1601–1607.
48. Zhang B, Zhong Y, Wang Y, Dai Y, Qiu W, Zhang L et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders without and with autoimmune diseases. *BMC Neurol*. 2014 Aug 19; 14(1):162.
49. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain*. 2002; 125(pt 7): 1450-1461.
50. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Feriby D, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: A study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2004; 83:280–91.
51. Kiyat-Atamer A, Ekizoğlu E, Tüzün E, et al. Long-term MRI findings in neuromyelitis optica: seropositive versus seronegative patients. *Eur J Neurol*. 2013;20:781–87.

# CHANGEVIT3E92R3P

¿Qué diferencia la morbilidad y mortalidad, del tiempo hasta deterioro clínico como variables en la **HAP**?

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



## Seminario: infecciones y autoinmunidad. Granada, 14 de febrero de 2015.

Programa:

PRESENTACIÓN: 9:00-9:15

### MESA 1

**9:30-10:00.** Papel de los gérmenes en los procesos autoinmunes/autoinflamatorios.

Miguel Ángel López Nevot. Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granada.

**10:00-10:30.** Pruebas y tratamiento profiláctico a realizar en el paciente a inmunodeprimir.

Jorge Parra Ruiz. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

**10:30-11:00.** Seguridad y eficacia de las vacunas en pacientes inmunodeprimidos.

Sergio Fernández Martínez. Servicio de Medicina Preventiva y Calidad. Hospital de Sagunto. Valencia.

### MESA 2

**11:00-11:30.** Uveítis infecciosas en el paciente inmunocompetente: el punto de vista del oftalmólogo.

Miguel Cordero Coma. Servicio de Oftalmología. Hospital de León.

**11:30-12:00.** Uveítis infecciosa en el paciente inmunocompetente: el punto de vista del microbiólogo.

Marta Álvarez Estévez. Servicio de Microbiología. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

CAFÉ: 12:00-12:30

### MESA 3

**12:30-13:00.** Genes comunes en infecciones y enfermedades autoinmunes.

Javier Martín Ibañez. Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra. CSIC. Granada.

**13:00-13:30.** Infecciones asociadas a la utilización de terapias biológicas.

Carlos Romero Gómez. Servicio de Medicina Interna. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

**13:30-14:00.** Manejo diagnóstico y tratamiento empírico en el paciente inmunodeprimido febril. Importancia del grado y tipo de inmunodepresión.

José Hernández Quero. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

COMIDA: 14:00-15:30

### MESA 4

**15:30-16:00.** Tuberculosis y enfermedades autoinmunes.

Miguel Ángel López Ruz. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

**16:00-16:30.** Infecciones importadas y enfermedades autoinmunes.

Joaquín Salas Coronas. Unidad de Medicina Tropical. Hospital de El Ejido. Almería.

**16:30-17:00.** HIV y autoinmunidad.

Juan González Moreno. Servicio de Medicina Interna. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca.

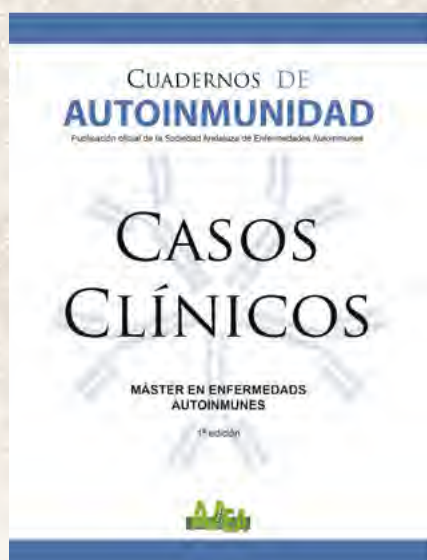
**17:00-17:30.** Autoinmunidad asociada al virus de la hepatitis C.

José Luis Callejas Rubio. Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

### ORGANIZAN:

AADEA, IPBLN-CSIC, Máster en "Investigación y Avances en Inmunología Molecular y Celular" y El Programa de Doctorado de "Biomedicina" de la Universidad de Granada (Prof. Ana C Abadía Molina).

Información: [aadea@gestiondeviajes.com](mailto:aadea@gestiondeviajes.com)



Próximamente disponible el libro de "**Casos Clínicos**" de la 1ª edición del **Máster en Enfermedades Autoinmunes**, editado por la AADEA.

Norberto Ortego Centeno  
José Luis Callejas Rubio

Contacto en:  
[congresos@gestiondeviajes.com](mailto:congresos@gestiondeviajes.com)



# ARTRITIS REUMATOIDE



Rosa García Portales

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

## ¿CUÁL ES LA UTILIDAD DE SOLICITAR TEST DE ANA PARA PREDECIR LUPUS INDUCIDO POR BIOLÓGICOS Y VASCULITIS EN PACIENTES CON AR?

Takase K, Horton SC, Ganesha A et al. Ann Rheum Dis. 2014 Sep;73(9):1695-9

Las terapias anti-TNF y otros fármacos para el tratamiento de la AR se asocian a la inducción de otras enfermedades autoinmunes. Los primeros casos descritos proceden de los estudios de infliximab, que observaron un incremento de autoanticuerpos y algún caso de síndrome lupus-like. En un hospital universitario de tercer nivel de Leeds (Leeds Teaching Hospital NHS), centro de referencia para el tratamiento de AR con fármacos biológicos, se realiza de forma rutinaria el cribado en ese grupo de pacientes y en este trabajo se presentan los datos de incidencia de anticuerpos ANA/DNAs de esta cohorte en un único centro. También se valora si hay diferencias entre fármacos, el significado clínico de la seroconversión y si es útil solicitar el test de ANA para predecir el desarrollo de lupus/vasculitis. Se recogen los datos de 1000 pacientes, de los cuales se incluyen para el estudio 454 que era su primer tratamiento. La media de seguimiento fue de 4,8 (0,6-8,0) años y 283 (65,4 %) interrumpieron tratamiento inicial con anti TNF por cualquier causa para ello. El grupo de infliximab mostró la mayor proporción de seroconversión (31,2%) comparado con etanercept (11,8%) y

adalimumab (16,1%) ( $p < 0.001$ ), sin diferencias en el uso combinado con metotrexate. La media de duración de tratamiento previo a positividad de ANA fue de 10,9 (1,3-80,0) meses. La media en cuanto a los títulos de anti-DNAs de la clase IgG fue de 77 IU/mL (65-109) y se detectó en 6 pacientes (7,2) durante 2 años. En tres pacientes se desarrolló lupus sistémico, 4 de 74 (5,4 %) en pacientes con fracaso primario y 24 de 111 (21,6 %) con fracaso secundario tras inicio de anti-TNF ( $p=0.003$ ). En siete (9,5 %) pacientes tratados con tocilizumab y cinco (8,6 %) tratados con abatacept se detectó un cambio en su estatus a ANA positivo. Este estudio demuestra la escasa utilidad de la detección rutinaria de ANA/DNAs en práctica clínica habitual.

## Comentarios

Hay pocos datos en la literatura sobre la asociación temporal de autoanticuerpos al inicio de la terapia biológica y el cambio en la expresión clínica de este fenómeno. En este estudio se demuestra esta hipótesis y una vez más, la seroconversión de ANA/DNAs por sí sólo, no es capaz de predecir un cambio de fenotipo clínico. Otro dato que merece la pena ser comentado es la mayor frecuencia de ANA en pacientes no respondedores por fracaso secundario, a pesar de terapia combinada con MTX altas dosis. Lo que sí parece que tiene sentido y habrá que explorar en futuros estudios es la asociación de no respuesta debido a inmunogenicidad del fármaco con la seroconversión de ANA.

## VACUNAS Y BIOLÓGICOS

Ferreira I, Isenberg D. Ann Rheum Dis. 2014 Aug;73(8):1446-54

Los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes tienen mayor riesgo de infecciones durante la evolución de la enfermedad; además, los tratamientos inmunosupresores e inmunomoduladores pueden ser otro riesgo añadido, lo que complica de forma significativa la morbimortalidad de estos pacientes. En la AR la incidencia de infecciones graves se estima que es el doble que en la población general y en LES es la causa de muerte en un 25 % de casos. Las infecciones más frecuentes en pacientes hospitalizados y que pueden causar mortalidad en enfermedades reumáticas autoinmunes son *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, para los cuales existen vacunas.

Durante 50-60 años el tratamiento para este tipo de patologías se ha basado en la combinación de corticosteroides y FAMEs. En la última década la introducción de fármacos biológicos ha sido el mayor avance terapéutico, pero también pueden incrementar al doble el riesgo de infección, sobre todo en los tres primeros meses. En AR se han descrito un menor riesgo de infecciones graves con rituximab y abatacept comparados con placebo. Sin embargo en LES, los primeros 6 meses después de tratamiento con rituximab y con más de tres ciclos se ha observado un aumento de infecciones (Registro francés, estudio EXPLORER). Con be-

limumab se ha observado un ligero incremento durante el primer año de tratamiento, que se estabiliza o disminuye durante los siguientes 3 años de tratamiento.

Es fundamental conocer que muchas de estas infecciones graves se pueden prevenir con vacunas y también es importante conocer si en estas enfermedades y los tratamientos ya comentados hay una respuesta normal a las vacunas. Otros factores también pueden influir, tales como la edad y comorbilidad. Existen recomendaciones publicadas para el uso de vacunas en pacientes autoinmunes o con tratamientos inmunosupresores, que se comentan en esta revisión.

En general, los anti-TNFs pueden reducir la inmunogenicidad de las vacunas, en especial la vacuna de la gripe, aunque la respuesta es suficiente para prevenir la infección aunque se han publicado datos contradictorios en este sentido. Seroprotección no es lo mismo que protección clínica, y un paciente vacunado está protegido clínicamente en un 50 %. Este porcentaje aumenta según el nivel de anticuerpos; así existe un umbral de protección clínica en función de la media de anticuerpos. Algunos estudios han descrito que los anti-TNFs pueden suprimir la respuesta de la inmunidad humoral dependiente de células T contra el virus de hepatitis B, mientras que la inmunidad humoral independiente de células T para la vacuna del neumococo se afecta menos. Dado que también se ha descrito un menor tiempo de anticuerpos protectores tras la vacunación, hay que considerar la necesidad de revacunación en algunos pacientes. Por ejemplo, frente al neumococo se plantea la posibilidad de revacunar al 1,5 años y no a los 5 años como recomiendan las guías.

## Comentarios

Las recomendaciones actuales para los pacientes con enfermedades reumáticas y biológicos son las siguientes:

- 1.- Explorar el estatus de vacunas previo al inicio de tratamiento.
- 2.- Las vacunas se pueden administrar durante la terapia con anti-

TNF, tocilizumab y abatacept y previa a la depleción de linf B. En todos los casos con la enfermedad controlada.

3.- Evitar vacunas con virus vivos atenuados.

## BLOQUEO DE IL-6 COMPARADO CON BLOQUEO TNF EN AR: ESTUDIOS DE OLOKIZUMAB, SARILUMAB Y SIRUKUMAB.

Tanaka Y, Martin Mola E. Ann RheumDis. 2014 Sep;73(9):1595-7

La combinación de FAMEs sintéticos como metotrexato (MTX) y fármacos biológicos que bloquean citoquinas inflamatorias como el TNF han sido eficientes para el control de la actividad en AR. A pesar de este importante logro y según datos de estudios de registro entre un 20-50 % de pacientes tratados con anti-TNFs alcanzan remisión clínica en 6 meses, en el resto persiste actividad de la enfermedad e incapacidad progresiva. Otras citoquinas pleiotrópicas, tales como IL-6, juegan un papel central en la patogénesis de AR al contribuir en la activación de células T, células B, estimulación de sinoviocitos, activación endotelial, maduración de osteoclastos y producción de reactantes de fase aguda. Los niveles séricos de IL-6 y el receptor soluble (IL-6R) están elevados en pacientes con AR y se correlacionan con actividad, esto ha llevado a considerar el beneficio terapéutico de su bloqueo. Estudios previos así lo han demostrado con tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado frente a IL-6R, en monoterapia o en combinación con MTX u otros FAMEs. Esta línea de investigación ha llevado al desarrollo de nuevas moléculas dirigidas contra IL-6 e IL-6R y en el momento actual existen tres fármacos en fase II, olokizumab, sarilumab y sirukumab, que se comentan en este trabajo.

Olokizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IL-6. Los estudios en fase IIb muestran una seguridad y eficacia a las 12 semanas en pacientes con AR moderada-

grave, a pesar de anti-TNF. Diversos brazos de tratamiento y régimen de dosificación (60, 120 o 240 mg sc, cada 4 ó 2 semanas) comparados con tocilizumab han demostrado eficacia similar en cuanto a varios desenlaces estudiados. La mayor diferencia encontrada fue en DAS28-PCR en el grupo de pacientes que recibieron dosis de 240 mg s.c./2 semanas.

Sarilumab es un anticuerpo monoclonal humano contra IL-6R. Un estudio aleatorizado con 306 pacientes con AR activa a pesar de MTX, con varios brazos de tratamiento (100 mg/2 semanas, 150 mg/2 semanas, 100 mg/semana, 200 mg/ 2 semanas o 150 mg/2 semanas. A la semana 12, la respuesta ACR 20 comparada con placebo fue mayor con la dosis 150 mg/ semana (72,0 % vs. 46,2 %, p= 0.0203). Respecto a seguridad, las infecciones fueron más frecuentes comparadas con grupo placebo, y también se observó un nivel de colesterol mayor con dosis más altas de sarilumab.

Por último, sirukumab es un anticuerpo monoclonal humano frente a IL-6. El estudio inicial, divide el diseño en dos partes, en la parte A ("proof of concept") 36 pacientes fueron aleatorizados a recibir placebo o sirukumab 100 mg/2 semanas hasta la semana 10, con posibilidad de cruzar tratamiento durante las semanas 12-22. En la parte B (búsqueda de dosis) 151 pacientes fueron aleatorizados a sirukumab con diferentes dosis (100 mg/2 semanas, 100 mg/4 semanas, 50 mg/4 semanas o 25 mg/4 semanas) hasta la semana 24. El objetivo de ACR 50 a la semana 12 se alcanzó sólo con sirukumab 100 mg/2 semanas (26,7 % vs. 3,3 % con placebo; p= 0.026). Cambios en parámetros de laboratorio (neutropenia, transaminasas, colesteroles total) fueron similares a los descritos con tocilizumab.

## Comentarios

En su conjunto, los perfiles de seguridad y eficacia en los ensayos clínicos de olokizumab, sarilumab y sirukumab son similares a los encontrados

en los estudios de tocilizumab. Es más, la eficacia clínica de estas futuras moléculas inhibitoras de IL 6 son parecidas a anti-TNFs en pacientes resistentes a MTX y otros anti-TNF.

La clave para discriminar será la búsqueda de biomarcadores o variantes genéticas en cada paciente con AR, por ejemplo; niveles séricos basales de TNF y/o IL-6R soluble. Este avance

ayudará a predecir la eficacia de cada fármaco y seleccionar pacientes con indicación de terapias dirigidas a dianas específicas como pueden ser las citoquinas.

# 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.

## TRATAMIENTO POR OBJETIVOS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES): RECOMENDACIONES DE UN EQUIPO DE TRABAJO INTERNACIONAL

van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. *Ann Rheum Dis* 2014;73:958–67.

Esta publicación desarrolla un conjunto de recomendaciones relativas al tratamiento por objetivos (“treat to targets “T2T”) en el LES. Diferentes especialistas en reumatología, nefrología, dermatología, medicina interna e inmunología clínica, así como un representante de los pacientes, se implicaron en esta iniciativa y se reunieron en tres ocasiones entre 2012–2013. Establecieron 12 aspectos importantes de la enfermedad, que identificaron a través de una revisión sistemática de la literatura. Posteriormente, los resumieron y los reformularon como recomendaciones. Más tarde, fueron discutidos entre ellos, se modificaron y se procedió a las votaciones para tomar las decisiones finales. Por último, los puntos elaborados fueron analizados para concretar el grado de acuerdo entre los participantes del

grupo de trabajo. Para establecer el nivel de la evidencia (NE) y el grado de recomendación (GR), se siguió la normativa del Oxford Centre for Evidence-Based Medicine ([www.cebm.net/](http://www.cebm.net/)). Al final se redactaron 11 recomendaciones, cuyas características más destacables iban dirigidas hacia los siguientes aspectos: remisión de la enfermedad, prevención del daño crónico establecido y mejoría de la calidad de vida. El NE y los GR fueron variables, pero el acuerdo fue mayor de 0,9 en cada caso. Por último, se establecieron cuatro principios generales de tratamiento para el LES, basados en la práctica de la medicina y una aproximación humanística, que se discutieron y consensuaron (el manejo del LES debe basarse en decisiones compartidas entre un paciente informado y su médico; el tratamiento debe asegurar la supervivencia a largo plazo, prevención del daño irreversible y mejora de la calidad de vida, controlando la actividad y minimizando las comorbilidades y los efectos adversos de los fármacos; debe manejarse de forma multidisciplinar; y se requiere monitorización a largo plazo, con revisión y ajuste de los tratamientos) y 11 recomendaciones (el objetivo del tratamiento es la

remisión o minimización de los brotes, medidos con índices validados o marcadores órgano-específicos; la remisión de los brotes es posible; no debe tratarse la actividad serológica; debe evitarse el daño acumulado; debe atenderse la fatiga, el dolor y la depresión, que afectan la calidad de vida; es muy importante reconocer y tratar precozmente la lesión renal; ésta requiere tres años de terapia de mantenimiento; deben suspenderse los glucocorticoides lo antes posible; debe prevenirse y tratarse el síndrome antifosfolipídico; deben recomendarse los antipalúdicos; deben utilizarse tratamientos adyuvantes para controlar los procesos de comorbilidad).

## Comentarios

Este proceso de elaboración de recomendaciones es representativo de la metodología utilizada para el establecimiento de objetivos a desarrollar en el tratamiento de las enfermedades crónicas en la práctica clínica. Los principios de T2T se han elaborado para diferentes enfermedades crónicas no inflamatorias, tal como la hipertensión arterial sistémica o la hipertensión pulmonar, y más recientemente en la artritis reumatoide

(Ann Rheum Dis 2010;69:631). En lugar de centrar la atención del tratamiento en el alivio de los síntomas, que pueden estar ausentes en situaciones de actividad, o pasar por alto el daño acumulado que supone morbi-mortalidad futura, la identificación de los objetivos o dianas terapéuticas adecuadas, y una aproximación sistemática para su consecución, han mejorado la atención de los pacientes y ha supuesto una adecuada guía a considerar por los organismos encargados de aportar y administrar los recursos dedicados a este fin. En consecuencia, esta iniciativa para evaluar posibles dianas terapéuticas y desarrollar una guía de T2T puede ser adecuada para el manejo de los pacientes con LES.

### LA ASTENIA REFERIDA POR LOS PACIENTES Y SU IMPACTO EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

Sterling K , Gallop K, Swinburn P, et al. Lupus 2014;23:124-32.

Los autores describen en esta publicación un estudio de investigación cualitativa, llevado a cabo en 22 pacientes afectados de LES, seguidos en dos centros clínicos de USA, en el que detallan la experiencia de la astenia referida por los propios pacientes. En un corte transversal se desarrollaron entrevistas semiestructuradas sobre las que se realizó un análisis temático enfocado a la experiencia de los pacientes sobre su astenia. Veintiuno de los 22 pacientes refirieron haber experimentado algún grado de astenia relacionada con el LES. Así mismo, pudo observarse que la astenia era muy cambiante, tanto en su gravedad como en su frecuencia, y que tenía un apreciable impacto en múltiples aspectos de la vida diaria de los enfermos: emociones, función cognitiva, actividad laboral y de la vida diaria, entretenimiento, actividades sociales y familiares.

#### Comentarios

La astenia es un síntoma que solo puede ser estudiado mediante cues-

tionarios o entrevistas, cumplimentadas o respondidas por los pacientes. El análisis cualitativo resume e interpreta los datos que aporta el paciente para el desarrollo de un trasfondo teórico que describe fenómenos sociales, tales como interacciones, experiencias, papeles que se asumen, perspectivas, símbolos y organizaciones. Los resultados principales suelen ilustrarse con extractos de las transcripciones de entrevistas, notas u otros documentos (JAMA 2000; 284:478-82). De esta forma los métodos cualitativos pueden utilizarse para obtener un soporte empírico de las hipótesis de investigación. La astenia es un síntoma característico del LES y se presenta en el 60-90% de los enfermos. Los factores relacionados con la astenia son muy variados, incluyendo aspectos sociodemográficos, clínicos, de tratamiento y psicosociales. La astenia tiene un importante impacto negativo en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con LES (Lupus 2012; 21:465). La iniciativa OMERACT ha recomendado la medición de la astenia en los ensayos clínicos de pacientes con LES (J Rheumatol 1999; 26:490) y la American College Rheumatology ha publicado una revisión sistemática de los instrumentos de medida de la astenia que permiten determinar su frecuencia, intensidad e impacto en el LES (Arthritis Rheum 2007;57:1348). Aunque se han llevado a cabo estudios de investigación cuantitativa, mediante escalas de medida de salud generales y específicas de LES, hasta el momento ha sido poco frecuente la aproximación cualitativa del problema. No obstante, la investigación cualitativa, con su metodología particular, permite obtener información sobre las causas y efectos de las enfermedades y también se ha utilizado en el estudio del LES (Arthritis Rheum 2013; 65:1752). Como indican los autores de este estudio, la comprensión de cómo describen los pacientes con LES la astenia y cómo influye en su vida nos permitirá entender cómo medir este síntoma en los estudios clínicos y, en consecuencia, evaluar los resultados obtenidos con los nuevos tratamientos.

### VASCULOPATÍA LÚPICA. DIAGNÓSTICO, PATOGÉNESIS Y CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

González-Suárez ML , Waheed AA, Andrews DM, et al. Lupus 2014; 23:421-7.

En esta publicación, los autores describen un caso clínico de una paciente de 20 años de edad, diagnosticada de LES, que debutó con crisis tónico-clónicas generalizadas. Se inició, entonces, tratamiento con micofenolato de mofetilo (MMF), prednisona e hidroxicloroquina. En la exploración destacaba el aspecto cushingoides y la hipertensión arterial de la paciente, y los datos analíticos indicaban la existencia de afectación renal y la presencia, por primera vez en su historia, de anticoagulante lúpico (AL). En la resonancia nuclear magnética se pudo demostrar una hemorragia cerebral focal aguda. En la exploración ecocardiográfica se observó una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y una insuficiencia mitral grave. A pesar del tratamiento indicado, con dosis altas de glucocorticoides y MMF, se mantuvo la insuficiencia renal que había desarrollado. En la biopsia renal pudo observarse una glomerulonefritis y la presencia de una "vasculopatía lúpica". Se procedió a plasmaféresis (PF) y tratamiento con ciclofosfamida (CF), con mejoría de su brote de lupus en las siguientes cuatro semanas, aumento de los niveles de complemento, y disminución de los títulos de anticuerpos anti-DNA, con desaparición del AL.

#### Comentarios

Las lesiones vasculares intrarrenales en la nefritis lúpica se clasifican en cinco grupos: 1) "vasculopatía lúpica," 2) microangiopatía trombótica, 3) vasculitis, 4) esclerosis vascular inespecífica, y 5) depósitos inmunes vasculares. La vasculopatía lúpica presenta cilindros intravasculares, glomerulares o arteriolares, de inmunoglobulinas y puede observarse en el 24 % de las biopsias renales. Aunque puede presentarse clínicamente como un proceso de anemia y trombocitopenia microangiopáticas, no se relaciona con la presencia de

anticoagulante lúpico o la denominada microangiopatía trombótica (Medicine 1997; 76:355; Arch Pathol Lab Med. 2009; 133:233). En este caso, la paciente no respondió a una de las primeras formas de tratamiento habitual de la NL y se procedió a la

PF, que combinada con la CF, resolvió el brote de actividad. Sigue sin haber evidencias sólidas que demuestren la eficacia del tratamiento mediante de PF en la NL (N Engl J Med 1992; 326:1373), pero cuando un paciente no responde a uno de los trata-

mientos habituales, la alternativa es emplear otra de las opciones disponibles, así como plantear otras formas de tratamiento menos usuales, como podrían ser el rituximab o la PF (Cuadernos de Autoinmunidad 2010; año 3, nº 3:3).

# SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.  
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

## ¿INDIVIDUALIZAR EL TRATAMIENTO PROFILÁCTICO DE LAS EMBARAZADAS CON TROMBOSIS Y TRIPLE POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO?

Rufatti A, Salvan R, Ross T et al. Thrombosis and Haemostasis. <http://dx.doi.org/10.1160/TH14-03-0191>

Estudio retrospectivo en trece centros europeos para valorar el efecto de distintas estrategias terapéuticas en pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) sobre el pronóstico gestacional o riesgo de abortos o pérdidas fetales. De este modo, se estudiaron 156 pacientes, con un total de 196 embarazos; de ellas, 118 (60 %) tenían antecedentes de trombosis, 41 % LES y 54 % triple positividad de anticuerpos antifosfolípidos (AAF). El 89 % de las pacientes recibieron durante el embarazo tratamientos convencionales: bajas dosis de aspirina (BDA), dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular (HBPM) más BDA, o dosis terapéuticas de HBPM y BDA; y un 11 % recibieron otros tratamientos añadidos al convencional, es decir, IGIV, plasmaféresis o bajas dosis de prednisolona (10 mg/día). Los

embarazos se clasificaron en perfiles de riesgo dependiendo de las combinaciones de las siguientes variables: antecedentes de trombosis, LES y triple positividad de AAF. Como resultado principal, se observó una menor tasa de embarazos a término en el grupo con antecedentes de trombosis más triple positividad de AAF, y el análisis de regresión logística demostró que el tratamiento adicional fue la única variable asociada con un pronóstico gestacional favorable (93 % vs. 58 %, OR = 13). Las pacientes con SAF con trombosis y triple positividad que recibieron tratamiento adicional tuvieron una tasa de embarazos término superior al tratado solamente con tratamiento convencional. Sobre la base de estos resultados, los autores concluyen que es la estrategia del tratamiento la causa del mayor éxito de embarazos a término en este grupo de pacientes de peor pronóstico obstétrico. En la discusión se especula sobre el papel modulador de las IGIV, la plasmaféresis y los esteroides sobre la actividad del complemento y los niveles de AAF.

### Comentarios

Este estudio vuelve a resaltar la importancia de la triple positividad serológica como marcador de mal pronós-

tico en el SAF y su interés a la hora de adoptar o seleccionar un tratamiento adicional al convencional en pacientes con una pobre historia obstétrica y antecedentes trombóticos, grupo en el que el empleo de dosis bajas de esteroides, por su sencillez, podría ser de elección (Bramham K et al. First trimester low dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. Blood. 2011; 117:6948-51).

## INEFICACIA DE DABIGATRAN Y RIVAROXABAN EN LA PREVENCIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Schaefer JK, McBane RD, Black AD et al. Thrombosis and Haemostasis. <http://dx.doi.org/10.1160/TH14-03-0272>

Se describen tres casos clínicos de pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) en quienes por diversas razones se decidió el empleo de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en vez de dicumarínicos (o el cambio de estos a NACO). El primero es una paciente de 27 años con SAF obstétrico, con afectación vascular ocular por la

que recibía tratamiento con AAS, y posteriormente un infarto cerebral por el que fue tratado con rituxmab y posterior inicio de anticoagulación oral con warfarina, que presentó como complicación sangrado menstrual cuantioso que llevó a realizar una histerectomía. Por tal motivo, y tras la cirugía, se inició dabigatrán, y cinco meses más tarde presentó un infarto cerebral bilateral de origen cardioembólico, demostrándose la presencia de una vegetación en la válvula mitral. Presentó, además, una trombosis venosa profunda (TVP) en miembro inferior derecho. Se inició heparina intravenosa y posteriormente warfarina, estando la paciente en el seguimiento a dos años libre de recurrencias trombóticas, con desaparición de la vegetación mitral.

El segundo caso en una mujer de 59 años con SAF de 10 años de evolución, anticoagulada con warfarina por trombosis arterial radial de brazo derecho. A los 58 años presentó un hematoma subdural atraumático que requirió evacuación quirúrgica. Por este motivo se indicó rivaroxabán. Seis meses más tarde presentó un infarto cerebral en ambos hemisferios, a pesar de lo cual se mantuvo el NACO; un mes más tarde presentó un nuevo ictus cerebral, de localización distinta al previo por RM, con un ecocardiograma normal. Posteriormente se realizó una TC cerebral que demostró la presencia de una trombosis de senos venosos cerebrales. Se suspendió el NACO y la paciente fue puesta en tratamiento con enoxaparina.

El tercero es un paciente de 32 años con LES complicado con glomerulonefritis, hipertensión y trombocitopenia, por lo que había sido tratado con prednisona y ciclofosfamida. En su evolución presentó una TVP bilateral de miembros inferiores. Se inició warfarina, que fue sustituida por rivaroxabán debido al frecuente requerimiento de controles de INR. El paciente desarrolló una pancitopenia, cuyo estudio reveló la existencia de trombosis portal y mesentérica. Se realizó tratamiento endoscópico de varices esofágicas con bandas elásticas y se inició de nuevo tratamiento con warfarina.

Según los autores del trabajo, los mecanismos del fallo de los NACO en estos pacientes no son claros, si bien podrían estar relacionados con la importancia protrombótica de los factores de coagulación VII y IX en los pacientes con SAF, que no se afectan por los NACO, y la importancia de la inhibición "multidiana" frente a los factores de la coagulación de los dicumarínicos. Existen estudios en marcha que tratan de valorar la indicación y utilidad de los NACO en pacientes con SAF, fármacos que en los casos referidos en este artículo no fueron capaces de prevenir la trombosis arterial o venosa. La descripción de estos casos clínicos es concordante con la referida por otros autores (New anticoagulants may not be effective to prevent venous thromboembolism in patients with antiphospholipid syndrome. *Am J Haematology* 2014, 89: 1017).

## Comentarios

La comunicación de casos aislados de fracaso de los NACO en la prevención de episodios trombóticos en pacientes con SAF debe alertar sobre el riesgo de indicar estos fármacos fuera de ficha técnica en pacientes que han presentado problemas hemorrágicos con dicumarínicos o que requieren controles frecuentes de INR, de modo que la recomendación debería basarse en los resultados de estudios diseñados ad hoc que demuestren la no inferioridad de los NACO frente a la anticoagulación convencional en la tromboprolifaxis secundaria de estos pacientes.

## SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO NEUROLÓGICO. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE NEUROIMAGEN Y PATOLÓGICAS

Zu DS, Fu J, Zhang Y et al. *Journal of the Neurological Sciences*. <http://dx.doi/10.1016/j.jns.2014.08.010>.

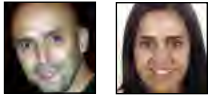
Se ha realizado un análisis de 51 pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) estudiados de modo retrospectivo, de los cuales 16 tenían manifestaciones neurológicas del SNC, que

fueron recogidos en un período de cinco años y con un seguimiento de al menos 6 meses. Las características demográficas y serológicas, la asociación a LES y la historia obstétrica no mostraron diferencias significativas en el grupo con manifestaciones cerebrales (SAF-N) frente a los pacientes sin afectación neurológica (SAF reumatológico, SAF-R). En el trabajo no se hace mención a la prevalencia de los factores de riesgo vascular en ambos subgrupos. La cefalea y los antecedentes tromboembólicos fueron significativamente más frecuentes en el grupo SAF-N. Las entidades clínicas del SNC más frecuentes en el grupo SAF-N fueron los infartos cerebrales (43 %), el AIT (25 %) y la trombosis de senos venosos (25 %). Solo un paciente tenía sospecha de cardiopatía embolígena por la presencia de vegetación valvular aórtica. En los estudios de TC y angio-RM los hallazgos más frecuentes fueron las lesiones oclusivas o trombóticas de los vasos principales del polígono de Willis. Se realizaron biopsias de piel en algunos pacientes, que mostraron lesiones de microangiopatía. Los autores concluyen que el SAF cerebral es fundamentalmente una enfermedad cerebrovascular isquémica causada por estenosis o lesiones oclusivas arteriales.

## Comentarios

Aunque es difícil extraer conclusiones de este estudio, el interés del mismo quizás resida en recordar o incidir en la importancia de la enfermedad vascular y el daño endotelial en los pacientes con SAF, en quienes la enfermedad vascular cerebral no se limita solo a un proceso de trombofilia o a un estado protrombótico. En este sentido, un artículo reciente revisa el papel de los factores de riesgo vascular clásicos y otros no tradicionales que podría explicar el daño endotelial y el curso progresivo o acelerado del proceso aterosclerótico en los pacientes con síndrome antifosfolípido (Amaya J, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Cardiovascular disease in the antiphospholipid syndrome *Lupus*. 2014 Oct;23(12):1288-91. doi: 10.1177/0961203314540015).

# VASCULITIS



José Luis Callejas Rubio  
Manuela Moreno Higuera

Unidad de Enfermedades Autoinmunes  
Sistémicas. Hospital San Cecilio. Granada

## ¿RITUXIMAB EN RECIDIVAS DE VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA? SÍ, Y SI ES CON TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR DE MANTENIMIENTO, MEJOR. RITUXIMAB EN FORMAS RECIDIVANTES DE GRANULOMATOSIS CON POLIANGEITIS Y EN FORMAS RECIDIVANTES DE VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA, TAMBIÉN.

Azar L, Springer J, Langford CA, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Jun 18. doi: 10.1002/art.38744. [Epub ahead of print].

Rituximab for the treatment of relapses in ANCA-associated vasculitis.

Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Jul 21. doi: 10.1002/art.38788. [Epub ahead of print].

En los meses de Junio y Julio de 2014 se han publicado en "Arthritis" los resultados de un estudio retrospectivo y un ensayo clínico en los que se utiliza rituximab (RTX) en el tratamiento de formas recidivantes de granulomatosis con poliangeitis (GPA) y formas recidivantes de vasculitis asociadas a ANCA (VAA), respectivamente.

En el primer estudio se evalúa la eficacia y seguridad de tratamiento de inducción con RTX sólo o asociado al tratamiento de mantenimiento con inmunosupresores (IS) (azatioprina: AZA, metotrexate: MTX o micofenolato de mofetilo: MMF). La remisión completa (RC) fue definida como un BVAS/WG de 0 y se alcanzó en el 97 % de los casos a los 3 meses del tratamiento. De los 101 pacientes en los que hay seguimiento, el 48 % presentaron una recidiva, con un tiempo medio de 13 meses. Cuando se comparan los pacientes que alcanzan una RC solo con RTX vs RTX + IS (29 AZA, 11 MTX y 7 MMF), ésta se mantuvo de forma signifi-

cativamente mayor en el grupo tratado con IS de mantenimiento (65 % vs. 39 % a los 18 meses y 45 % vs. 30 % a los 24 meses). La "hazard ratio" de recidiva en los pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento fue 0,53 (95% CI 0,29-0,97). No hubo diferencias significativas en los efectos adversos en ambos grupos. En el subgrupo de pacientes que estaban libres de recidiva a los 2 años después de un ciclo de RTX, la remisión se mantuvo por 2-6 años en 8. Los autores concluyen que RTX es eficaz para inducir la remisión de pacientes con formas recidivantes de GPA y que añadir un tratamiento IS convencional al RTX disminuye la incidencia de recidivas sin que se acompañe de una mayor incidencia de efectos adversos.

El segundo estudio es una continuación del estudio RAVE (N Engl J Med 2010; 363:221-32.), ya comentado en números anteriores, en el que se comparó la inducción con RTX vs. ciclofosfamida (CF) + AZA en formas graves definidas por un BVAS/GW mayor de 3 o un ítem mayor. Su objetivo es estudiar la eficacia del retratamiento con RTX en los casos con nuevas recidivas graves. Se define lo que es RC, remisión y respuesta completa. Incluyen un total de 26 pacientes que presentaron recidiva grave entre 6 y 18 meses después de haber alcanzado la RC (15 con RTX y 11 con CF+AZA). Trece (87 %) de los asignados originalmente a RTX y 10 (91 %) de los asignados originalmente a CF+AZA alcanzaron de nuevo la RC con RTX (88 %). Los autores concluyen que el retratamiento de las VAA con RTX es eficaz y seguro, independientemente del tratamiento previo utilizado.

### Comentarios

Los resultados de estos estudios, junto a los previos ya referidos, confir-

man una vez más la eficacia de RTX en el tratamiento y re-tratamiento de las recidivas de las VAA.

## VASCULITIS AISLADA DEL SNC: ¿SON TODAS LAS QUE ESTÁN?

De Boysson H, Zuber M, Naggara O, et al. French Vasculitis Study Group and the French NeuroVascular Society. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(5):1315-26.

La vasculitis aislada del sistema nervioso central (VA-SNC) es extremadamente rara, difícil de diagnosticar, tratar y monitorizar. Los autores comunican los resultados de una serie de 52 pacientes que presentaban vasculitis en biopsia cerebral o medular y/o alteraciones en la angiografía cerebral. Excluyen a pacientes con otras patologías como arterioesclerosis, salvo que la biopsia fuese compatible con vasculitis, y otras enfermedades como el Moya-Moya, el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, y enfermos con vasculitis sistémica, enfermedades autoinmunes o infecciones. El LCR se consideró patológico si presentaba más de 5 leucocitos/ml o proteínas superiores a 0,5 mg/ml. Las alteraciones vasculares en la angiografía se clasifican en grandes, medianos y pequeños vasos con afectación intra o extracraneal. Distinguen dos grupos de pacientes: aquéllos con biopsia compatible con VA-SNC (lesiones vasculares con infiltrado transmural angiocéntrico y daño de la pared vascular) y aquéllos con diagnóstico angiográfico (estenosis segmentaria, microaneurismas y/u oclusión de múltiples arterias cerebrales), pero sin evidencia histológica de vasculitis en la biopsia, o pacientes en los que no se ha podido hacer la biopsia. De los 52 pacientes incluidos, en 31

(60 %) se realizó biopsia, que fue positiva en 19 (37 %). Como datos más interesantes destacar que sólo el 27 % de los pacientes presentaban elevación de la PCR y que el 67% tuvieron un LCR patológico. Los principales hallazgos en la RM fueron: un 94 % de los pacientes con hiperintensidades en FLAIR en sustancia blanca y subcorticales microvasculares; en 14 casos hubo hemorragias. En la angioRM se observaron alteraciones en 63 % de los casos, incluyendo fundamentalmente estenosis segmentaria de más de 2 arterias (97 %) y oclusiones (30 %); en 77 % las lesiones fueron bilaterales. En 48 pacientes se practicó arteriografía, que mostró estenosis en 97 %, oclusiones en 47 %, dilataciones postestenóticas (29 %), circulación colateral (18 %) y microaneurismas (13 %), siendo bilaterales en 89 % de los casos. De los 19 pacientes con biopsia positiva se practicó angioRM en 15, siendo normal en 10. En 32 pacientes que se consiguió repetir la RM con angioRM después de 6 meses del diagnóstico se observó persistencia de las lesiones hiperintensas en FLAIR y de las estenosis. La mayoría de los pacientes fueron tratados con corticoides orales, precedidos o no de bolus, junto a ciclofosfamida i.v.

## Comentarios

Es difícil sacar conclusiones cuando la enfermedad es tan poco frecuente y los hallazgos tan heterogéneos. Olvidemos la idea de que la VA-SNC va con reactantes de fase aguda elevados o LCR patológico (40 % va a ser normal). Aunque la biopsia es la prueba oro, en esta serie la mayoría de los casos se diagnosticó por los hallazgos de imagen y el despistaje de otras patologías, y, sin embargo, las pruebas de imagen vascular fueron normales en la mayoría de los pacientes con biopsia positiva. De hecho, los propios autores indican que aunque los pacientes con VA-SNC diagnosticados por angioRM sin biopsia y/o LCR podrían tener otra enfermedad, su pronóstico y respuesta al tratamiento no difirió de aquéllos con biopsia positiva, lo que apoya la idea de incluirlas como verdaderas VA-SNC.

## ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES Y POLIMIALGIA REUMÁTICA: UN RESUMEN PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA

Weyand CM, Goronzy JJ. N Engl J Med. 2014 Jul 3;371(1):50-7.

Los autores presentan las recomendaciones clínicas y estrategias a seguir en la arteritis de células gigantes (ACG) y polimialgia reumática (PR). Destacamos lo siguiente:

1. Ambas son consideradas enfermedades crónicas, que se presentan con más frecuencia en pacientes de  $\geq 50$  años, siendo éste un criterio clasificatorio para su diagnóstico.

2. El diagnóstico de ACG se debe confirmar histológicamente cuando sea posible, ya que identifica 85-95 % de casos. Una biopsia de la arteria temporal (BAT) negativa no descarta ACG y debe realizarse una segunda si existe una fuerte sospecha clínica, pese a una primera BAT negativa y pruebas de imagen normales. Se desestima la BAT bilateral de rutina. La sensibilidad de la BAT sigue siendo alta tras el inicio de los glucocorticoides (GC), disminuyendo tras varias semanas de terapia. La interpretación de un falso negativo en la BAT y el inicio de GC, en ausencia de una fuerte evidencia diagnóstica, es un problema frecuente que expone innecesariamente a los pacientes a GC. La ausencia de clínica patognomónica y las características del laboratorio hacen más difícil el diagnóstico de la PR.

3. La neuropatía óptica isquémica arterítica es una emergencia que requiere un diagnóstico rápido y tratamiento con dosis elevadas de GC, ya que puede provocar ceguera en 10-15 % de los pacientes.

4. Los marcadores inflamatorios son muy útiles para el diagnóstico y seguimiento a largo plazo, pero su elevación no debe ser la única indicación para el tratamiento inmunosupresor (IS).

5. No existen biomarcadores específicos validados. No hay evidencia de que los niveles de IL-6 sean superiores a los de PCR para guiar las decisiones clínicas y su medición no se recomienda.

6. En 25 % de pacientes con ACG hay afectación de la aorta y sus ramas principales. AngioRM y angioTC son útiles en pacientes con ACG confirmada mediante BAT para evaluar la extensión de la afectación y detectar progresión, e identificar afectación de grandes vasos en pacientes sin confirmación histológica en los que hay evidencia clínica de enfermedad isquémica periférica. FDG-PE/TC se ha propuesto para valorar afectación extracraneal en pacientes con ACG confirmada mediante BAT, pero se necesitan más estudios para valorar su verdadera utilidad clínica, no recomendándose de rutina. El uso de la ecografía-Doppler color para evaluar el signo del halo en las arterias temporales es limitado por su baja sensibilidad en pacientes con BAT confirmada.

7. Los GC son el tratamiento estándar, siendo las dosis utilizadas más elevadas en ACG. Los brotes de la enfermedad son comunes durante la disminución de la dosis GC y, a menudo, responden a un aumento del 10-20 % de la dosis. Debe realizarse un seguimiento estrecho y vigilar los efectos secundarios de los GC, considerando profilaxis frente a P. jirovecii ( $\geq 20$  mg/día prednisona).

8. Un reciente metaanálisis de 10 estudios con un total de 638 pacientes indica que el uso de IS y GC no mejoró la eficacia o seguridad frente a GC solos, existiendo dudas sobre su indicación. Las recomendaciones de la EULAR incluye el metotrexate, pero su evidencia es limitada, y los datos que avalan el uso de otros IS son aún más limitados.

9. Los datos acerca del beneficio del uso de AAS 75-150 mg/día, para reducir el riesgo de complicaciones isquémicas en ACG, son insuficientes, al igual que el uso de estatinas como agente antiinflamatorio.

10. La vasculitis persiste en muchos, si no todos, los pacientes, si bien en la mayoría de los casos no suele causar complicaciones potencialmente mortales, salvo aortitis grave.

## Comentarios

Este artículo nos ha parecido interesante porque se centra en recomendaciones clínicas útiles en nuestra



práctica diaria. Sin embargo, son muchas aún las dudas que quedan al respecto: la inexistencia de criterios diagnósticos validados, sobre todo en PR, papel insuficientemente definido de las pruebas de imagen, o la utilidad de terapias ahorradoras de GC, entre otras. Pensamos, al igual que los autores, que se necesitan ensayos clínicos controlados y aleatorizados para determinar la mejor evidencia en su diagnóstico y tratamiento.

### ECO-DOPPLER COLOR VS. PALPACIÓN DE LA ARTERIA TEMPORAL PARA ELECCIÓN DE LA BIOPSIA: "EL PODER ESTÁ EN TUS DEDOS"

Germano G, Muratore F, Cimino L, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jun 17. pii: keu241. [Epub ahead of print]

La ecografía-Doppler color (EDC) de la arteria temporal (AT) es el estudio de imagen de elección en los pacientes con arteritis de células gigantes (ACG), mostrando el típico signo del halo. El objetivo de este estudio fue establecer si la biopsia de la AT (BAT) guiada por ecografía-Doppler color (BAT-EDC) aumenta la rentabilidad diagnóstica de la BAT convencional en pacientes con sospecha de ACG. Se incluyeron 112 pacientes a los que se realizó una EDC, definiendo el signo del halo como un engrosamiento circunferencial hipoecoico de un diámetro  $\geq 0,4$  mm. Las BAT se clasificaron como ACG clásica transmural, vasculitis de pequeño vaso periadventicial y/o vasculitis aislada de los vasa vasorum. En los 52 pacientes aleatorizados a BAT-EDC el radiólogo marcaba el lugar de la biopsia donde se localizaba el mayor signo del halo; en ausencia de halo el radiólogo marcaba una zona arbitraria de la AT para la biopsia. En los pacientes aleatorizados a BAT convencional, ésta se hizo en el lugar elegido por el cirujano en base a los hallazgos en la palpación. No hubo diferencias clínicas entre los dos grupos analizados, siendo la dosis media y la duración del tratamiento con prednisona similar

también en ambos grupos. No hubo tampoco diferencias significativas en la frecuencia del signo del halo, que fue positivo en más del 70 % de los casos en ambos grupos. Aunque en los pacientes con BAT convencional la palpación de la AT fue anormal en un porcentaje mayor (53 vs. 38%), ésta no llegó a alcanzar significación estadística, con una  $p=0,18$ . Cuando analizan los resultados de la BAT de forma global en todos los pacientes y por grupos (tratados o no con corticoides, con evidencia o no del signo de halo, con evidencia o no de signo de halo bilateral, o sin evidencia de halo) no se observaron diferencias significativas en ninguno de los hallazgos histológicos estudiados. Los autores concluyen que la BAT-EDC no mejora la sensibilidad para el diagnóstico de

la ACG. Las limitaciones del estudio son el tamaño muestral y la inclusión de pacientes en tratamiento crónico con esteroides, si bien este último subgrupo se analiza de forma independiente sin que haya modificaciones en los resultados.

### Comentarios

A nosotros este trabajo nos parece interesante porque refleja la realidad del día a día cuando nos enfrentamos a pacientes con sospecha de ACG: ¿hacemos EDC?; si tiene signo del halo, ¿biopsiamos la arteria de ese lado o biopsiamos la zona del halo? En este estudio se concluye que en pacientes con sospecha de ACG, la palpación de la arteria es tan sensible como EDC: "El poder está en tus dedos".

# ESCLERODERMIA



Norberto Ortego Centeno  
Raquel Ríos Fernández

Unidad de Enfermedades  
Autoinmunes Sistémicas.  
Hospital San Cecilio. Granada.

### METAANÁLISIS SOBRE EL TRATAMIENTO Y LA PREVENCIÓN DE LA APARICIÓN DE ÚLCERAS DIGITALES EN ESCLERODERMIA

Tingey T, Shu J, Smucker J et al. *Arthritis Care & Research* Vol. 65, No. 9, September 2013, pp 1460–1471.

Las úlceras digitales (UD) son una manifestación prevalente y de gran impacto en la calidad de vida en los pacientes con esclerodermia (ES). Los autores de este artículo nos presentan un metaanálisis que pretende actualizar los conocimientos procedentes de ensayos clínicos (EC), en el tratamiento de esta manifestación tan devastadora de la enfermedad. Se recogieron EC que incluyeran el tratamiento o la prevención de úlce-

ras como punto de interés primario o secundario. Se evaluó la calidad de los estudios según Jadad. Se incluyeron en el metaanálisis un total de 31 EC, 16 se presentan sólo en formato de tabla y 10 tanto en gráficos como en tablas. La puntuación de calidad media fue 3,65.

Los resultados por grupo farmacológico fueron: 1) Inhibidores de fosfodiesterasa (PDE-5). Se analizaron 3 EC que, en conjunto, demostraron una eficacia en la curación de UD, con una OR de 3,28 (IC 95 %: 1,32-8,13) y en la prevención de nuevas con una OR de 4,29 (IC 95 % 1,73-10,66). Los efectos adversos fueron frecuentes, aunque no graves; 2) Antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE). Se analizaron 2 EC, no hubo diferencias en la cura-

ción de úlceras. Un metaanálisis de los 2 EC fue eficaz en la prevención de nuevas úlceras con una diferencia estandarizada de la media (DEM) de  $-0,36$  (IC 95 %  $-0,57$  a  $-0,11$ ). Se beneficiaron sobre todo los pacientes con úlceras previas. Los efectos adversos más importantes fueron la retención de líquidos y la movilización de enzimas hepáticas; 3) Análogos de las prostaglandinas (PG). Se incluyeron 11 EC, pero con diferentes análogos y diferentes vías de administración. No se observó impacto significativo ni en la curación ni en la mejoría; sólo iloprost i.v. previno la aparición de nuevas úlceras; 4) Antagonistas de los canales del calcio. La información fue escasa para sacar conclusiones; 5) Se encontraron estudios aislados sobre otros fármacos: diclofenil, AAS, dipiridamol, prostaglandina E2, HBPM, prazosín, ketanserina, vitamina E tópica, nitroglicerina tópica, quinapril, atorvastatina, N-acetilcisteína y dimetil sulfóxido tópico. Con vitamina E se apreció una disminución del tiempo hasta la curación. Con atorvastatina no hubo diferencias en la curación, pero sí en la prevención.

Los autores ponen en evidencia las limitaciones del metaanálisis. Entre ellas destacan el escaso número de pacientes incluidos en cada estudio y lo heterogéneo de los estudios. En resumen: los inhibidores de la fosfodiesterasa y la vitamina E han demostrado utilidad en la curación de úlceras y bosentan e ilomedin en la prevención.

## Comentarios

La lectura de este artículo destaca la escasa evidencia que sustenta nuestra actuación cotidiana en este aspecto del tratamiento de los pacientes con ES. Llama especialmente la atención la escasa información que hay sobre los antagonistas del calcio, considerados por la EULAR la primera opción en tratamiento de las UD. No sabemos si en el futuro se harán EC con mayor número de enfermos, mejor definición de UD y un tiempo de seguimiento suficiente, lo que es más difícil es que se hagan con lo que se hace habitualmente en la práctica diaria: el tratamiento combinado.

## LA ACETILCISTEINA NO ES ÚTIL EN LA FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network\*

El estudio IFIGENIA se diseñó para analizar la eficacia del tratamiento triple: azatioprina, acetilcisteína y prednisona, en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), frente a la abstención terapéutica y la administración de acetilcisteína. Se interrumpió parcialmente al apreciarse una falta de seguridad en la rama de tratamiento triple; se continuó con la rama de la acetilcisteína. Ahora se comunican los resultados.

En el grupo acetilcisteína se incluyeron 133 pacientes y 131 en el del placebo. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 35 y 85 años, con una CV del 50 % o más y una DLCO de 30 % o más. Se excluyeron enfermos con patologías asociadas. El punto de interés primario fue la variación de la capacidad vital forzada (CVF) a las 60 semanas. No se apreciaron diferencias en la evolución de la CVF que disminuyó 0,18 litros en el grupo placebo y 0,19 en el grupo de intervención. Tampoco en la tasa de mortalidad (4,9 % vs. 2,5 %) o la tasa de exacerbaciones (2,3 % en cada grupo) u hospitalizaciones. Hay que destacar que las tasas de abandono del tratamiento fueron similares en ambos grupos (34 vs. 31 pacientes). Solo hubo diferencia en la presencia de efectos adversos graves cardiacos.

## Comentarios

Los autores del estudio comentado destacan que sus hallazgos sólo son aplicables a pacientes con FPI y nosotros lo comentamos en el apartado de ES. Somos conscientes de que no se puede extrapolar de una enfermedad a otra. En la FPI se trata a los enfermos que están "moderadamente" enfermos, mientras que en la fibrosis asociada a la ES se tratan los enfermos que están más "gravemente" enfermos. Pero si en nuestros pacientes utilizamos acetilcisteína es porque antes empezó a usarse en la FPI. Si en esta enfermedad no se demuestra su beneficio, harían falta evidencias específicas para utilizarlo en la EPI asociada a ES.

## TRATAMIENTO CON DOSIS BAJAS DE IMATINIB EN LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DE LA ESCLERODERMIA: ESTUDIO PILOTO FASE II

Fratelli P, Gabrielli Barbara, et al. Arthritis Res Ther. 2014 Jul 8;16:R144.

Hasta ahora se han publicado seis ensayos clínicos piloto sobre la seguridad y efectividad en el tratamiento con imatinib en la afectación cutánea y pulmonar de la esclerodermia. Los resultados son controvertidos con respecto a la eficacia y todos se caracterizan por encontrar una mala tolerancia al tratamiento. En vista de estos datos discordantes, se presenta un ensayo clínico abierto, multicéntrico y prospectivo, en pacientes con esclerodermia y afectación pulmonar que habián sido tratados previamente con ciclofosfamida. Se reclutaron 30 pacientes entre 18 y 80 años que fueron tratados con una dosis de 200 mg/d de imatinib durante 6 meses, con un seguimiento posterior de otros 6 meses. Se excluyeron aquellos pacientes con fibrosis pulmonar intersticial grave (con más de un 50 % de patrón en panal de abeja), fumadores, VHB /VHC positivo, embarazadas o con lactancia, anemia (Hb  $<8$  g/dl), hipertransaminasemia con GPT  $>1,5$  veces del valor inicial, afectación renal (CCr  $<59$  ml/min), afectación cardiaca (FE  $\leq 35$  %). Se consideró respuesta cuando se produjo un incremento de la capacidad forzada (CVF) de más del 15 % y/o incremento de la DLCO  $>15$  % y PaO<sub>2</sub>  $>90$  % con respecto al valor inicial, y un TACAR sin cambios o con mejoría. Se consideró un TACAR con mejoría si había desaparición de patrón en vidrio deslustrado en al menos dos segmentos pulmonares. La medicación inmunosupresora se suspendió 3 meses antes de iniciar el tratamiento con imatinib. Se permitió una dosis estable de prednisona  $\leq 15$  mg/d, bloqueantes de canales de calcio o iloprost. Los pacientes no recibieron tratamiento inmunosupresor en los 6 meses siguientes al tratamiento. La edad media fue de 51 (41,75-62) años y el tiempo medio de duración de la enfermedad de 3 años.

Nueve hombres y 21 mujeres, 46 % con forma limitada y 53,3 % difusa. Un 93,3% tenían anti-topoisomerasa I, un paciente anticentrómero y otro ANA positivos inespecíficos. La PAP media fue de 30 (28,5-36,5) mmHg. Después de 12 meses, 26 pacientes completaron el estudio, 3 fallecieron y otro se sacó del ensayo al no completar el seguimiento. La afectación pulmonar mejoró en 4 de 26 pacientes (15,32 %), empeoró en siete (26,92 %) y permaneció estable en 15 (57,69 %). No se observó ninguna mejoría en la afectación cutánea.

Después de 6 meses de tratamiento la media de segmentos pulmonares con opacidades en vidrio deslustrado de todos los pacientes, disminuyó con respecto al valor basal, 5,5 (percentil 25-75 rango 4-9.5) vs. 10 (percentil 25-75 rango 6-13.75) ( $p = 0.0001$ ). Sin embargo, no se observaron diferencias con respecto al número de segmentos pulmonares con patrón en panal de abeja, 10,5 (percentil 25-75; rango 6,25-16,25) vs. 11 (percentil 25-75; rango 7.25-16) ( $p = ns$ ). En el subgrupo de 19 pacientes con mejoría o estabilización, un paciente presentó desaparición del vidrio deslustrado en dos segmentos, y 11 en más de dos. En cuanto a los efectos secundarios, fueron transitorios y poco importantes (tos, urticaria, artritis, elevación de CK, diarrea y tromboflebitis), excepto en un paciente que tuvo una neumonía grave que requirió ventilación no invasiva. Hubo tres defunciones que no se relacionaron con el tratamiento. Un paciente falleció como consecuencia de un neumotórax secundario a colocación de vía central, otro presentó un tumor neuroendocrino y otro tuvo una muerte súbita.

### Comentarios

Sólo un 15,3 % de los pacientes con esclerodermia y enfermedad pulmonar intersticial activa tuvo respuesta después de 6 meses de tratamiento. Sin embargo, el porcentaje acumulado de respondedores y pacientes estabilizados es alto (73,07 %). Probablemente no se observó mejoría de la fibrosis de la piel, porque estos pacientes tenían muy poca afectación cutánea.

Estos datos deben de interpretarse con precaución. No se puede descartar el efecto arrastrado de los inmunosupresores previos, no tenemos un grupo placebo donde se vea la progresión natural de la enfermedad, y no hay datos sobre la progresión de la alveolitis en pacientes en los que falla el tratamiento con ciclofosfamida. Por otra parte, los pacientes que han participado tenían una enfermedad pulmonar grave, manifestada por la nula mejoría tras el tratamiento intensivo con ciclofosfamida y en algunos con otros inmunosupresores.

La diferencia entre éste y otros ensayos previos con imatinib, es la baja dosis empleada y el reclutamiento de pacientes en los que no fue efectivo el tratamiento inmunosupresor. En estudios previos no se evalúan los cambios radiológicos o se usan dosis más altas que son mal toleradas por los pacientes. Imatinib ya se ha inves-

tigado en algunos modelos de enfermedades renales, y muestra una disminución de eventos inmunológicos y fibróticos, suprime la progresión y atenúa la gravedad de la encefalomielitis experimental en modelos murinos con esclerosis múltiple o artritis autoinmune, por lo que la inhibición de la respuesta inmune podría contribuir a la detención de la progresión de los mecanismos fibróticos. La baja dosis usada hace que los efectos adversos sean despreciables. Podemos deducir que algunos pacientes con enfermedad pulmonar activa, se podrían beneficiar de imatinib a bajas dosis, especialmente aquellos en los que haya un patrón en vidrio deslustrado.

Estudios futuros debería incluir pacientes con enfermedad pulmonar menos avanzada. Se podría ensayar un tratamiento más prolongado, con dosis más ajustadas y con otros inhibidores de tirosinkinasa.

## DIGESTIVO



María del Pilar Martínez Tirado

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

### EFFECTO DEL RISEDRONATO SOBRE LA DENSIDAD MINERAL OSEA EN ENFERMOS CON ENFERMEDAD DE CROHN Y OSTEOPENIA

van Bodegraven AA, Brevinboer N, Witte B et al. Gut 2014;63:1424-1430.

El descenso de la densidad mineral ósea (DMO) es una complicación bien establecida en la enfermedad de Crohn (EC). La prevalencia estimada en esta enfermedad de osteopenia y osteoporosis es del 50 % y el 30 %, respectivamente. La pérdida de masa ósea conlleva un mayor riesgo de fracturas, por lo que son necesarias estrategias de prevención.

Los autores de este artículo se plantean, como objetivo principal, el efecto que tendría el tratamiento con risedronato sobre la masa ósea en pacientes con osteopenia y EC en fase quiescente. Para ello realizan un estudio multicéntrico, prospectivo, doble ciego, controlado con placebo con un seguimiento de 24 meses. Incluyen 118 pacientes con EC quiescente y osteopenia. Los 62 sujetos del grupo placebo recibieron suplementos de calcio y vitamina D (1000 mg y 800 UI) diarios y el grupo tratado los suplementos y risedronato (35 mg semanales). A todos los pacientes se les realizó una desintometría al inicio del estudio, a los 12 y a los 24 meses; radiografía de

columna dorsal y lumbar, basal y al final del estudio; así como determinaciones en suero del propéptido-N-terminal del procolágeno tipo I (P1PNP) y el telepéptido C terminal-cross-likén del colágeno tipo I (CTx), PCR y cálculo del CDI.

Los autores encuentran, en el grupo tratado, un incremento medio de la DMO de 0,04 g/cm<sup>2</sup>, siendo significativamente mayor que el de los pacientes que recibieron placebo (p=0,007) y una mejora, estadísticamente significativa, en el T-score lumbar (p=0,007). Sin embargo, no hubo diferencias en el incremento total del DMO en la cadera, aunque había una tendencia a ser mayor en el grupo tratado. Los resultados se ajustaron por edad y sexo, sin poder demostrar relación entre éstas y las variaciones en la DMO.

Al inicio del estudio se registraron 19 fracturas vertebrales en 17 pacientes. Después de dos años de

seguimiento, en tres pacientes las fracturas grado I evolucionaron a grado II, y una nueva fractura grado I fue observada en el grupo placebo. La distribución de las fracturas fue igual en ambos grupos.

Los niveles sérico de los marcadores de remodelado óseo, P1PNP y CTx, descendieron en ambos grupos, siendo este descenso significativamente mayor en el grupo tratado.

No se registraron efectos secundarios importantes derivados de la toma del fármaco, ni tampoco parecía tener influencia sobre la actividad de la enfermedad, ya que no hubo diferencias entre la PCR y el CDAI en ambos grupos a lo largo del estudio.

### Comentarios

El uso del risedronato está aceptado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres menopáusicas para reducir el riesgo de fracturas vertebra-

les y de cadera; y en hombres con osteoporosis con alto riesgo de fractura. En los pacientes con EC, la osteopenia y la osteoporosis aparecen en edades más tempranas. Los autores demuestran en este estudio, bien diseñado, el beneficio del risedronato sobre el aumento de la DMO a nivel vertebral en pacientes con EC y osteopenia. Hubiera sido más interesante conocer el efecto sobre las fracturas, ya que es una variable clínicamente más relevante, pero los mismos autores reconocen, la baja potencia del estudio para este fin.

Estamos obligados, no solo a tratar la actividad inflamatoria, sino también, a prevenir y tratar las complicaciones extraintestinales asociadas a esta enfermedad, por lo que debemos considerar el risedronato como una opción terapéutica para prevenir, en paciente con EC y osteopenia, el desarrollo de la osteoporosis.

# OFTALMOLOGÍA



Encarnación Jiménez Rodríguez <sup>1</sup>  
Paloma Rivera de Zea <sup>1</sup>  
Miguel Cordero Coma <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga.

<sup>2</sup> Hospital Universitario de León.

## EXPERTOS ESTABLECEN RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DE AGENTES BIOLÓGICOS ANTI-TNF EN PACIENTES CON PATOLOGÍA INFLAMATORIA OCULAR <sup>1</sup>

Grace Levy-Clarke, Douglas A. Jabs, Russell W. Read, et al. *Ophthalmology* 2014; 121:785-796.

Mediante una revisión sistemática de los diferentes estudios publicados, un comité de la Sociedad Americana de Uveítis elabora unas pautas de recomendación para el uso de fármacos anti-TNF en la patología inflamatoria ocular. En este sentido, establecen que Infliximab y el Ada-

limumab pueden ser considerados agentes inmunomoduladores de primera línea en el tratamiento de las manifestaciones oculares de la enfermedad de Behçet. Además, pueden considerarse como fármacos inmunomoduladores de segunda línea en el tratamiento de la uveítis asociada a artritis idiopática juvenil, y como segunda línea potencial en casos de uveítis posterior, panuveítis, uveítis grave asociada a espondiloartropatías seronegativas y escleritis, en pacientes que precisan inmunomodulación y que no han respondido o no son candidatos para antimetabolitos o inhibidores de la calcineurina. Infliximab y adalimumab pueden con-

siderarse por delante de etanercept, que parece estar asociado a una menor tasa de éxito.

### Comentarios

Mediante una revisión sistemática de los diferentes estudios publicados, un comité de la Sociedad Americana de Uveítis elabora unas pautas de recomendación para el uso de fármacos anti-TNF en la patología inflamatoria ocular. En este sentido, establecen que Infliximab y el Adalimumab pueden ser considerados agentes inmunomoduladores de primera línea en el tratamiento de las manifestaciones oculares de la enfermedad de Behçet. Además, pue-

den considerarse como fármacos inmunomoduladores de segunda línea en el tratamiento de la uveítis asociada a artritis idiopática juvenil, y como segunda línea potencial en casos de uveítis posterior, panuveítis, uveítis grave asociada a espondiloartropatías seronegativas y escleritis, en pacientes que precisan inmunomodulación y que no han respondido o no son candidatos para antimetabolitos o inhibidores de la calcineurina. Infliximab y adalimumab pueden considerarse por delante de etanercept, que parece estar asociado a una menor tasa de éxito.

## LA UVEÍTIS COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE <sup>2</sup>

Shugaiv E, Tüzün E, Kürtüncü M, et. Al. 2014 Jun 16. pii: 1352458514539782. [Epub ahead of print].

Se trata de un estudio que analiza retrospectivamente la evolución clínica neurológica de un grupo de 41 pacientes con uveítis en el contexto de una esclerosis múltiple (EM) y la compara con un grupo de 100 pacientes con EM, pero en este caso sin uveítis asociada, seleccionados aleatoriamente entre los pacientes del mismo centro. El tipo de uveítis más frecuente entre los pacientes incluidos era la intermedia (61 % de los pacientes). En el 36 % de los pacientes la uveítis debutó antes que la esclerosis múltiple, en el 49 % la esclerosis múltiple debutó antes que la uveítis, y en el 15 % restante, el debut fue simultáneo. Todos los pacientes incluidos en el estudio cumplían los criterios diagnósticos de McDonald (2010) para EM. La duración de la EM, la presencia de bandas oligoclonales, los tipos de tratamiento para la EM y las características demográficas no diferían entre ambos grupos. Se observó que el índice de progresión de la enfermedad y el "Expanded disability status scale" (EDSS) fue significativamente menor en los pacientes con uveítis asociada respecto a los que no la tenían ( $p = 0.004$  y  $<0.001$ ). De hecho ninguno de los pacientes con EM + uveítis desarrolló formas progresivas

(primaria o secundaria) de la enfermedad, cosa que sí hicieron el 36 % de los que no tenían uveítis. Sólo dos de los pacientes con uveítis + EM tenían un EDSS  $>4.0$ , mientras que en el grupo de EM lo presentaron 36 pacientes. En definitiva, se observó que la presencia de uveítis fue el predictor más importante de curso benigno de la EM, y que los pacientes con uveítis tienen en torno a 200 veces más opciones de padecer una EM benigna que aquellos sin uveítis asociada.

## Comentarios

Hay pocos trabajos publicados sobre la asociación de uveítis y EM, y diferentes versiones sobre la patogénesis de la inflamación intraocular en este contexto: ¿Es la uveítis una manifestación más de la enfermedad? Los escasos estudios sobre el abordaje terapéutico de la uveítis en el contexto de EM reflejan esta incertidumbre pues apoyan unos el uso de fármacos utilizados para la EM (p.ej. el interferón- $\beta$ ) como tratamiento de fondo de la uveítis refractaria, mientras que otros defienden el uso de inmunosupresores tradicionalmente usados para el tratamiento de la uveítis aunque no tengan eficacia contrastada en el manejo de la EM (como el micofenolato mofetil). Este trabajo puede aportar cambios en la perspectiva de esta asociación que pueden afectar tanto a la fase diagnóstica (¿debemos solicitar resonancias magnéticas a todos los pacientes con uveítis intermedias para descartar EM?) como a la terapéutica (¿debemos ser menos agresivos con estos pacientes?). Es necesario contrastar estos datos, pero cuando menos resultan sorprendentes y, probablemente, importantes en nuestra práctica clínica diaria.

## HLA-B27 AND HUMAN B2-MICROGLOBULIN AFFECT THE GUT MICROBIOTA OF TRANSGENIC RATS <sup>2</sup>

Lin P, Bach M, Asquith M, et al. PLoS One. 2014 Aug 20;9(8):e105684.

Estudio experimental en ratas transgénicas (ratas de Lewis que presentaban HLA-B27+/  $\beta$ 2-Microglobulina

+). Los animales transgénicos para ambos factores desarrollan una artritis comparable a la espondiloartritis humana en ausencia de cualquier tipo de inflamación gastrointestinal (no así si son transgénicas para uno sólo de los factores). En estos animales se caracterizaron las diferencias en la microbiota intestinal asociadas con la expresión o no del HLA-B27. Se realizaron las comparaciones con ratas de Lewis no-transgénicas de ambos sexos (comparables en número y sexo a las transgénicas) criadas junto a las anteriores, así como con ratas de Lewis no-transgénicas criadas separadamente. Las muestras se tomaron a los 67-70 días de edad (unos 40 días antes del momento previsible de desarrollar la artritis) con el objeto de distinguir efectos fenotípicos de genotípicos. Mientras que los géneros bacterianos (analizados mediante secuencia de RNAr ribosomal de 16s y por BRISK) más abundantes (*Clostridium* y *Helicobacter* por ejemplo) no diferían significativamente entre ratas transgénicas y no transgénicas, sí se observaron marcadas diferencias en géneros bacterianos más raros. Así, las ratas transgénicas presentaban incrementos significativos en *Prevotella* spp. y descensos significativos en *Rikenella* spp., medidos por RNAr 16s. El análisis con BRISK, reveló un aumento relativo de *Bacteroides Vulgatus* en animales HLA-B27+. El hallazgo de que la positividad del haplotipo HLAB27 esté asociada con una alteración de la microbiota intestinal no se ha reflejado anteriormente, y los autores destacan que puede contribuir a caracterizar y conocer mejor las enfermedades asociadas a la presencia de este haplotipo.

## Comentarios

Este trabajo firmado por uno de los líderes mundiales de opinión en el campo de la uveítis, y cuyo trabajo se ha centrado notablemente en la asociación HLA-B27 con inflamación intraocular, el Dr Rosenbaum, trata de indagar, desde una perspectiva muy novedosa, en los mecanismos patogénicos vinculados a la positividad de este haplotipo: ¿por qué los individuos HLAB27+ desarrollan uveítis y otras enfermedades

inmunomediadas? Mucho se ha publicado al respecto, desde el rol antigénico de este alelo en sí (frente al que se dirigirían linfocitos T-auto-reactivos), hasta la tendencia de las cadenas pesadas de este alelo a formar homodímeros antes de ensamblarse con la  $\beta 2$ -microglobulina,

y provocar su reconocimiento por las células del MHC I y la posterior reacción inflamatoria. Los recientes descubrimientos que asocian los cambios en las proporciones de las diferentes especies de bacterias que constituyen nuestro microbioma con la patogénesis de diversas enferme-

dades autoinmunes, han abierto un interesante campo de investigación en la patogénesis de las mismas. En el caso del HLA-B27, este factor (la alteración de la microbiota intestinal) podría tener una relevancia significativa, y en esta línea parece que hay más grupos trabajando.

# SARCOIDOSIS



Mª Jesús Castillo Palma

Francisco J. García Hernández

Rocío González León

Medicina Interna. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

## TÉCNICAS DE IMAGEN AVANZADAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA SARCOIDOSIS CARDIACA

Orii M, Imanish Ti, Akasaka T. *Bio-med Res Int.* 2014;2014;<http://dx.doi.org/10.1155/2014/897956>

Schatka I, Bengel FM. *J Nucl Med.* 2014;55:99-106.

La afectación cardiaca se registra entre el 5 % y el 10 % de los pacientes con sarcoidosis (SD), aunque en series de autopsia puede alcanzar incluso el 80 %. Nosotros la detectamos en 6 (5 %) de una serie de 123 pacientes (Montero E, León A et al. *Rev Clin Esp* 2013; 213, supl: IF-85). Es más frecuente en mujeres y en la 4ª década de su vida. Sólo un pequeño porcentaje (alrededor del 5 %) presenta síntomas. Arritmias y disfunción ventricular izquierda suelen ser los signos de alarma. Puede manifestarse como bloqueo cardíaco completo, arritmias ventriculares, insuficiencia cardiaca, derrame pericárdico, hipertensión pulmonar y aneurismas ventriculares. La SD cardiaca (SDC) es un proceso potencialmente grave con elevado riesgo de muerte súbita pero con altas posibilidades de respuesta al tratamiento precoz (glucocorticoides, inmunosupresores o biológicos). Las técnicas de imagen: resonancia magnética (RM) con contraste de gadolinio y

tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET), suponen un gran avance para su diagnóstico, tratamiento y evaluación pronóstica. El artículo que comentamos, aunque orientado a valorar las técnicas de imagen para el diagnóstico de la SDC, incluye una concisa revisión actualizada de la SD (epidemiología, patogenia, clínica, patología). Muy didácticas las figuras 1 (sobre mecanismos patogénicos) y, sobre todo, la figura 2 en que esquematiza las modificaciones anatomo-patológicas en el curso de la SDC, su correspondencia con las imágenes por diferentes técnicas y la eficacia de cada una de estas según el momento evolutivo). Los autores exponen los criterios japoneses (JMHW), modificados, para el diagnóstico de SDC y hacen suyas las recomendaciones de Mehta et al (*Chest* 2008; 133:1426-35) de realizar, en todo paciente con SD, una valoración no invasiva (electrocardiograma, Holter, ecocardiografía) y completar el estudio en todos aquellos con síntomas o resultados anormales con RM o con FDG-PET. Ambos métodos son exhaustivamente analizados y comparados. Mientras la RM con realce tardío de gadolinio (DE) capta con mayor eficacia el edema y la fibrosis miocárdica (fases intermedia y tardía de la inflamación), la PET es más eficaz en detectar actividad inflamato-

ria (fases iniciales) si bien, dado que estas fases se solapan, existe una correlación moderada entre ambas técnicas, aunque la distribución de las imágenes en el mismo paciente puede diferir notablemente (aportan una imagen demostrativa). La PET tiene mayor sensibilidad (riesgo de falsos positivos) mientras que la RM es más específica (riesgo de falsos negativos). La primera tiene la ventaja de detectar, a la vez, lesiones extracardiacas de SD, de poder emplearse en pacientes con dispositivos intracardiacos o con disfunción renal y permitir una estratificación cuantitativa para control del tratamiento (con reservas). Sus inconvenientes son la exposición a radiación y la dificultad de detectar lesiones pequeñas. Las ventajas de la RM son una mejor resolución espacio-temporal sin exposición a radiación y permitir una valoración anatómica y hemodinámica. Para terminar incluyen dos interesantes algoritmos diagnósticos para la SDC: en SD conocida y en pacientes con afectación cardiaca en los que se sospecha SD. Aconsejamos la lectura completa de este trabajo (de libre acceso) en <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/897956>

La estructuración general del estudio de Schatka I et al., realizado en el Departamento de Medicina Nuclear de la Hannover Medical School,

de Alemania, es muy semejante a la del trabajo de Orii et al (realizado en el Departamento of Medicina Cardiovascular de la Universidad de Wakayama, en Japón) aunque, lógicamente y en razón de su autoría, profundiza más en aspectos técnicos del estudio de imagen en pacientes con sospecha de sarcoidosis cardíaca (SDC). Como en aquel, hay una introducción, esta vez más somera, acerca de aspectos generales de la SD, y profundiza más en las características de la afectación cardíaca: interesante es la afirmación de la necesidad de descartar sarcoidosis (SD) en todo individuo joven con trastorno en la conducción AV o en aquellos con cardiopatía dilatada o taquiarritmias ventriculares resistentes. Una vez más resaltan la necesidad de descartar precozmente SDC en todo paciente con SD con el fin de iniciar tratamiento antiinflamatorio para prevenir una mala evolución. Comentan los criterios diagnósticos japoneses (JMHW) y la necesidad (ya apuntada en el artículo anterior) de incluir entre ellos, además de la RM

(añadida en una revisión reciente), la valoración con FDG-PET. Los autores elaboran una estrategia escalonada para el diagnóstico y tratamiento de la SDC en la que, aunque incluye las dos técnicas de imagen comentadas, se echa de menos un diagrama de flujo más detallado como el que aparece en el trabajo japonés. Muy interesante es la exposición, muy detallada, de las condiciones en que debe realizarse el estudio con FDG-PET: ayuno previo prolongado o dieta rica en grasa/pobre en hidratos de carbono, administración de heparina no fraccionada y periodo de captación prolongado, para favorecer la captación del isótopo en las zonas afectadas evitando la competición con los miocitos y, por otra parte, modificaciones técnicas para diferenciar entre alteraciones isquémicas e inflamatorias. Consideran la utilidad del seguimiento, con PET, del tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresores. Es importante señalar que el tratamiento puede favorecer arritmias por reentrada, ya de por sí comunes en estos pacientes, por lo

que recomiendan la implantación de desfibriladores profilácticos en pacientes con SD demostrada por biopsia y con imagen compatible con SDC. Aunque el tratamiento no es la materia fundamental abordada en uno y otro trabajo, los únicos agentes terapéuticos comentados son los glucocorticoides y los inmunosupresores. Hay un pequeño número de pacientes con SDC resistente a los agentes citados en los que se ha obtenido un buen resultado con fármacos anti-TNF (Uthman I et al. Clin Rheumatol 2007;26:2001-3; Barnabe C et al. J Rheumatol. 2008 Aug;35(8):1686-7). En nuestra experiencia, se consiguió una remisión de las lesiones en una paciente que recayó tras una respuesta inicial a glucocorticoides y ciclofosfamida (trabajo en preparación para su publicación).

### Comentarios

Recomendamos una lectura detallada, íntegra, de este trabajo (con acceso libre en la dirección <http://jnm.snmjournals.org/content/55/1/99>)

# SÍNDROME DE SJÖGREN



Nuria Navarrete Navarrete  
José Antonio Vargas Hitos  
José Mario Sabio Sánchez  
Mónica Zamora Pasadas

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

## ¿LA HIDROXICLOROQUINA MEJORA LOS SÍNTOMAS DEL SÍNDROME DE SJÖGREN?

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

El objetivo de este ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego, fue evaluar la eficacia de la hidroxicloroquina (HCQ) sobre los principales síntomas del síndrome de Sjögren primario (SSp): sequedad,

dolor y cansancio. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a tomar HCQ (400 mg/día) (n = 56) o placebo (n = 64) durante 24 semanas. Puesto que la HCQ tiene un efecto a largo plazo, en una segunda fase abierta del ensayo, todos los pacientes recibieron 400 mg diarios entre las semanas 24 y 48. El objetivo final (endpoint) fue el porcentaje de pacientes que lograron una mejoría del 30 % o más en 2 de las 3 escalas analógicas visuales (EAV, de 0 a 10)

correspondientes a sequedad, dolor y cansancio, a las 24 semanas de seguimiento.

El porcentaje de pacientes tratados con HCQ que alcanzaron el objetivo final fue el 17,9 % frente al 17,2 % de los pacientes que recibieron placebo (odds ratio, 1,01; 95 % IC 95 %, 0,37-2,78; P=0,98). Durante las 24 semanas del estudio, la media (desviación estándar (SD)) de la EAV para la sequedad cayó de 6,38 (2,14) a 5,85 (2,57) en el gru-

po placebo y de 6,53 (1,97) a 6,22 (1,87) en el de la HCQ. Del mismo modo, la media (SD) de la EAV para el dolor descendió de 4,92 (2,94) a 5,08 (2,48) en el grupo placebo y de 5,09 (3,06) a 4,59 (2,90) en el de la HCQ. Por último, la media (SD) de la EAV para el cansancio bajó de 6,26 (2,27) a 5,72 (2,38) en el grupo placebo y de 6,00 (2,52) a 5,94 (2,40) en el grupo de la HCQ.

Los autores concluyeron que en pacientes con SSp, el uso de HCQ comparado con placebo, no mejoró los síntomas durante las 24 semanas de tratamiento.

## Comentarios

La HCQ es un fármaco inmunomodulador ampliamente utilizado en diversas enfermedades autoinmunes sistémicas, especialmente el lupus eritematosos sistémico (LES). En esta enfermedad ha demostrado ejercer importantes efectos beneficiosos, no solo sobre el grado de actividad y en la mejoría de algunas manifestaciones clínicas, especialmente articulares y cutáneas, sino también en otros aspectos, como la supervivencia, el daño crónico, la protección de la función renal a largo plazo, la mejoría del perfil lipídico, etc. Por el contrario, siendo la HCQ un fármaco empleado con relativa frecuencia en el SSp, no se disponía de la suficiente evidencia para justificar su uso en esta enfermedad. Este ensayo clínico viene a confirmar que los resultados de estudios abiertos previos podrían haber sobrestimado el verdadero efecto de la HCQ en el SSp. Sin embargo, varias cuestiones deben ser tenidas en cuenta antes de concluir que la HCQ no tiene un espacio en el tratamiento del SSp. En primer lugar, este fármaco ejerce su efecto a muy largo plazo y tal vez 24 semanas no son suficientes para evaluar su eficacia en el SSp. Por ello, los propios autores concluyen que se necesitan estudios a largo plazo antes de llegar a una conclusión definitiva. En segundo lugar, se desconoce si el uso de HCQ desde el inicio del SSp puede prevenir el desarrollo de manifestaciones clínicas extraglandulares que conllevan un peor pronóstico, como

la afectación renal, pulmonar o neurológica. Por último, tampoco se ha demostrado si el uso de la HCQ a largo plazo puede aumentar la supervivencia y disminuir el daño crónico como sucede con el LES.

## ¿EXISTEN MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS ESPECÍFICAS EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO?

Carvajal Alegria G, Guellec D, Devauchelle-Pensec et al. JOINT BONE SPINE 2014;20(14):2014-2014. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.04.002.

En este estudio se hace una revisión de las manifestaciones neurológicas que pueden aparecer en el Síndrome de Sjögren primario (SSp), para determinar si algunas de ellas son específicas del SSp. Aproximadamente, el 20 % de los pacientes con SSp presentan manifestaciones neurológicas. En una publicación reciente de Jamilloux et al, en la que se siguió a una cohorte de 420 pacientes entre 1985 y 2012, con una media de seguimiento de 73 meses, 95 pacientes (22 %) desarrollaron eventos neurológicos. De estos pacientes, el 63 % presentaron manifestaciones neurológicas en el momento del diagnóstico, mientras que el 37 % las desarrollaron a lo largo de la enfermedad. 62 pacientes con SSp presentaron una afectación neurológica periférica, 41 una afectación neurológica central y 10 pacientes presentaron afectación neurológica tanto periférica como central. En otro estudio realizado por Ramos-Casal et al en el que se incluyeron 921 pacientes españoles con SSp con una media de seguimiento de 75 meses, 47 pacientes (5,1 %) tenían afectación del sistema nervioso periférico y 17 pacientes (1,8 %) afectación del sistema nervioso central en el momento del diagnóstico. Durante el seguimiento, el número de pacientes con afectación del SNP fue del 10,4 % (96 pacientes) mientras que el 2,7 % (25 pacientes) presentaron afectación del SNC.

La afectación del sistema nervioso periférico es la más común en los pacientes con SSp: neuropatía sensitivo-motora, neuropatía autonómica, mononeuritis múltiple, afectación de nervios craneales o neuropatía de fibras finas (esta última podría explicar los síntomas de dolor). La neuropatía parece relacionada con la infiltración linfocítica de los ganglios de la médula dorsal, aunque los mecanismos por los que se produce la afectación del SNP no están bien definidos. La neuropatía sensitiva se considera una manifestación típica del SSp. La manifestación más común en el estudio de Brito-Zerón et al fue la polineuropatía axonal sensitivo-motora. En cuanto a la afectación del sistema nervioso central (SNC) es menos frecuente y puede aparecer en forma de ACV, convulsiones, parkinsonismo, corea, mielolisis central pontina, ataxia cerebelosa, encefalopatía, meningoencefalitis aséptica, mielitis transversa, mielitis progresiva crónica, neuropatía óptica o esclerosis múltiple-like. La afectación del SNC varía, según los estudios, entre un 2,5 % y 60 %. En el estudio de Morreale et al, el síntoma más común fue la cefalea, seguido de deterioro cognitivo. La afectación medular es infrecuente y parece relacionado con mecanismos de desmielinización.

## Comentarios

De todo lo anterior se deduce que la prevalencia de las manifestaciones neurológicas en el SSp no está bien determinada. Esto puede explicarse por varios motivos, siendo la característica común de los mismos la heterogeneidad de los estudios: el número de pacientes incluidos, el servicio o unidad en el que se hace el seguimiento, los criterios diagnósticos utilizados o la falta de definición de afectación neurológica, tanto periférica como central, en el SSp. Tampoco la causa está clara, siendo la más aceptada las lesiones vasculares producidas por la vasculitis. Se necesitan más estudios, de mayor tamaño, con mejores definiciones y una colaboración entre las distintas especialidades.



# HEMATOLOGÍA



Paqui Hernández Mohedo

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de Las Nieves. Granada.

## ASOCIACIÓN DE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES: ¿CAUSA O CONSECUENCIA?

T. Braun, P. Fenaux. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2013, 26: 327–336.

En este artículo se revisa la frecuente asociación de los síndromes mielodisplásicos (SMD) y la Leucemia Mielomonocítica crónica (LMMC) a procesos autoinmunes (AD) (10-30 %), como vasculitis, poliartritis seronegativas y dermatosis neutrofilica, desde un punto de vista epidemiológico, biológico y clínico.

Si bien existe controversia sobre el grado de asociación entre los distintos subtipos de SMD y AD y sobre su impacto pronóstico, esta asociación es particularmente frecuente en el SMD de novo de bajo riesgo (IPSS Bajo e Intermedio-1 sin anomalías citogenéticas de alto riesgo o mielofibrosis grados 2-3) (Sans G et al., *GESMD* 2013) y LMMC, mientras que no se relaciona con SMD secundarios (McCarthy CJ et al., *Arthritis Rheum* 1998). También se describe la frecuente asociación entre Síndrome de Behçet y trisomía 8, mientras que el resto de las alteraciones citogenéticas recurrentes en SMD, no muestran asociación con la presencia de manifestaciones autoinmunes (Sloand EM et al., *Blood* 2005).

Desde un punto de vista epidemiológico, el estudio más amplio publicado sobre la Medicare database US Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) (Anderson LA et al., *Br J Cancer* 2009), compara el riesgo de desarrollar SMD en pacientes con AD, en 13.486 pacientes con neoplasias mieloides y 160.086 controles pareados. El riesgo de desarrollar SMD o LMA en pacientes con AD fue superior a controles (OR 1,5 para SMD y

1,29 en LMA), y más frecuentemente asociados a vasculitis (OR 6,32), anemia hemolítica autoinmune (OR 3,74), anemia perniciosa (OR 2,38), LES (OR 1,92) y artritis seronegativa o seropositiva (OR 1,73 y 1.52).

### Parámetros biológicos en SMD asociados a AD.

Un aumento en liberación de citoquinas proinflamatorias a nivel de fibroblastos y macrófagos medulares (TNF- $\alpha$ , IL-6 y IF- $\gamma$ ), es característico en los SMD de bajo riesgo, contribuyendo a una disregulación del microambiente medular y a la apoptosis de los precursores mieloides, a través de la sobreexpresión del receptor FAS en células progenitoras CD34+, lo que explica la respuesta in vitro e in vivo frente a agentes anti-TNF- $\alpha$  como infliximab o inmunomoduladores (IMiDs) como talidomida y lenalidomida (Baron F et al., *Haematologica* 2012). Mientras que en SMD de alto riesgo, la sobreexpresión de proteínas antiapoptóticas como el factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) y familia BCL-2 podría correlacionarse con la progresión de la clona tumoral (Braun T et al., *Blood* 2006).

Otro mecanismo fisiopatológico sería una expansión oligoclonal de células T citotóxicas (CD8), especialmente en SMD de novo con trisomía 8 como anomalía citogenética aislada, junto a otros subtipos de SMD hipoplásicos, respondedores a terapia inmunosupresora (TIS) (ATG y/o CsA o Alemtuzumab), siendo factores predictores de respuesta a TIS edad inferior a 50 años, baja dependencia transfusional y HLA-DR15 positivo (Sloand EM et al., *J Clin Oncol* 2008).

En la génesis y evolución clonal de los SMD de alto riesgo, se postula con una expansión de células T reguladoras (Treg: CD4+CD45RA-CD25brightFoxp3bright), epigené-

ticamente reguladas a través de la metilación de región promotora (CpG island FOX-P3) (Kordasti SY et al., *Blood* 2007), lo que explicaría la actividad de agentes hipometilantes como azacitidina en SMD (Costantini B et al., *Haematologica* 2013).

Otras poblaciones implicadas son células T helper (Th17), NK y T  $\gamma\delta$ , relacionadas con la respuesta de citoquinas proinflamatorias y fenómenos de inmunovigilancia antitumoral característicos de SMD de bajo riesgo y también presentes en enfermedades autoinmunes.

Por otro lado es conocido el solapamiento entre los SMD y otras entidades como la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), anemia aplásica y leucemia de linfocitos grandes granulares, caracterizadas por un fallo medular y una disregulación inmunológica a nivel de células T, siendo característicamente respondedores a TIS (Sanz et al., *GESMD* 2013).

También se describe un aumento de la incidencia de fenómenos autoinmunes a nivel de inmunidad humoral, como la frecuente asociación de LMMC y gammapatía monoclonal (MGUS) o autoanticuerpos eritroides, antineutrófilos o plaquetarios, especialmente frecuente en SMD de bajo riesgo (CRU, ARS y CRDM OMS-2008), aunque sin clínica de anemia o trombocitopenia autoinmune francas (Hamblin TJ et al., *Int J Rheum Dis* 2012).

### Manifestaciones autoinmunes asociadas a SMD.

Dentro de las manifestaciones autoinmunes asociadas a SMD, una de las más comunes es la vasculitis, frecuente en LMMC y AREB, de subtipos s leucocitoclástica y PAN (cutánea, renal y articular) y asociada a peor pronóstico y riesgo de progresión tras TIS.

La Enfermedad de Behçet y Behçet's-Like, asociada a SMD y trisomía 8 como anomalía aislada, caracterizada por afectación intestinal y aumento en liberación de TNF- $\alpha$ , con respuesta a agentes anti-TNF- $\alpha$  como infliximab (Kimura S et al., Leuk Lymphoma 2001).

Poliartritis, oligoartritis seronegativas se asocian frecuentemente a SMD, su curso es independiente de estos, y suele controlarse con corticoides. Debemos diferenciar artritis autoinmunes de otros tipos 2º a SMD, como hemosiderosis, hiperuricemia o sinovitis de origen infiltrativo, sobre todo en LMMC.

La dermatosis neutrofílica (síndrome de Sweet) es muy frecuente en LMA (40 %) y SMD (15 %), los síntomas pueden preceder o acompañar el curso de SMD y a veces predicen una rápida progresión a LMA (Reuss Borst MA et al., Br J Haematol 1993), el tratamiento consiste en esteroides y algunos casos responden a agente anti-IL1 anakinra (Delluc A et al., Ann Rheum Dis 2008), aunque en SMD de alto riesgo y LMA, el tratamiento quimioterápico o con agentes hipometilantes es el único eficaz en el control de estas lesiones.

Otra dermatosis neutrofílica característicamente observada en AREB y LMA es el pioderma gangrenoso (Yamauchi T et al., J Infect Chemother 2003), mucho más infrecuente en SMD, pero asociada a mal pronóstico es el eritema elevatum diutinum, que combina características de vasculitis leucocitoclástica y dermatosis neutrofílica en forma de pápulas púrpuras, placas y nódulos de distribución simétrica en superficies extensoras de extremidades (Aractingi S et al., Br J Dermatol 1994).

Otras de las manifestaciones autoinmunes asociadas a SMD son policondritis (5–28%), glomerulonefritis extracapilar asociada a síndrome nefrótico en LMMC, Enfermedad de Crohn o proteinosis alveolar.

### Comentarios

Interesante revisión sobre la frecuente asociación de fenómenos autoinmunes en pacientes con SMD, tanto desde el punto de vista descriptivo, de los distintos subtipos de mani-

festaciones autoinmunes, como de los posibles mecanismos biológicos subyacentes relacionados con disregulación de la inmunidad celular, fenómenos autorreactivos, liberación de citoquinas proinflamatorias, apoptosis de los precursores mieloides y/o sobreexpresión de proteínas antiapoptóticas, relacionados con el desarrollo de citopenias, disregulación del microambiente medular y riesgo de progresión en SMD.

Como observaciones a este artículo, considerar que en la actualidad las indicaciones de terapia inmunosupresora (TIS) en SMD son muy limitadas, deben reservarse a pacientes con SMD de bajo riesgo que han fracasado a otras líneas terapéuticas y que presenten alta probabilidad de respuesta, dada su importante toxicidad y complicado tratamiento. Mientras que agentes inmunomodulares (IMIDs) como lenalidomida se consolidan como una alternativa terapéutica en SMD de bajo riesgo 5q negativos (Sanz et al., GESMD 2013).

Interesante revisión sobre la frecuente asociación de fenómenos autoinmunes en pacientes con SMD,

tanto desde el punto de vista descriptivo, de los distintos subtipos de manifestaciones autoinmunes, como de los posibles mecanismos biológicos subyacentes relacionados con disregulación de la inmunidad celular, fenómenos autorreactivos, liberación de citoquinas proinflamatorias, apoptosis de los precursores mieloides y/o sobreexpresión de proteínas antiapoptóticas, relacionados con el desarrollo de citopenias, disregulación del microambiente medular y riesgo de progresión en SMD.

Como observaciones a este artículo, considerar que en la actualidad las indicaciones de terapia inmunosupresora (TIS) en SMD son muy limitadas, deben reservarse a pacientes con SMD de bajo riesgo que han fracasado a otras líneas terapéuticas y que presenten alta probabilidad de respuesta, dada su importante toxicidad y complicado tratamiento. Mientras que agentes inmunomodulares (IMIDs) como lenalidomida se consolidan como una alternativa terapéutica en SMD de bajo riesgo 5q negativos (Sanz et al., GESMD 2013).

# INMUNOLOGÍA



Francisco Javier Muñoz Vico

Servicio de Inmunología. Hospital Torrecárdenas. Almería

## ALTERACIONES EN LA REGULACIÓN GENÉTICA-EPIGENÉTICA DE LA EXPRESIÓN DEL GEN DEL RECEPTOR DE TSH ACTIVA LA AUTOINMUNIDAD TIROIDEA

Stefan M, Wei C, Lombardi A et al. PNAS 2014, 111: 12562–12567

[www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1408821111](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1408821111)

Las enfermedades autoinmunes tiroideas aparecen como resultado de la interacción entre alelos génicos de

susceptibilidad y factores ambientales. Recientemente se ha mostrado que modificaciones epigenéticas pueden ser críticas en estas interacciones: ciertos alelos SNP no codificantes facilitan la unión de factores de transcripción (FT) a zonas génicas reguladoras, modificando las histonas, lo que provoca un aumento o reducción de la transcripción génica y determinando así el fenotipo.

Se ha observado que infecciones virales pueden desencadenar fenómenos autoinmunes a través de la

expresión de IFN $\alpha$ . Esta citoquina regula al alza genes de respuesta inmune (IFN $\alpha$  signature). Los autores plantean la hipótesis de que IFN $\alpha$  modula la expresión génica mediante mecanismos epigenéticos en genes de susceptibilidad a enfermedad de Graves (EG).

Uno de estos mecanismos, la hipermetilación de las histonas, facilita la expresión génica (transcripción) al activar la apertura cromatínica; este mecanismo se estudia mediante la técnica ChIP (chromatin immunoprecipitation). Comparando células humanas tiroideas ML1 tratadas con IFN $\alpha$ , con células sin tratar, los autores han mostrado en las primeras una mayor representación de picos de hipermetilación (H3K4me1) en zonas no codificantes promotoras de genes relacionados con respuestas inmunes. Uno de estos picos de hipermetilación cubre una zona genómica que contiene dos SNPs (polimorfismo de un solo nucleótido) adyacentes en el intrón 1 del receptor de TSH (TSHR) (rs12101255 y rs12101261), que se sabía están fuertemente asociados a la EG. Esta región funciona como elemento regulador: el segundo de dichos SNPs se sitúa en una zona que contiene un motivo predicho de unión al factor de transcripción represor

PLZF. De hecho se observó que la expresión de TSHR se reduce en líneas celulares que contienen PLZF (pero no en líneas que carecen de dicho FT) y en células tiroideas tratadas con IFN $\alpha$ ; el análisis ChIP reveló un incremento en H3Kme1 en rs12101261 en las líneas PLZF+, lo que facilitaría la unión de PLZF a su promotor.

Para evaluar el impacto de la variabilidad en el locus rs12101261 en la actividad del promotor de TSHR se construyeron dos vectores con luciferasa, uno que contenía el alelo C protector, y otro con el alelo T asociado a enfermedad. El segundo reduce la actividad del promotor de TSHR respecto del primero de manera estadísticamente significativa. Además, sobre células mononucleares de sangre periférica se observó mediante ChIP que PLZF se une 4.5 veces más intensamente en presencia de genotipo asociado a enfermedad (TT) que al protector (CC). Con todos estos datos, los autores concluyen que la represión ejercida por PLZF depende del alelo de rs12101261 y se incrementa por IFN $\alpha$ .

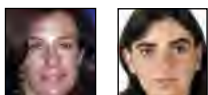
Por último, los autores se plantearon la hipótesis de que las implicaciones etiológicas de la EG están más relacionadas con el efecto de la reducción en la expresión de TSHR.

Sobre individuos a los que se le realizó cirugía torácica se observó que los portadores del genotipo TT mostraron 3.4 veces menos de expresión de TSHR comparados con homocigotos CC o heterocigotos CT. Estos resultados confirman el efecto significativo de la variación en rs12101261 sobre la expresión de TSHR mediada por PLZF en el timo.

## Comentarios

Con este trabajo, se pone de manifiesto la relevancia que está adquiriendo un modelo genético-epigenético de modulación de expresión génica que explica cómo SNPs no codificantes pueden conferir riesgo para enfermedades complejas. En este modelo, interacciones entre FT y variantes alélicas en regiones no codificantes inducen modificaciones en histonas que conducen a un incremento o una reducción en la transcripción génica. En este trabajo se demuestra una interacción (potenciada por IFN $\alpha$ ), entre PLZF y una variante de susceptibilidad localizada en el intrón 1 del gen TSHR, que reduce la expresión de éste. En el timo, esta reducción de expresión puede llevar a la rotura de tolerancia central al facilitar el escape de célula T reactivas frente a TSHR.

# PEDIATRÍA



Marisol Camacho Lovillo  
María José Lirola Cruz

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

## TRATAMIENTO DE UVEÍTIS EN ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

Bou R, Iglesias E, Antón J. Curr Rheumatol Rep. 2014 Aug;16(8):437.

Artículo en el que se revisa el tratamiento de la uveítis asociado a Artritis Idiopática Juvenil(AIJ) que aparece en el 10-30 % de estos pacientes,

y es aun hoy día causa de ceguera en la infancia.

Los corticoides tópicos de alta potencia suelen ser el tratamiento inicial, si bien se debe limitar el uso a menos de 2-3 gotas diarias para disminuir el riesgo de cataratas secundarias. En los casos no respondedores se puede valorar corticoides sistémicos, dejando la infiltración subtenoniana para ca-

sos seleccionados debido al riesgo de complicaciones graves que conlleva.

Como inmunomoduladores revisan el metotrexate (MTX) como principal ahorrador de corticoides, cuya eficacia ha sido evaluada en series de casos y un metaanálisis reciente. La azatioprina y el micofenolato han sido evaluados en estudios retrospectivos.

En cuanto a los tratamientos biológicos, el infliximab (INF), en los estudios disponibles, consigue alcanzar porcentaje elevado de remisión clínica, si bien los autores sugieren que la dosis requerida para uveítis en AIJ puede ser mayor que la usada en adultos con uveítis y en pacientes con AIJ y artritis. El adalimumab (ADA) es eficaz y seguro en estudios retrospectivos y series de casos prospectivas. Está en marcha el primer estudio aleatorizado controlado para evaluar la efectividad de ADA combinado con MTX en este tipo de pacientes. Actualmente ADA podría ser el anti TNF de elección en uveítis en AIJ debido a su facilidad de uso (administración subcutánea) y a que 2 estudios sugieren un mejor control de uveítis con ADA que con INF. El etanercept actualmente no está recomendado. Existen casos de pacientes tratados con tocilizumab, abatacept y rituximab. El grupo de trabajo de uveítis de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica (SERPE) ha elaborado un protocolo de tratamiento basado en consenso multidisciplinar, pendiente de publicar, en el que el primer escalón de tratamiento serían los corticoides tópicos, el 2º MTX, el 3º ADA. Si falla ADA el grupo recomienda analizar los niveles del fármaco y los anticuerpos anti TNF y en función de los resultados cambiar de diana (abatacept o tocilizumab si niveles de ADA correctos), cambiar de anti TNF (si niveles bajos del fármaco por aparición de autoanticuerpos) o disminuir el intervalo de ADA (si niveles bajos sin autoanticuerpos).

### Comentarios

Muy buena revisión de los compañeros del Sant Joan de Deu en la que repasan los tratamientos disponibles actualmente para la uveítis en la AIJ. Es fundamental un estrecho control de estos pacientes para hacer un diagnóstico precoz, ya que la uveítis en la AIJ suele ser asintomática. El intervalo de las revisiones se adapta en función del subtipo de AIJ, positividad de los ANA y duración de la artritis. El manejo y tratamiento requiere una estrecha colaboración entre el reumatólogo pediátrico y el

oftalmólogo. La mayor parte de las recomendaciones de tratamiento se basa en estudios retrospectivos y series de casos, de ahí la importancia de consensuar un esquema de manejo que pueda homogeneizar el tratamiento y permitir estudios de mayor calidad.

Destacan también la importancia de la inmunogenicidad a la hora de tomar decisiones en cuanto a la eficacia de un anti TNF.

### EVIDENCIA ACTUAL SOBRE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON ANTI-FACTOR DE NECROSIS TUMORAL EN LOS NIÑOS UVEÍTIS CRÓNICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS DE LAS DROGAS INDIVIDUALES

Simonini G, Druce K, Cimaz R. et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jul;66(7):1073-84. doi: 10.1002/acr.22214.

La uveítis crónica no infecciosa es una enfermedad infrecuente en niños con un riesgo elevado de complicaciones a largo plazo y de ceguera. A pesar de la existencia de pocos datos en niños, la estrategia de tratamiento consiste en la escalada en la terapia inmunosupresora. Los fármacos anti-factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , (antiTNF $\alpha$ ) han aumentado las opciones de tratamiento en las uveítis refractarias a las terapias inmunomoduladoras convencionales.

El objetivo de este estudio es evaluar la evidencia actual sobre la eficacia de los tratamientos antiTNF $\alpha$  en los niños con uveítis crónicas autoinmunitarias (UCA) en los que ha fracasado el tratamiento previo con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME).

Los estudios elegidos investigaron la eficacia de la terapia con antiTNF $\alpha$  en niños "naive" para este tratamiento, menores de 16 años con UCA refractaria a tratamiento con corticoides locales y sistémicos y al menos un FAME (metotrexate, azatioprina, ciclosporina A, clorambucil o mico-fenolato de mofetilo). Además proporcionaban una evaluación de los

resultados en función de los datos obtenidos con los "Standardization of Uveitis Nomenclature" (SUN) criterios de definición del grupo de trabajo de uveítis, debían incluir al menos 12 +/- 2 meses de seguimiento y estar publicados en inglés. La principal medida de resultado utilizada para evaluar el efecto del antiTNF $\alpha$  fue la mejora de la inflamación ocular.

Se realizó una revisión sistemática entre enero de 2000 y octubre de 2012 utilizando las bases de datos: EMBase, Ovid Medline, Evidence-Based Medicine (EBM) Reviews: American College of Physicians Journal Club, Cochrane libraries y EBM Reviews. Se identificaron 989 artículos, de los que se seleccionaron 148. Se consideraron relevantes 23: 6 con etanercept (ETA), 15 con infliximab (INF) y 5 con adalimumab (ADA). La mayoría fueron estudios retrospectivos, 3 ensayos prospectivos, 1 serie prospectiva comparativa de casos con un seguimiento medio de 24 meses y un ensayo clínico aleatorizado. Se incluyeron un total de 229 niños (79 hombres y 150 mujeres), con una media de edad al inicio del tratamiento de 11 años (rango 2-16 años). La uveítis crónica se asoció a AIJ (152), enfermedad de Behcet (9), comienzo temprano de sarcoidosis/ síndrome de Blau (5), enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada y osteomielitis crónica no infecciosa (1), el resto de los casos fueron idiopáticos. Los pacientes fueron tratados: 31 con ADA, 54 con ETA y 144 con INF. En el análisis acumulado de los estudios observacionales, la proporción de niños respondedores fue: 87 % (95 % CI, 75-98 %) para ADA, 72 % (95 % CI, 64-79 %) para INF y 33 % (95 % CI, 19-47 %) para ET. No hubo diferencias para la proporción de respondedores entre ADA e INF ( $\chi^2=3,06$ ;  $P=0,08$ ) aunque ambos mostraron una eficacia superior a ETA (ADA versus ETA:  $\chi^2=20,9$ ,  $p<0,001$  e INF versus ETA:  $\chi^2=20,9$ ,  $P<0,001$ ). Los autores hacen referencia y comentan estudios de gran valor que fueron excluidos por no recoger todos los datos requeridos o bien no estar específicamente referidos a niños.

## Comentarios

De acuerdo con los "Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence" los datos presentados por los autores alcanzan un nivel de

evidencia 2a, siendo la mejor evidencia disponible hasta ahora para el tratamiento con antiTNF $\alpha$  de las uveítis crónicas autoinmunes refractarias en niños. Nos servirá de

punto de partida para la realización de ensayos clínicos aleatorizados que ayuden a establecer cuándo comenzar con esta terapia, qué agentes elegir y durante cuánto tiempo.

# MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



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

Medicina Interna. H. Virgen del Rocío. Sevilla.

## INCREMENTO DEL RIESGO DE TROMBOSIS VENOSA (TV) Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR (TEP) EN PACIENTES CON POLIMIOSITIS/DERMATOMIOSITIS (PM/DM)

Carruthers EC, Choi HK, Sayre EC et al Ann Rheum Dis 2014; doi:10.1136/annrheumdis-2014-205800.

Chung WS, Lin CL, Sung FC et al Thrombosis Res 2014; 134:622-6).

Mientras que son muy abundantes los estudios amplios acerca de prevalencia de diferentes accidentes cardiovasculares en enfermedades sistémicas autoinmunes (EAS) como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y esclerodermia, estos temas han sido tratados muy superficialmente en pacientes con miopatías inflamatorias primarias (PM y DM). En ellos, casi toda la investigación consistente va dirigida a patología arteriosclerosa. Por el contrario, los trabajos acerca de enfermedad venosa tromboembólica (EVTE), incluyendo trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP), cuya frecuencia se presupone que está incrementada en esta patología, se basan en series muy cortas de pacientes, casi siempre en el ámbito hospitalario y en individuos con larga evolución de la en-

fermedad. De forma simultánea, se han publicado dos interesantes trabajos, en este año, que nos aportan una información muy valiosa que refuerza dicha suposición.

Carruthers EC, et al han realizado un estudio retrospectivo sobre una cohorte de pacientes incidentes de Columbia Británica (Canadá) con PM/DM (información recogida a partir de una base de datos poblacional (PopDat BC) comparándola con 10 a 1 controles, emparejados por edad y sexo, de la población general. Las conclusiones fundamentales de este trabajo fueron: de 752 casos, 443 tenían PM y and 355 DM (46 sufrieron ambas variantes de miopatía). El cociente de tasa de incidencia (CTI) para EVTE, TV y TEP (95% IC) fue respectivamente de 8,14 (4,62 a 13,99), 6,16 (2,50 a 13,92) y 9,42 (4,59 a 18,70) en pacientes con PM. El mayor CTI se observó en el primer año tras el diagnóstico de PM. Para los pacientes con DM estos resultados fueron muy similares :8,92 (4,13 a 18,51); 9,66 (3,69 a 23,96); 6,77 (1,84 to 21,14). En ambos grupos la comparación de HR (hazard ratio, o razón de proporciones) confirmó estas diferencias.

El segundo trabajo que comentaremos, de Chung WS, et al., se realizó sobre 2031 pacientes de Taiwan con DM/PM comparados con 8124 controles (igualados por edad y

sexo) a partir de dos bases de datos poblacionales. Utilizan como punto de comparación la HR. Los pacientes presentaron un incremento de 11.1 veces de riesgo de ETEV tras ajuste por edad, sexo y comorbilidad riesgo considerablemente aumentado en los pacientes de mayor edad así como en los pacientes con algún tipo de comorbilidad, en relación con los controles.

## Comentarios

Tanto uno como otro trabajo establecen una fuerte evidencia (previamente intuida pero no claramente demostrada) de que hay un alto riesgo de EVTE en estos pacientes por lo que recomiendan una estrecha vigilancia de estas posibles complicaciones, graves pero susceptibles de prevención, prevención que debe ser aún más cuidadosa en pacientes de edad más avanzada o afectados de comorbilidad.

## ¿UNA NUEVA OPCIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA CALCINOSIS?

(Varios autores)

Las calcificaciones cutáneo-subcutáneas forman parte del espectro clínico de varias enfermedades sistémicas: dermatomiositis (DM: 45-75 % en niños; menos del 20 % en

adultos), y también lupus eritematoso sistémico o esclerodermia (ED). Su patogenia no es bien conocida (se ha mencionado una posible liberación de calcio desde las mitocondrias de los miocitos dañados). Los tratamientos de que disponemos (antagonistas de los canales de Ca, bisfosfonatos, warfarina, junto al de la inflamación) permiten suprimir o reducir los depósitos de calcio y controlar la ulceración, sobreinfección y disfunción en algunos pacientes, en general tras largos periodos de tratamiento (siempre nos queda la duda de que se trate en realidad de una remisión espontánea; Voltaire, que no nos tenía mucha simpatía, decía que “El arte de la medicina consiste en entretener al paciente mientras que la naturaleza cura la enfermedad”). Lo cierto es que muchos de ellos, con extensas lesiones de calcinosis-ulceración, no responden a ninguno de estos procedimientos (ni al de Voltaire). Un colega de reconocidísima experiencia en enfermedades autoinmunes (el doctor Selva O´Callaghan, del Hospital Vall d´Hebron) nos comentó la posibilidad de emplear tiosulfato sódico (TSS) en perfusión endovenosa. El TSS es un quelante del calcio y tiene efectos vasodilatadores, antioxidantes, antitrombóticos y antimetaloproteasas. Ha sido eficaz en pacientes con calcifilaxis en hemodiálisis, litiasis urinaria y nefrocalcinosis pero la experiencia de su utilidad en enfermedades sistémicas es escasísima. En un rastreo en Internet encontramos lo siguiente: **Arabshahi et al.** (Abatacept and sodium thiosulfate for treatment of recalcitrant juvenile dermatomyositis complicated by ulceration and calcinosis. *J Pediatr* 2012;160:520-2) añaden al tratamiento con abatacept, una solución tópica de TSS, al 10 %, diariamente en cura oclusiva sobre las lesiones de calcinosis ulcerada y administran 10->15 g IV de TSS 3->2 veces por semana durante 3 meses en un paciente con calcinosis grave y progresiva. Logran mejorar la inflamación cutáneo-muscular, suprimir el dolor y la ulceración y (afirman) detener la progresión de la calcinosis. **Pagnini et al** (Sodium thiosulfate for the

treatment of calcinosis secondary to juvenile dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol* 2013, 11, Suppl 2:P26) utilizan sólo la vía tópica en un paciente. A los 9 meses comprueban una mejoría significativa de las calcificaciones y las úlceras junto con cese de progresión. **Álamo et al** (Terapia exitosa de calcinosis asociada a dermatomiositis del adulto con tiosulfato de sodio. *Rev Chil Reumatol* 2013; 29:175), con pauta IV de TSS (algo diferente de la de Arabshani) logran la desaparición total de grandes masas calcificadas con regresión de la sintomatología dolorosa. **Trysberg et al** (Effect of sodium thiosulfate on calcinosis cutis associated with connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2014;73,suppl 2:AB0617) tratan a 4 pacientes (2

DM; 2 ED), con calcinosis grave y progresiva, con abatacept + TSS IV. No logran reducir la calcinosis, pero sí detienen su progresión: sugieren que el TSS puede ser más eficaz si se inicia más precozmente. **Pérez Moreno et al** (Calcinosis cutánea grave tratada exitosamente con una fórmula magistral tópica W/O de tiosulfato sódico al 10 %) también resuelven la calcinosis grave de un niño, secundaria a un tratamiento con gluconato cálcico intravenoso, con la aplicación local de TSS.

Hemos planeado iniciar el tratamiento con TSS en dos de nuestros pacientes con calcinosis grave, resistente y progresiva. Proponemos iniciar un estudio multicéntrico para lo que ponemos a vuestra disposición el protocolo que estamos elaborando.

## ENFERMEDAD DE BEHÇET



Ana Celia Barnosi Marín

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.  
Hospital Torrecárdenas. Almería

### DIFERENCIAS ESPECÍFICAS DE GÉNERO EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET: DATOS DEL REGISTRO ALEMÁN Y DEL METAANÁLISIS DE LA LITERATURA PUBLICADA

Nikolaos G. Bonitsis, Liem B. LuongNguyen, Michael P. LaValley, et al.

Estos autores investigan el efecto que tiene el género sobre los diferentes fenotipos clínicos de la Enfermedad de Behçet (EB). Para ello utilizan los datos de un registro multicéntrico nacional de la población alemana de pacientes con EB, abarcando desde 1990 hasta 2012, y los datos de un metaanálisis que realizan a partir de

una revisión sistemática de la literatura. Comparan 36 variables clínicas por género (siendo el femenino el de referencia) e investigan el posible efecto modificador tanto del HLA-B5 como del efecto racial. Los datos obtenidos de los registros fueron combinados con los obtenidos del metaanálisis, expresándolo en riesgo relativo combinado (RRs) para variables extraídas de más de 10 publicaciones. El registro alemán proporcionó datos de 747 pacientes (58.1% varones) y la revisión identificó 52 publicaciones informando de 16 variables. Ambos análisis revelaron asociación significativa entre el sexo masculino y el riesgo de enfermedad ocular (RR 1.28 y 1.34 del registro

y metaanálisis respectivamente), foliculitis (RR 1.30 y 1.26), lesiones pápulo-pustulosas (RR 1.23 y 1.25), enfermedad vascular (RR 2.31 y 2.27), trombosis venosa superficial (RR 2.96 y 1.63) y profunda (RR 2.56 y 2.16); mientras que en el género femenino hubo asociación significativa entre las úlceras genitales (RR 0.78 y 0.92) y la afección articular (RR 0.79 y RR 0.89). Los datos del registro además encontraron una fuerte asociación con la afección cardíaca (RR 10.60) aunque a costa de un numerador muy pequeño (15/351 en hombres vs 1/248 en mujeres), mientras que el metaanálisis reveló asociación masculina con el test de patergia (RR 1.14) y asociación femenina con el eritema nodoso (RR 0.86). En el metaanálisis encontraron heterogeneidad significativa para

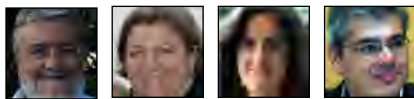
el estadístico Q aunque para el estadístico I<sup>2</sup> solo se encontró elevada heterogeneidad en el análisis de la tromboflebitis superficial (I<sup>2</sup>=85%). En el análisis de sensibilidad de variables reanalizadas sin los datos del registro, solo encontró diferencias significativas el metaanálisis con respecto al registro en la afección del SNC asociado al sexo masculino (RR 1.16 (95% IC 1.01, 1.33), P=0.040). Ni la raza ni el HLA B5 modificó el fenotipo de la EB. Estos autores concluyen que hay variaciones clínicas asociadas al género en la EB y en particular un riesgo clínicamente significativo de afección cardiovascular para los hombres.

### Comentarios

Ya en 1984 Yazici publicó un trabajo interesado en la influencia del sexo

en las manifestaciones de la enfermedad. Posteriormente se han publicado datos de distintos registros realizados en diferentes países, con un alto número de pacientes, mayor al de este trabajo, animados a identificar diferencias fenotípicas de la EB determinadas por el género. Para mí, lo más importante de este trabajo no solo son los resultados del registro sino combinarlos con los datos del metaanálisis, a pesar de la heterogeneidad de los diferentes trabajos. A partir de ahora, deberíamos aspirar a la creación de registros y bases de datos internacionales, mejorando la definición de las manifestaciones y de los ítems incluidos con el objetivo de conocer mejor esta enfermedad y conseguir información clave en el tratamiento en sus diferentes manifestaciones.

# HIPERTENSIÓN PULMONAR



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

Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## ANTICOAGULACIÓN Y SUPERVIVENCIA EN HAP. RESULTADOS DE UN REGISTRO PROSPECTIVO (COMPERA)

Olsson KM, Delcroix M, Ghofran A et al. *Circulation*. 2014;129:57-65.

A partir del registro europeo (COMPERA), sobre supervivencia de recién diagnosticados de hipertensión arterial pulmonar (HAP), se analiza el efecto que, sobre dicha supervivencia, ejerce el tratamiento anticoagulante (TAC), recomendado en la HAP idiopática (HAPI) desde el trabajo retrospectivo, de Fuster

(1984). La evidencia acerca de la eficacia del TAC en la era actual (con pautas de tratamiento vasodilatador distintas y una población más envejecida y con mayor comorbilidad) y su posible aplicación a otras formas de HAP, de las que especialmente nos interesa la asociada a enfermedades sistémicas autoinmunes (EAS), es insuficiente. Este trabajo incluye 800 pacientes con HAPI, 66 % con TAC (muy inferior al 90 % del estudio francés), y 483 con otras formas de HAP (43 se "quitaron" de este grupo y se "metieron" en el de HAPI, ni mejoró la supervivencia de los "asociados"

ni empeoró la del grupo HAPI por lo que se deduce que estas variantes también se benefician del TAC. ¿Qué pasa con los restantes "no asociados"? Se valoró sólo el subgrupo de HAP asociada al espectro de la esclerosis sistémica (ES), ya que la muestra de otras subpoblaciones era muy pequeña. De estos 208 pacientes, el 50 % llevaba TAC y eran comparables en gravedad y medicación vasodilatadora al resto (resulta llamativo la alta frecuencia de TAC en un grupo de pacientes en los que no hay un suficiente soporte de evidencia y tiene un mayor riesgo de sangrado). Se registraron, en este

subgrupo, 28 fallecimientos (26,9 %) en pacientes con TAC y 18 (17,3 %) en no tratados; la supervivencia al cabo de 3 años fue de 62,7 % en el grupo TAC y 73,7 % en no tratados; aunque la diferencia no fue significativa ( $p=0.28$ ), las curvas de supervivencia tendían al empeoramiento en los sometidos a TAC, rozando la significación ( $p=0,08$ ) ¿Se concluye que el TAC se debe rechazar en pacientes con HAP-ES? No es seguro: estos tienen mayor tendencia al sangrado (afectación esofágica, telangiectasias digestivas...), sin embargo, la base de datos de origen no recoge determinados factores confundentes, como los menciona-

dos, así como problemas renales, pulmonares o cardíacos o nivel de anticoagulación; el estudio no es aleatorizado y el número de pacientes y el tiempo de seguimientos son relativamente bajos para una afirmación tajante.

### Comentarios

Hasta que podamos contar con estudios más sólidos, lo prudente es una valoración individualizada de los pacientes con ES-HAP para decidir añadir TAC. Simultáneamente con este estudio se han publicado dos trabajos de revisión acerca del TAC en HAP. En el de Ezedunukwe (Anticoagulation therapy versus pla-

cebo for pulmonary hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 6. Art. No.: CD010695) se realiza una revisión de la bibliografía en busca de estudios aleatorizados: no encuentran ninguno. En el de Caldeira (Systematic Review/Meta-analysis Oral Anticoagulation for Pulmonary Arterial Hypertension), realizado a partir de 9 estudios de cohortes (2 prospectivos; 7 retrospectivos) con 1730 pacientes, se comunica reducción de riesgo de mortalidad del 31 % con el empleo de TAC pero el estudio va orientado a pacientes con HAPI sin ofrecer datos útiles para HAP asociada a EAS.

# GENÉTICA



Javier Martín Ibáñez

Aurora Serrano Lopera  
Arkaiz Mucientes Ruiz

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

## DESREGULACIÓN INMUNE EN PACIENTES HUMANOS CON MUTACIONES DE LA LÍNEA GERMINAL HETEROCIGOTAS EN CTLA4

H. S. Kuehn et al., Science, 2014. PMID: 25213377.

Los autores estudiaron a 4 familias que no estaban relacionadas entre sí, en las que había seis pacientes que presentaban una enfermedad autoinmune grave. Estos pacientes, presentaron síntomas de una respuesta inmune exagerada, con células inmunes infiltrantes en los órganos. Los pacientes también mostraron una pérdida progresiva de células B circulantes, que se vio asociada con un aumento predominantemente de células B autorreactivas y la acumulación de células B en los órganos no linfoides.

Con el objetivo de hallar la causa por la cual había individuos que estaban enfermos mientras que otros no mostraban síntomas de autoinmunidad llevaron a cabo la realización de varios experimentos, como la secuenciación del exoma usando ADN de los individuos. Entonces, obtuvieron los pedigrís de las cuatro familias en los que se observaba que 9 individuos presentaban mutaciones en una de las copias del gen CTLA-4 de los cuales 6 tenían los síntomas de la enfermedad, mientras que 3 de esos individuos a pesar de presentar la mutación no tenían síntomas de padecer la enfermedad. De estos 3 individuos que no presentaban la enfermedad, solo pudieron evaluar en detalle a uno de ellos y no encontraron signos clínicos similares a los pacientes deficientes para el gen CTLA-4. Este individuo mostraba mayor expresión de los nive-

les del gen CTLA-4 en sus células T reguladoras (T reg) y niveles normales de FoxP3 y CD25, mientras que sus células T efectoras mostraban la misma hiperproliferación in vitro observada en los individuos afectados por la enfermedad; estos hallazgos sugieren que la disfunción de las células T reg podría ser esencial para el desarrollo de la enfermedad.

Los autores plantean la hipótesis de que el hecho de que haya pacientes que presentan mutaciones en el gen estudiado y sin embargo no manifiesten los síntomas de la enfermedad, se deba posiblemente a que esta enfermedad presenta penetrancia incompleta, en otras palabras, que a pesar de que el gen esté mutado no se manifieste fenotípicamente la enfermedad que cabría esperar. Sin embargo, se necesitan más pruebas inmunológicas para confirmar esta hipótesis.



Los autores también usaron ARN interferente pequeño (siRNA) para inhibir la expresión del gen CTLA-4 en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) y probar si la reducción de la expresión de este gen causaba la hiperproliferación de células T en pacientes. Los resultados obtenidos concluyen que la deficiencia del gen CTLA-4 conduce a una hiperproliferación de células T. Indicando así que, las mutaciones que dan como resultado individuos heterocigotos, es decir, con solo una copia del alelo para el gen CTLA-4, en humanos, están asociadas con un trastorno inmunoregulator grave y los autores sugieren que la haploinsuficiencia del gen CTLA-4 en las células germinales de humanos provoca linfoproliferación, infiltración linfocítica de los órganos no linfoides, citopenias autoinmunes, y anomalías de las células B con una acumulación de células CD21. Teniendo esto en consideración, los resultados obtenidos muestran que las mutaciones en el gen CTLA-4 en humanos contribuyen a una pérdida marcada de la tolerancia y por lo tanto, están asociadas con una enfermedad inmunoregulatora grave, a la que los autores han denominado como haploinsuficiencia de CTLA-4 con infiltración autoinmune.

## Comentarios

Los autores de este estudio describen por primera vez los efectos de las mutaciones en el gen CTLA-4 de la línea germinal en humanos. La molécula CTLA-4 es expresada en la superficie de la mayoría de los linfocitos T activados. Compite con CD28 para unirse a moléculas B7 expresadas en las células presentadoras de antígeno y su activación inhibe la proliferación de las células T efectoras y estimula las funciones supresoras de células T reguladoras, siendo un punto de control inmunológico. Debido a sus funciones en el sistema inmunitario, en los últimos años, esta molécula ha sido el blanco de numerosos estudios con el objetivo de diseñar estrategias terapéuticas de tolerancia inmunológica en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes.

Los datos obtenidos en este estudio, indican que la haploinsuficiencia del gen CTLA-4 en humanos, juega un papel crítico en la regulación de la homeostasis de linfocitos T y B. De este modo, pacientes con sólo una copia funcional del gen CTLA-4 sufren una autoinmunidad grave, ya que en este caso se necesitan ambos alelos funcionales para poder expresar el fenotipo salvaje. En consonancia con estos hallazgos, el tratamiento con Ig CTLA-4, suprime la hiperproliferación de células T de pacientes in vitro y podría ser una intervención terapéutica en potencia para pacientes deficientes de la molécula CTLA-4. Por otra parte, el hecho de que esta enfermedad presente penetrancia incompleta, es esperanzador para todos aquellos individuos que son portadores de una mutación en el gen CTLA-4 y sin embargo, pueden llegar a no desarrollar la enfermedad.

## VARIANTES GENÉTICAS COMUNES MODULAN LAS RESPUESTAS PATÓGENO-SENSIBLES EN CÉLULAS DENTRÍICAS HUMANAS

Lee MN, Ye C, Villani AC, et al. Science 2014.

Es conocido que la susceptibilidad a enfermedades complejas depende tanto de factores ambientales como de una predisposición genética, existiendo una interacción entre ambas. La extensión y los mecanismos de las interacciones entre las variantes genéticas y el ambiente han sido poco explorados y difíciles de detectar en los diferentes estudios clínicos.

Los análisis genéticos de características moleculares podrían ser útiles para aclarar el mecanismo subyacente a esta interacción. En este campo se han realizado estudios sobre eQTL (del inglés, expression quantitative trait locus) en los que se ha conseguido mapear variantes genéticas que contribuyen a la variación en la expresión génica, pero en el enfoque de éstos la interacción ambiente-genética no estaba contemplada. Por otra parte, en ensayos

con organismos modelos diferencias en condiciones de crecimiento y tratamiento con distintos estímulos revelaron la existencia de eQTLs de respuesta (reQTL), que se definen como QTLs (quantitative trait locus, "locus de un carácter cuantitativo") relacionados con cambios de expresión tras previa estimulación.

El estudio que aquí comentamos, tiene como objetivo identificar reQTLs en humanos que explicasen el mecanismo por el cual el ambiente interacciona con estas variantes y también determinar si éstas se encuentran asociadas con enfermedades inmunes. El modelo usado en el estudio han sido las células dendríticas, las cuales tienen relevancia fisiológica y clínica en la inmunidad ya que juegan un papel principal en el reconocimiento de patógenos. Éstas fueron obtenidas de sangre periférica de un total de 534 individuos sanos con origen racial heterogéneo (295 caucásicos, 122 afroamericanos y 117 asiáticos). Como estímulo para las células dendríticas se emplearon: lipopolisacáridos de *Escherichia coli*, el virus influenza y el interferón beta; con ello se generaron 1598 perfiles transcripcionales. Para identificar las variantes genéticas que explicasen lo mejor posible las diferencias en expresión e inducción de genes entre individuos, cada uno de los individuos de la cohorte del estudio fueron genotipados para variantes genéticas comunes. Por último, mediante promotores sintéticos e ingeniería genómica se realizaron predicciones mecanicistas de estas asociaciones.

Tras la realización del estudio se identificaron 264 loci que contenían variantes genéticas asociadas a una variación en la expresión génica absoluta en células dendríticas humanas. Además, 121 de ellos fueron asociados con una variación en la inducción de la expresión génica por uno o más estímulos. Después de llevar a cabo una estrategia de fine-mapping se identificaron SNPs candidatos asociados con la variación en la expresión y experimentos funcionales localizaron, entre estos SNPs, a tres en el sitio de unión de factores de transcripción activados

por estímulo: rs11080324, en el gen SLFN5; rs35856355, en el gen CLEC4F y rs2130531, en el gen ARL5B. Además, se identificó una variante cis en el factor de transcripción IRF7 asociada en trans con la inducción de un módulo de genes antivirales en respuesta al virus influenza.

Por último decir que de las variantes genéticas identificados en la realización de este estudio, 35 de ellas estaban asociadas con enfermedades autoinmunes o infecciosas y habían sido descritas mediante GWAS (genome-wide association studies).

### Comentarios

Pese a que los estudios de asociación genética han identificado muchos alelos que confieren riesgo a padecer enfermedades, también es

cierto que el conocimiento que se tiene acerca de cómo estas variantes genéticas contribuyen a la enfermedad mediante los efectos que tienen en procesos biológicos y su interacción con estímulos ambientales resulta escaso hoy en día. Las interacciones fondo genético-ambiente-fenotipo que se observan en las enfermedades complejas autoinmunes resultan especialmente complicadas de explicar y, por lo tanto, suponen un reto para la comunidad científica. Los distintos tipos de QTLs parecen ser una herramienta muy útil para la descripción de estas interacciones y es por ello que en los últimos años están siendo estudiados y analizados obteniéndose resultados que, como en el caso de este artículo, ayudan en la tarea de comprender los meca-

nismos subyacentes a estas interacciones entre el fondo genético, ambiente y fenotipo. Extender análisis como el realizado en este estudio al resto de tipos celulares y rutas biológicas que juegan un papel activo en la inmunidad permitirá la obtención de un mapa global en el que distintas variantes genéticas y procesos inmunológicos estarán relacionados de manera específica. En el caso de las enfermedades complejas, como las autoinmunes, este conocimiento resulta crucial para llegar a conocer y entender la etiología completa de la enfermedad y así poder mejorar tanto el diagnóstico como la prognosis; además de optimizar el tratamiento que reciben los pacientes ya que se obtendrían nuevas dianas terapéuticas más efectivas.

# DERMATOLOGÍA



Ricardo Ruiz Villaverde Hospital Universitario Virgen de Las Nieves. Granada.  
Daniel Sánchez Cano Medicina Interna. Hospital Santa Ana. Motril.

## ANTIPALÚDICOS DE SÍNTESIS EN DERMATOLOGÍA

Rodríguez-Caruncho C, Bielsa Marsol I. Antimalarials in dermatology: mechanism of action, indications, and side effects. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:243-52.

Los antipalúdicos de síntesis son fármaco de uso habitual en dermatología. Su mecanismo de acción no se conoce por completo pero se sabe que actúan a través de diversas vías y tienen una acción inmunomoduladora, antiinflamatoria, antiproliferativa y fotoprotectora. Otras acciones atribuidas incluyen su efecto antitrombótico, hipolipemiante, hipoglucemiante y su efecto sobre el metabolismo óseo. Dentro

de sus indicaciones dermatológicas como fármaco de primera elección destaca el lupus eritematoso, siendo la única aprobada por la FDA. Sin embargo no debemos olvidar su principal utilización en la porfiria cutánea tarda (PCT) y en la estomatitis crónica ulcerativa (ECU). Para la mayoría de indicaciones, incluyendo el LE, las dosis habituales de mantenimiento de la CQ y la HCQ son, respectivamente, 250 mg/día y 200 mg/día. Es habitual doblar estas dosis durante los primeros 15-30 días de la administración del fármaco y en caso de brote de lesiones. La QC, que no se utiliza habitualmente en nuestro medio, se emplea a dosis de 100 mg/día. En esta revisión se hace especial hincapié en los fac-

tores de riesgo para el desarrollo de retinopatía y adjuntamos tabla esquemática propuesta por los autores. La prevalencia de la retinopatía causada por los AP es baja, especialmente en los primeros 5 años de tratamiento. No obstante, pasado dicho período alcanza el 1 %. Así, el riesgo de oculotoxicidad aumenta en los pacientes con dosis acumuladas mayores de 1.000 g de HCQ y 460 g de CQ. El cribado anual debe iniciarse a los 5 años de tratamiento con AP en pacientes sin factores de riesgo y desde el inicio del tratamiento en aquellos pacientes con los factores de riesgo reflejados en la tabla y rompe con los esquemas de petición habitual que realizamos en nuestra práctica clínica habitual.

<b>Dosis diaria</b>
○ HCQ: > 400 mg/día (> 6,5 mg/kg de peso ideal en individuos de baja estatura)
○ CQ: > 250 mg/día (> 3 mg/kg de peso ideal en individuos de baja estatura)
<b>Dosis acumulada</b>
○ HCQ: > 1000 g
○ CQ: > 460 g
<b>Edad &gt; 60 años</b>
<b>Retinopatía o maculopatía previas</b>
<b>Disfunción renal o hepática</b>

Figura 1. Factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía por antipalúdicos.

## Comentarios

Excelente revisión de un fármaco de común uso por dermatólogos e internistas y del manejo de sus efectos secundarios por los oftalmólogos y otras especialidades implicadas. Tablas explicativas básicas que incluyen las interacciones medicamentosas, contraindicaciones y otras indicaciones terapéuticas aparte de las mencionadas. Texto de consulta básico.

## LOS BIOSIMILARES LLEGAN A LA DERMATOLOGÍA

Puig L. Actas Dermosifiliogr. 2014; 105:435-7.

Los medicamentos obtenidos por biotecnología constituyen una clase terapéutica emergente y representan el futuro de la medicina según muchos autores; de hecho, cerca del 30 % de los proyectos de investigación que se están realizando lo hacen con este tipo de medicamentos, principalmente a nivel oncológico, enfermedades infecciosas y autoinmunes. En la actualidad, ya ha expirado la patente de algunos de estos medicamentos y han aparecido las primeras "copias" de los mismos, que son conocidos como biosimilares. Éstos son producidos por otro fabricante, utilizando nuevas líneas celulares, nuevos procesos y diferentes métodos analíticos. El 13 de septiembre la European Medicines Agency (EMA) ha aprobado el primer anticuerpo monoclonal biosimilar, y

entre sus indicaciones se incluirá el tratamiento de la psoriasis moderada a grave.

La variabilidad de los fármacos biológicos depende no solo de su secuencia de aminoácidos o estructura primaria, sino también las modificaciones postranscripcionales tales como glucosilación, metilación, oxidación, desaminación, etc., que pueden influir en la estructura terciaria y cuaternaria y determinar las diferencias en la afinidad, selectividad, actividad funcional y biológica e inmunogenicidad de los biosimilares con respecto al biológico original. Los requisitos para demostrar la similitud de la eficacia clínica de un biosimilar y el biológico de referencia son algo diferentes en la UE y los EE.UU., pero en ambos casos es necesario disponer de al menos un ensayo clínico de equivalencia con la potencia necesaria para determinar la comparabilidad de ambos en cuanto a eficacia y seguridad, que deben ser tanto «no inferiores» como «no superiores» a las del producto de referencia. En cuanto a la inmunogenicidad, se debe evaluar durante el ensayo de seguridad según la EMA, mientras que la FDA requiere un ensayo comparativo previo a la comercialización y otro posterior a la misma, y en ambos casos se exige el desarrollo de un programa de farmacovigilancia postcomercialización (para lo que resulta fundamental poder distinguir el biosimilar incluso en caso que se considere «intercambiable»).

## Comentarios

Editorial indispensable para conocer de primera mano las características de los nuevos fármacos biosimilares que van a comenzar a comercializarse en dermatología para la psoriasis moderado-grave. Coincido con el autor en su próxima introducción debe ser bienvenida si permite un ahorro económico y una mayor accesibilidad de los pacientes al tratamiento aunque existen muchas lagunas en cuanto al conocimiento completo del mecanismo de acción de los diferentes biológicos, que puede diferir en diferentes órganos diana y el papel del clínico no debe obviarse en su manejo.

## OMALIZUMAB O LA PROMESA TERAPÉUTICA EN LA URTICARIA CRÓNICA

Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. N Engl J Med. 2013 Mar 7;368(10):924-35

Maurer y colaboradores evalúan la eficacia y seguridad de omalizumab (Anticuerpo anti Ig E) en este ensayo clínico fase III en pacientes con urticaria crónica espontánea (UCE) grave que no responde a tratamiento con anti H1 a las dosis establecidas en las guías GA2LEN. Se realiza la medición de efectividad mediante el índice UAS7, midiendo también la calidad de vida con el test DLQI. Concluyen que la administración de omalizumab a dosis mensual de 150 o 300 mg controla la UCE si bien como sucede en la mayoría de estos estudios el tiempo de seguimiento es escaso.

## Comentarios

Con la indicación recién aprobada de UCE para Omalizumab es bueno refrescar este artículo del New England de Maurer y colaboradores dado que su publicación ha conseguido situarlo en la actualización de las guías GA2LEN como 3ª línea de tratamiento al mismo nivel de Ciclosporina y Montelukast. Se necesitan no obstante más estudios para determinar correctamente la dosis y tiempo de aplicación tal y como pasa en el Asma Bronquial grave.

## Próximos eventos:



Curso de residentes. Málaga, 7 y 8 de noviembre de 2014.

Seminario: infecciones y autoinmunidad: un cruce de caminos  
Granada, 14 de febrero de 2015.



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

## Máster en Enfermedades Autoinmunes

Título propio de la Universidad de Huelva

2ª edición

Preinscripción en línea:

<http://www.uhu.es/master.autoinmune/>

Con la colaboración de:



Asociación Andaluza de  
Enfermedades Autoinmunes