

# CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Autoinmunes



## REVISIONES

**Glucocorticoides y Lupus Eritematoso Sistémico. ¿Cuánto es suficiente?  
¿Cuánto es demasiado?**

**Monitorización de fármacos biológicos: presente y futuro.**

## Presentación

Vigésimo número de la revista "Cuadernos de Autoinmunidad".

## Literatura Comentada

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

**3 Presentación**  
Norberto Ortego Centeno

**REVISIÓN:**

**4 Glucocorticoides y Lupus Eritematoso Sistémico: ¿Cuánto es suficiente? ¿Cuánto es demasiado?**  
Guillermo Ruiz-Irastorza

**9 Monitorización de fármacos biológicos: presente y futuro.**  
Dora Pascual-Salcedo  
José María García Ruiz de Morales

**LITERATURA COMENTADA:**

**19 Artritis Reumatoide**  
Manuel Tenorio Martín

**20 Lupus Eritematoso Sistémico**  
María del Mar Ayala Gutiérrez  
Enrique de Ramón Garrido

**22 Síndrome Antifosfolípido**  
José Luis Rodríguez García

**24 Esclerodermia**  
Norberto Ortego Centeno  
Raquel Ríos Fernández

**26 Vasculitis**  
José Luis Callejas Rubio  
Manuela Moreno Higuera

**29 Síndrome de Sjögren**  
Mónica Zamora Pasadas  
José Antonio Vargas Hitos  
Nuria Navarrete Navarrete  
José Mario Sabio Sánchez

**30 Dermatología**  
Ricardo Ruiz Villaverde  
Daniel Sánchez Cano

**32 Miopatías Inflamatorias**  
María Jesús Castillo Palma  
Francisco Javier García Hernández  
Rocío González León

**33 Digestivo**  
Adelina García Robles  
María del Pilar Martínez Tirado

**34 Inmunología**  
Francisco Javier Muñoz Vico

**36 Oftalmología**  
Miguel Cordero Coma  
Encarnación Jiménez Rodríguez  
Paloma Rivera de Zea

**37 Sarcoidosis**  
María Jesús Castillo Palma  
Francisco Javier García Hernández  
Rocío González León

**38 Pediatría**  
Marisol Camacho Lovillo  
María José Lirola Cruz

**40 Hipertensión Pulmonar**  
María Jesús Castillo Palma  
Francisco Javier García Hernández  
Rocío González León  
Julio Sánchez Román

**41 Hematología**  
Francisca Hernández Mohedo

**Cuadernos de Autoinmunidad**

Año 9, Volumen 1  
Abril de 2016

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



Diseño de portada y maquetación:  
Miguel Ángel Molina  
Telf: 625752842  
E-mail: mamolinagarcia@gmail.com

Impresión:  
Ediciones Adhara  
C/ Progreso, 70, local 6, 18110  
Las Gabias (Granada)  
Web: [www.adharabooks.com](http://www.adharabooks.com)  
E-mail: [info@adharabooks.com](mailto:info@adharabooks.com)  
Depósito legal: M-2346-2009  
ISSN: 1889-3031

Coordinador: Norberto Ortego Centeno

Colaboradores: María del Mar Ayala Gutiérrez, José Luis Callejas Rubio, Marisol Camacho Lovillo, María Jesús Castillo Palma, Miguel Cordero Coma, Enrique De Ramón Garrido, Francisco Javier García Hernández, Adelina García Robles, José María García Ruis de Morales, Rocío González León, Francisca Hernández Mohedo, Encarnación Jiménez Rodríguez, María José Lirola Cruz, María del Pilar Martínez Tirado, Manuela Moreno Higuera, Francisco. Javier Muñoz Vico, Nuria Navarrete Navarrete, Norberto Ortego Centeno, Dora Pascual-Salcedo, Raquel Ríos Fernández, Paloma Rivera de Zea, José Luis Rodríguez García, Guillermo Ruiz-Irastorza, Ricardo Ruiz Villaverde, José Mario Sabio Sánchez, Daniel Sánchez Cano, Julio Sánchez Román, Manuel Tenorio Martín, José Antonio Vargas Hitos y Mónica Zamora Pasadas.

# CUADERNOS DE **AUTOINMUNIDAD**

## VIGÉSIMO NÚMERO

Queridos amigos,

Con el presente número de Cuadernos alcanzamos los 20 números de la revista. En los últimos años he podido constatar que, a pesar de la dificultad de su distribución, hay muchos compañeros que esperan su aparición y la siguen de forma habitual, lo que es un motivo de gran satisfacción y acicate para seguir; lo que no será difícil mientras sigamos cotando con las colaboraciones de los compañeros habituales, a los que en este número incorporamos al Dr. Tenorio Martín, reumatólogo del Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez de Huelva, y de los colaboradores puntuales de cada número. En este en concreto contamos con dos artículos de fondo excelentes y muy prácticos: uno dedicado a los glucocorticoides en el lupus, del Dr. Guillermo Ruiz- Irastorza, del Hospital universitario Cruces en Bilbao, y otro a la monitorización de los fármacos biológicos, de los doctores Dora Pascual Salcedo, del Hospital Universitario La Paz de Madrid, y José María Ruiz de Morales, del complejo Hospitalario Universitario de León. Aparte de la calidad que siempre buscamos, y que en este número hemos conseguido sin duda, la colaboración de diferentes especialistas, es la mejor forma de avanzar en el conocimiento de unas patologías tan complejas como las enfermedades autoinmunes.

Una vez más: muchas gracias a todos

Un fuerte abrazo.



Norberto Ortego Centeno  
Coordinador de "Cuadernos de Autoinmunidad"



Guillermo Ruiz-Irastorza

Jefe de Sección de Enfermedades Autoinmunes y Profesor Titular de Medicina.  
Servicio de Medicina Interna. BioCruces Health Research Institute.  
Hospital Universitario Cruces. UPV / EHU

## GLUCOCORTICOIDES Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: ¿CUÁNTO ES SUFICIENTE? ¿CUÁNTO ES DEMASIADO?

### INTRODUCCIÓN

Probablemente no existirá en todo el planeta un médico que no haya prescrito glucocorticoides en alguna ocasión. Su enorme potencia antiinflamatoria los ha convertido, desde su introducción en la terapéutica humana a finales de los años 40 del pasado siglo, en fármacos prácticamente imprescindibles. Sin embargo, su uso generalizado se ha traducido en muchas ocasiones en una falsa confianza que, a menudo, hace olvidar sus importantes efectos adversos. De este modo, su correcta utilización, tanto en el lupus eritematoso sistémico (LES) como en otras enfermedades inflamatorias, se ha convertido, se podría decir, en una cuestión de equilibrio.

### MECANISMOS DE ACCIÓN

Antes de adentrarnos en cuestiones específicas sobre dosis concretas, merece la pena descender un peldaño y asomarse, de manera inevitablemente simplificada, a los mecanismos de acción de estas hormonas transformadas en agentes terapéuticos. Actualmente sabemos que los glucocorticoides actúan por dos vías: una clásica, genómica y otra menos conocida, no genómica<sup>1</sup>. La vía genómica se activa mediante la unión del glucocorticoide a un receptor intracelular, con posterior internalización a nivel del núcleo para allí reprimir la expresión de genes que regulan la respuesta inflamatoria, un proceso denominado “transrepresión”; ésta es la parte buena, pero... simultáneamente, se estimula la transcripción de moléculas vinculadas con la gluconeogénesis y el metabolismo lipídico y óseo, proceso denominado “transactivación”, y que es responsable de la mayoría de efectos adversos. Dichos efectos son inseparables, en la vía genómica, de la actividad antiinflamatoria<sup>2</sup>. La vía no genómica, por su

parte, consta de diferentes mecanismos. Por un lado, los glucocorticoides interactúan con el receptor citosólico activando vías intracelulares antiinflamatorias mediante un mecanismo independiente del núcleo; por otro, se unen a un receptor de membrana con modulación de la síntesis de ATP intracelular<sup>1</sup>.

Las dos vías se ponen en marcha en momentos y a dosis diferentes<sup>1</sup>. La genómica requiere horas para empezar a hacer efecto, la no genómica es mucho más rápida y potente. Se ha comprobado que por encima de 30 mg/día de prednisona o equivalente, el receptor intracelular está saturado en un porcentaje cercano al 100%, por lo que es improbable que con dosis superiores obtengamos un efecto clínico mucho más intenso mediante la acción de la vía genómica. La vía no genómica, en cambio, se activa a partir de dosis de 100 mg de prednisona o equivalente y tiene un efecto que se considera máximo a partir de dosis de 250 mg (tabla 1).

### DE LA BÁSICA A LA CLÍNICA

En el caso concreto del lupus, ¿se pueden trasladar estos resultados a la práctica clínica? Empecemos por la toxicidad.

Estudios llevados a cabo fundamentalmente en pacientes con artritis reumatoide apuntan a un aumento de la frecuencia de aparición de efectos adversos graves como hiperglucemia, osteoporosis, glaucoma, cataratas o apariencia cushingóide con el uso de dosis mantenidas por encima, precisamente, de 5-7,5 mg/día de prednisona<sup>3</sup>, que, recordemos, es la frontera entre las dosis bajas y las dosis medias (tabla 1).

Estos resultados prácticamente se replican en pacientes con lupus, en una faceta de tanta importancia pronóstica como el daño irreversible. Un estudio con 539 pacientes de la cohorte del Johns Hopkins

**Tabla 1. Activación dosis-dependiente de las vías genómica y no genómica.**

Dosis	Efecto
Dosis bajas: $\leq 7.5$ mg/día	Saturación de la vía genómica <50%
Dosis medias: $\leq 30$ mg/día	Incremento progresivo de la activación de la vía genómica
Dosis altas: $>30$ mg/día	Efectos genómicos máximos
Dosis muy altas: $\geq 100$ mg/día	Se empieza a activar la vía no genómica
Pulso: $\geq 250$ mg/día	Efectos no genómicos máximos

mostró que una dosis acumulada de prednisona oral de 36,5 gr (equivalente a 10 mg/día durante 10 años), aumentaba en torno a 2 veces el riesgo de fracturas osteoporóticas, cataratas y enfermedad coronaria, en tanto que el uso prolongado de dosis iguales o superiores a 60 mg/día incrementaba de forma significativa el riesgo de necrosis avascular y accidente cerebrovascular<sup>4</sup>. Los pulsos de metil-prednisolona no se relacionaron con ninguna de estas complicaciones.

Un segundo trabajo que incluyó 525 pacientes mostraba una relación dosis dependiente entre tratamiento con prednisona oral y daño irreversible, que empazaba a aparecer de manera significativa a partir de una dosis diaria en torno a 6 mg/día<sup>5</sup>.

Datos recientes de la cohorte Lupus-Cruces apuntan en el mismo sentido. En un estudio con 230 pacientes se encontró una asociación significativa entre la dosis acumulada de prednisona y la puntuación total de la escala SLICC al 5º año<sup>6</sup>. De forma más precisa, los pacientes que recibieron dosis medias de prednisona  $>7,5$  mg/d tuvieron un riesgo 5 veces mayor de sufrir daño que los no tratados; por el contrario, la diferencia entre estos últimos y los que recibieron dosis  $\leq 7,5$  mg/d no fue significativa. Se obtuvieron resultados similares en relación con el riesgo de sufrir daño atribuible a glucocorticoides (cataratas, diabetes, fracturas osteoporóticas, osteonecrosis). Tampoco en este estudio se encontró ninguna relación entre daño y tratamiento con pulsos de metil-prednisolona.

Un segundo trabajo observacional en pacientes con nefritis lúpica encontró que la tasa de efectos adversos atribuibles a los corticoides en los pacientes tratados inicialmente con dosis medias de prednisona fue del 7%, frente al 67% observado en los tratados con dosis altas<sup>7</sup>. Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los efectos adversos metabólicos y la dosis de prednisona acumulada a los 6 meses, entre la osteonecrosis y la dosis diaria inicial de prednisona y entre las fracturas osteoporóticas y las semanas recibiendo dosis de prednisona superiores a 5 mg/d. Una vez más, los pulsos de metil-prednisolona no produjeron toxicidad atribuible a glucocorticoides.

Y no sólo es el daño: un estudio de casos-controles anidado de 249 pacientes de nuestra cohorte analizó las variables asociadas a infecciones graves en pacientes con LES<sup>8</sup>. La prednisona fue el único tratamiento inmunosupresor con una significación estadística, ya que la dosis diaria de prednisona fue el factor independiente que más aumentaba el riesgo de infecciones graves. La mediana de dosis en pacientes con infección fue de 7,5 mg/d, frente a 2,5 mg/d en aquéllos sin infecciones.

Finalmente, hay que destacar también que el importante cambio estético que ocasiona la prednisona, difícilmente cuantificable y no incluido en ninguna escala de complicaciones, puede tener un impacto definitivo sobre la autoestima y la integración social en un grupo de pacientes constituido en su mayoría por mujeres jóvenes. No es en absoluto sorprendente que los glucocorticoides figuren de forma constante entre los principales predictores de disminución de la calidad de vida en pacientes con LES<sup>9</sup>.

Hay poco lugar, por tanto, para la discusión sobre la faceta tóxica de los glucocorticoides: a mayor dosis, mayores efectos adversos. Y, sin tener absolutamente claro si existe una dosis segura, si está demostrado de forma consistente y repetida que dosis de mantenimiento por encima de 7,5 mg/d son inaceptables. Pero claro, considerando que el LES es una enfermedad potencialmente grave, incluso mortal, hay una pregunta que surge de forma inmediata: ¿es la toxicidad asociada a esteroides el precio que tenemos que pagar para poder controlar el lupus?

En primer lugar, hay que dejar meridianamente claro que no existen ensayos clínicos que soporten históricamente la célebre fórmula de 1 mg/kg/día que, por ello, no está respaldada ni por la farmacología básica de los glucocorticoides ni por la evidencia clínica, sino únicamente por la costumbre<sup>10</sup>. En la mayoría de estudios aleatorizados en pacientes con LES, los corticoides que acompañan al tratamiento experimental o al placebo se administran con escasas restricciones, sin tenerse en cuenta sus posibles efectos en el grado de respuesta o en la toxicidad. Es decir, las dosis altas de prednisona están tan consolidadas en nuestra práctica clínica desde hace tantos años que prácticamente no se discute su utilización.

Sin embargo, existen datos publicados en los últimos años que cuestionan el dogma de las dosis altas. En un ensayo clínico europeo de no inferioridad de 24 semanas de duración en pacientes con nefritis lúpica proliferativa se comparó el efecto de dos pautas diferentes de prednisona: dosis iniciales de 1 mg/kg/d frente a 0,5 mg/kg/d<sup>11</sup>. Todos ellos recibieron 3 pulsos iniciales de metil-prednisolona seguidos de micofenolato sódico. En ambos grupos la prednisona se redujo de forma gradual, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento entre 5-10 mg/d y 5-2,5 mg/d, respectivamente. La tasa de remisión completa a las 24 semanas fue de 19% y 20,5%. Asimismo, se observaron unas frecuencias similares de remisión parcial y de descenso de SLEDAI en ambos grupos.

Un estudio observacional del grupo de la Universidad de Düsseldorf estudió el curso clínico de 40 pacientes con primer episodio de nefritis lúpica tratados con 12 pulsos de ciclofosfamida intravenosa, a los que no se administró prednisona de forma rutinaria, sino en función de las manifestaciones extrarrenales del lupus<sup>12</sup>. La dosis media inicial de prednisona fue finalmente de 23,9 mg/d. Cuando se comparó la evolución de los pacientes que recibieron una dosis de prednisona inicial  $\geq 20$  mg/d o inferior, la tasa de respuesta completa fue de 52,5% vs. 71,4%, respectivamente.

En estudio reciente de la cohorte Lupus-Cruces comparamos un grupo de 15 pacientes con nefritis lúpica biopsiada tratados con dosis medias iniciales de prednisona (media 20 mg/d) con 30 controles históricos que recibieron dosis altas (media 50 mg/d)<sup>7</sup>. La mayoría de pacientes en ambos grupos fueron tratados además con ciclofosfamida. El grupo de dosis medias recibió hidroxiquina en el 100%, vs. 33% en el grupo de dosis altas. Como dato importante, la mediana de semanas transcurridas hasta alcanzar una dosis de prednisona aceptablemente segura de 5 mg/d fue de 16 vs 87, respectivamente. La tasa de respuesta completa o parcial a los 6 meses fue significativamente mayor en el grupo de dosis medias: 87% vs. 63%, respectivamente. A largo plazo, la remisión completa se alcanzó en el 100% de los pacientes de dosis medias, vs 70% en el grupo de dosis altas. Como se ha comentado previamente, la tasa de efectos adversos secundaria a esteroides fue prácticamente excepcional (una sola paciente) en el grupo tratado con dosis medias.

En un segundo estudio de diseño similar, comparamos el curso clínico y el daño a los 5 años de dos grupos de 30 pacientes, ambos con un SLEDAI  $\geq 6$  en el momento de presentación del LES (SLEDAI medio de 9,86 vs 9,83), pero sin nefritis clase III ó IV (se admitieron pacientes con diagnóstico histológico de clase II ó V o con proteinuria inferior a 500 mg/d en los que no se llevó a cabo biopsia)<sup>13</sup>. Como en el caso anterior, los grupos se dividieron según el tratamiento inicial, con prednisona  $\leq 30$  mg/d o

$>30$  mg/d. La dosis máxima administrada en ambos grupos fue de 11 vs 63 mg/d, respectivamente, con unas dosis medias a lo largo de los 4 primeros años siempre  $< 5$  mg/d en el primer grupo y  $>15$  mg/d en el segundo. También se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes tratados con hidroxiquina (100% vs 33%) y con pulsos de metil-prednisolona (34% vs 10%). En cuanto a la eficacia, el descenso de SLEDAI fue similar en ambos grupos, con un significativo incremento de daño a los 5 años en el grupo tratado con dosis altas.

## ¿Y CÓMO TRASLADAMOS TODO ESTO A LA PRÁCTICA DIARIA?

En la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Universitario Cruces llevamos más de 10 años trabajando sobre los principios innegociables de ningún paciente tratado con más de 30 mg/d y ningún paciente con dosis de mantenimiento mayores de 7,5 mg/d (en realidad, prácticamente todos los que están de forma crónica con corticoides reciben 2,5 o 5 mg/d).

Hace un año, encargamos a dos residentes rotantes en nuestra Unidad que, de forma independiente, hicieran una auditoría del tratamiento recibido durante el primer año por pacientes diagnosticados de LES y tratados desde el principio por nosotros. Identificaron 72 pacientes incluidos en nuestra cohorte desde 2007. El SLEDAI medio al diagnóstico fue de 7; 54% de los pacientes presentaban un SLEDAI  $\geq 6$  y 23% tenían afección renal, es decir, un perfil clínico equiparable al de la mayoría de las series. El 74% de los pacientes fueron tratados con prednisona, a una dosis media máxima de 13 mg/d, con un rango entre 2,5 y 30 mg/d. La dosis media diaria durante el primer año fue de 4,1 mg, con un rango entre 0,2 y 8,8; solo 4 pacientes sobrepasaron una dosis media de 7,5 mg/d durante el primer año, recibiendo, respectivamente, 7,7, 8,1, 8,6 y 8,8 mg/d. La totalidad de la cohorte recibió hidroxiquina, el 43% inmunosupresores y el 38% pulsos de metil-prednisolona (un 88% de los pacientes con nefritis y un 22% de los pacientes sin nefritis). El SLEDAI se redujo en 38 de los 39 pacientes con una puntuación inicial  $\geq 6$ , en el 72% del total de pacientes se redujo 4 o más puntos y 16 pacientes con nefritis alcanzaron la remisión completa durante el primer año, todos excepto uno que falleció por cáncer. Al final del primer año, la totalidad seguía recibiendo hidroxiquina y ninguno una dosis de prednisona  $>5$ mg/d.

Es decir, se puede minimizar el uso de prednisona por vía oral mediante la utilización combinada de hidroxiquina de forma universal e inmunosupre-

sores y/o pulsos de metil-prednisolona en los casos con mayor actividad, sin limitarse a los enfermos con nefritis lúpica. Con buenos resultados.

En términos prácticos, ésta es nuestra “hoja de ruta”:

- Hidroxicloroquina siempre.
- Pulsos de metil-prednisolona (125 mg o 250 mg x3, 500 mg x3 en los casos más graves) en situaciones agudas.
- En formas graves (sobre todo nefritis, hemorragia alveolar o afección del sistema nervioso central), dosis iniciales de prednisona en torno a 20-30 mg/d y nunca más de 30 mg/d.
- Descenso rápido, que se inicia al cabo de una o 2 semanas, hasta alcanzar los 5 mg/d.
- Incrementos de 2,5-5 mg/d en brotes leve-moderados pueden ser suficientes.
- Mantenimiento a dosis de 2,5-5 mg/d, con la intención de suspender la prednisona a medio plazo. Sin embargo, hay pacientes que precisarán dosis de 2,5 mg/d de forma indefinida o muy prolongada.
- Mantener niveles adecuados de vitamina D.
- Asociar inmunosupresores de forma precoz en:
  - Brotes graves (afección visceral, vasculitis...).
  - Necesidad de dosis de prednisona de mantenimiento >5 mg/día.
  - Biológicos (rituximab, belimumab) en casos refractarios.

De forma más específica, se detallan los protocolos de tratamiento de nuestra Unidad para las nefritis clase III y IV (tabla 2) y V (tabla 3).

## EN CONCLUSIÓN

Se puede revocar el paradigma de las dosis altas de corticoides orales en el lupus. Podemos tratar a nuestros pacientes de una forma más racional, que no hipoteque su futuro en forma de osteoporosis, necrosis avasculares o enfermedad cardiovascular precoz, ni su presente, transformándolos en enfermos con aspecto de enfermo y alterando, a veces de forma definitiva, su imagen física, su autoestima y su ubicación en su entorno. Tenemos que usar la hidroxicloroquina, fármaco eficaz y seguro donde los haya, con un efecto beneficioso acumulativo que se aprecia cada año de tratamiento. Hay que perder el miedo a los mal llamados inmunosupresores, teniendo muy presente que no hay mayor inmunosupresor que la prednisona a dosis medias-altas. Tenemos que modificar los esquemas, recurrir a los pulsos de metil-prednisolona siempre que nos planteemos dosis altas de prednisona, no sólo por su casi nula toxicidad, sino por su enorme y rapidísima eficacia,

**Tabla 2. Protocolo de tratamiento de la nefritis lúpica clases III y IV de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del HU Cruces.**

3 pulsos de 250-500 mg de metil-prednisolona al inicio.
Prednisona 30-20 mg/día según gravedad, descenso cada 2 semanas 20-15-10 mg/día, 10 mg/día 4 semanas, 7,5 mg/día 4 semanas, con reducción posterior hasta dosis de mantenimiento de 2,5 mg/día.
Ciclofosfamida 500 mg iv quincenales, precedidos de 125-250 mg iv de metil-prednisolona. Administrar un mínimo de 6 pulsos. Si hay datos de remisión, pasar a tratamiento de mantenimiento. Si no, administrar otros 3-6 pulsos y pasar a mantenimiento. Si no hay respuesta a los 6 meses, se considera refractario.
En casos de nefritis lúpica clase III, sin proliferación extracapilar, síndrome nefrótico ni insuficiencia renal, se puede considerar el tratamiento de inducción con MMF a dosis de 2000 mg/día (o MFS a dosis equivalentes) introducido de forma paulatina durante la semana siguiente a los 3 pulsos iniciales de metil-prednisolona, asociando o no, a criterio del clínico, pulsos quincenales de metil-prednisolona.
HCQ: mantener o iniciar si no se tomaba.
Calcio: asegurar con dieta la ingesta de 1000 mg/día o en su defecto suplementarlo hasta alcanzarlos + vitamina D 800 IU/día o 15000 UI quincenales.
IECAs / ARA 2 a dosis máxima tolerada si HTA o proteinuria > 1 gr.
Tratamiento de mantenimiento con AZA 2 mg/kg/día ó MMF 1000-2000 mg/día (o el equivalente en MFS), según respuesta inicial y gravedad clínica y/o histológica. Mantener un mínimo de 2 años tras remisión.
Casos refractarios: MMF-MFS, MMF-MFS + tacrolimus, rituximab (a discutir individualmente).
Recidivas: si dosis acumulada de ciclofosfamida prevista < 10-12 gr, repetir pauta inicial. En caso contrario, valoración como refractario.

MMF: micofenolato mofetilo; MFS: micofenolato sódico; HCQ: hidroxicloroquina; IECAs: inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina; ARA-2: antagonistas de los receptores de la angiotensina 2; AZA: azatioprina.

**Tabla 3. Protocolo de tratamiento de la nefritis lúpica clase V de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del HU Cruces.**

Prednisona 15 mg/día 2 semanas, 10 mg/día 2 semanas, 7,5 mg/día un mes, con reducción posterior hasta dosis de mantenimiento de 2,5 mg/día
MMF-MFS ó tacrolimus ó MMF-MFS + tacrolimus.
HCQ: mantener o iniciar si no se tomaba
Calcio: asegurar con dieta la ingesta de 1000 mg/día o en su defecto suplementarlo hasta alcanzarlos + vitamina D 800 IU/día o 15000 UI quincenales.
IECAs / ARA 2 a dosis máxima tolerada si HTA o proteinuria > 1 gr.

MMF: micofenolato mofetilo; MFS: micofenolato sódico; HCQ: hidroxicloroquina; IECAs: inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina; ARA-2: antagonistas de los receptores de la angiotensina 2.

muchas veces en cuestión de horas, casi milagrosa; y recordar que 125 mg tres días pueden ser suficientes, no hace falta llegar al gramo<sup>14</sup>. Hemos de reducir las dosis de prednisona rápido, no aceptar mantener a nuestros pacientes por encima de 5 mg/d, ese es el límite de nuestra tranquilidad mental. Y, afortunadamente, disponemos de nuevos fármacos biológicos si todo va mal.

Los tiempos están cambiando. Por vez primera, la mayoría de estos principios se recogen en una Guía de Práctica Clínica del Ministerio de Sanidad español, elaborada mediante el consenso de varias especialidades y con metodología estricta de análisis de la literatura<sup>15</sup>. Ya hay evidencia. Nuestros pacientes nos esperan.

## BIBLIOGRAFÍA

- Buttgereit F, Straub RH, Wehling M, Burmester G-R. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2004;50:3408–3417.
- Buttgereit F, Burmester G-R, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet* 2005;365:801–803.
- Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Inês LB, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:285-93.
- Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri MA. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2000;43:1801–1808.
- Thamer M, Hernán MA, Zhang Y, Cotter D, Petri MA. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol* 2009;36:560–564.
- Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodríguez I, Medina J-A, Moran M-A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1470–1476.
- Ruiz-Irastorza G, Danza A, Perales I, Villar I, Garcia M, Delgado S, et al. Prednisone in lupus nephritis: How much is enough? *Autoimm Rev* 2014;13:206–214.
- Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, Martínez-Berriotxo A, Egurbide M-V, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R109.
- Schmeding A, Schneider M. Fatigue, health-related quality of life and other patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27:363–375.
- Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta MA. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1145–1153.
- Zehner M, Doria A, Lan J, Aroca G, Jayne D, Boletis I, et al. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. *Lupus* 2011;20:1484–1493.
- Fischer-Betz R, Chehab G, Sander O, Vordenbäumen S, Voiculescu A, Brinks R, et al. Renal outcome in patients with lupus nephritis using a steroid-free regimen of monthly intravenous cyclophosphamide: a prospective observational study. *J Rheumatol* 2012;39:2111–2117.
- Ruiz-Arruza I, Barbosa C, Ugarte A, Ruiz-Irastorza G. Comparison of high versus low-medium prednisone doses for the treatment of systemic lupus erythematosus patients with high activity at diagnosis. *Autoimm Rev* 2015;14:875–879.
- Parker BJ, Bruce IN. High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16:387–393.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015.

Dora Pascual-Salcedo<sup>1</sup>José María García Ruiz de Morales<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Adjunto Unidad de Inmunología  
Hospital Universitario La Paz, (Madrid).

<sup>2</sup>Jefe Unidad de Inmunología.  
Complejo Hospitalario Universitario de León.

# MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS: PRESENTE Y FUTURO

## INTRODUCCIÓN

Desde 1995, más de 30 fármacos biológicos (anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión específicas de antígeno) han aparecido en la práctica clínica y algunos de ellos han supuesto importantes avances en el tratamiento de varias enfermedades mediadas por procesos inmunes y en enfermedades oncológicas.

Los anticuerpos o inmunoglobulinas son proteínas con forma de Y compuestas por dos cadenas pesadas y ligeras idénticas, que forman dos regiones de unión al antígeno (Fab) y una región constante (Fc). Las regiones de unión al antígeno (idiotipo) determinan la especificidad y la afinidad del anticuerpo, mientras que la región constante es responsable de las funciones efectoras de las inmunoglobulinas, por su unión a receptores Fc en las células. Los anticuerpos terapéuticos en uso hoy día son todos inmunoglobulinas IgG de isotipo IgG1.

El uso generalizado de los fármacos bloqueantes del factor de necrosis tumoral ó TNF (anti-TNF) para la terapia de los pacientes con artritis reumatoide (AR) empezó en el año 1998 cuando Feldmann y cols, estudiando la síntesis in vitro de mRNA de citocinas por células derivadas de biopsias sinoviales de pacientes con AR, describieron que el TNF está en “la cúspide de la cascada proinflamatoria” y que por lo tanto bloqueando esta citoquina se podría influir en la expresión de todas las demás, tanto pro- como anti-inflamatorias<sup>1, 2</sup>. Los exitosos tratamientos de pacientes con AR en el Charing Cross Hospital de Londres, utilizando monoclonales que ya en esa época estaban en uso para el tratamiento de pacientes con sepsis (CA2 de Centocor, llamado posteriormente Infliximab), dio origen al uso terapéutico de los bloqueantes del TNF en las enfermedades inflamatorias crónicas y al desarrollo imparable de la terapia basada en estas moléculas. En la actualidad el espectro de fármacos que bloquean citocinas específicas se ha ampliado enormemente, estando incluidas la IL1, IL23, IL17 el receptor soluble de IL6, etc, entre las dianas terapéuticas habituales.

Los primeros anticuerpos terapéuticos en ser utilizados fueron todos de origen murino (sufijo-omab) con el consiguiente efecto inmunogénico en humanos. Progresivamente, diferentes regiones del anticuerpo fueron siendo reemplazados por secuencias de naturaleza humana para reducir la inmunogenicidad. De esta forma se obtuvieron los anticuerpos quiméricos

(sufijo-ximab) y los humanizados (sufijo-zumab). Incluso los totalmente humanos (sufijo-umab) pueden, sin embargo, ser inmunogénicos (por las secuencias hipervariables de unión al antígeno) e inducir la formación de anticuerpos anti-fármacos (AAF)<sup>3</sup>. Los AAF pueden unirse a los fármacos formando inmunocomplejos, que son eliminados de la circulación rápidamente, y pueden jugar un papel en el desarrollo de reacciones infusionales agudas. La administración asociada de fármacos inmunomoduladores, como metotrexato o azatioprina, ha demostrado limitar la producción de AAF y mantener la eficacia del tratamiento en pacientes con Enfermedad de Crohn (EC) y AR<sup>4,6</sup>. El desarrollo de AAF depende de la inmunogenicidad de la proteína y de la vía de administración (menos inmunógena la intravenosa). La inmunogenicidad del fármaco dependerá de la estructura de la proteína, del estado de agregación del producto y de ciertas características, entre ellas las genéticas, del paciente.

A pesar de la alta especificidad y de la impresionante eficacia de los fármacos biológicos específicos de citocinas, muchos pacientes muestran una respuesta primaria insuficiente (fracaso primario), y otros pueden perder la respuesta a lo largo del tratamiento (fracaso secundario). La monitorización de los niveles séricos en el valle de fármaco y de AAF puede contribuir a mejorar la dosificación personalizada y a la elección de fármaco, pero estos ensayos a menudo no se realizan en la práctica clínica debido a su limitada accesibilidad. En la actualidad están desarrollados y disponibles en el mercado diversos métodos para medir concentraciones de fármaco y de anticuerpos. Sin embargo, y aunque en general existe una buena correlación entre los datos obtenidos entre diferentes ensayos, existen ciertas peculiaridades a la hora de interpretar los resultados, que conviene conocer y que se especificarán más adelante. Para la mayoría de los biológicos se ha demostrado una amplia variabilidad interindividual en los niveles séricos, debida parcialmente al desarrollo de AAF y a características del paciente. Debido a que estos fármacos tienen una gran especificidad, el rango terapéutico es relativamente amplio, sin que se haya demostrado una asociación entre las concentraciones séricas y la toxicidad. Sin embargo, dos argumentos pueden favorecer la introducción de la monitorización personalizada de biológicos (TDM de sus siglas en inglés: Therapeutic Drug Monitoring):

– **Primero:** muchos de estos fármacos se usan en tratamientos crónicos para controlar enfermedades con patrones de recidivas espontáneas y remisiones, debido a lo cual es muy difícil establecer la eficacia del fármaco basado solamente en el resultado clínico. Además, a menudo la dosis de medicación se aumenta en los periodos de actividad de la enfermedad (incrementando la dosis o disminuyendo el intervalo), con lo cual una regresión a la media puede, por lo tanto, conllevar un sobre-tratamiento crónico en una gran proporción de pacientes.

– **Segundo:** Por lo general los biológicos son fármacos caros y los tratamientos son crónicos, lo cual implica un alto coste. La dosificación personalizada puede reducir significativamente los costes pero, en muchas ocasiones, se realiza sólo de forma esporádica.

Esta revisión pretende poner de manifiesto las ventajas que la monitorización personalizada de fármaco tiene para el paciente, para el clínico que la utiliza como herramienta objetiva y para el resultado coste-efectivo del sistema sanitario.

## CONCEPTOS GENERALES. FARMACOCINÉTICA DE LOS BIOLÓGICOS

La biodisponibilidad de las proteínas es muy limitada tras la administración oral debido a su gran tamaño, polaridad y susceptibilidad a la degradación enzimática y, por ello, la mayoría de los biológicos se administran por vía intravenosa o subcutánea. Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad varía entre el 50 y 100% debido a la degradación extracelular y endocitosis. El pico se produce entre los 2-8 días. La variabilidad de la distribución de las moléculas diana puede resultar en grandes diferencias de concentración de biológicos en los diferentes tejidos. Las vías habituales de eliminación renal y hepáticas no están implicadas en el metabolismo de los biológicos. La vía de eliminación más importante parece ser la endocitosis en fase líquida por numerosos tipos celulares seguido por la degradación lisosomal. La mayoría de los biológicos se unen al receptor neonatal de Fc (FcRn) en los compartimentos endosomales<sup>7</sup>, resultando en una recirculación de vuelta hacia la superficie celular y un escape de la degradación, lo que explica el que estos fármacos puedan tener vidas medias tan largas como 1-3 semanas. Factores potenciales que influyen en la eliminación de los biológicos incluyen la abundancia del antígeno diana, la inmunogenicidad y ciertas características del paciente, entre ellas el peso corporal y/o la superficie corporal<sup>8</sup>. No se conoce la existencia de interacciones farmacocinéticas metabólicas con otros fármacos<sup>3,9</sup>.

Para poder realizar estudios comparativos entre los niveles de un mismo paciente en las diferentes visitas y entre pacientes distintos, es fundamental que las me-

didias se realicen en el valle, es decir, en el momento de menor concentración de fármaco. La detección de anticuerpos en una única ocasión después de un intervalo largo desde la administración anterior de fármaco (por ejemplo más de 10 semanas para el Infiximab), que se recupera cuando se restablece la pauta habitual de tratamiento, no debe considerarse como presencia de AAF. Se considera que un paciente ha desarrollado anticuerpos cuando éstos se detectan en, al menos, dos visitas sucesivas mientras el paciente recibe la pauta habitual. Normalmente los títulos de anticuerpos van incrementando con el tiempo, aunque en algunos pacientes y por causas desconocidas (quizá agotamiento del sistema inmune), los niveles de anticuerpos se estabilizan dentro de un cierto nivel.

## MONITORIZACIÓN PERSONALIZADA DE FÁRMACO (THERAPEUTIC DRUG MONITORING O TDM)

La TDM consiste en relacionar la respuesta clínica a un fármaco con un parámetro medible en suero, normalmente la concentración de fármaco o de AAF, con objeto de realizar el seguimiento de la actividad clínica de un medicamento. Las concentraciones séricas del fármaco pueden potencialmente influir en la prescripción del mismo<sup>10-15</sup>. La TDM ha sido utilizada en medicina desde hace tiempo para individualizar la terapia de ciertos fármacos como anticonvulsivantes, fármacos cardioactivos y otros. Sin embargo, ha sido muy poco utilizado con los medicamentos biológicos, probablemente porque estas determinaciones no están disponibles universalmente, o porque muchos especialistas consideran que la administración de las dosis de fármaco se puede hacer únicamente en base al comportamiento clínico<sup>16, 17</sup>.

Sin embargo, creemos que los beneficios que la aplicación de esta práctica está demostrando merecen un capítulo detallado en nuestra consideración. La mayoría de los parámetros clínicos que se usan en las enfermedades inflamatorias crónicas diana de estos medicamentos tienen un elevado componente subjetivo. Es el caso de la valoración del DAS28, respuesta clínica EULAR, SDAI, ASDAS, BASDAI (en Reumatología); Índice Mayo (CAI), Índice de Harvey-Bradshaw (en Gastroenterología) o los “blanqueamientos” o PASI, BSA y PGA (en Dermatología)<sup>18</sup> basados en la interpretación subjetiva tanto del paciente como del médico. Los reactantes de fase aguda, como la PCR o la VSG, son bastante inespecíficos, los seguimientos ecográficos a veces tardan tiempo en poder ser realizados y las biopsias son invasivas y entrañan un riesgo para el paciente. Por otra parte, a menudo la respuesta clínica se observa meses después de que el laboratorio haya informado de la ausencia de medicamento o de aparición de anticuerpos en suero. Todo ello, junto con la repercusión en el coste

que luego comentaremos, hace que a día de hoy la monitorización personalizada de fármaco sea una opción de práctica habitual muy recomendable<sup>19-21</sup>.

## TDM: ¿CÓMO?

### Midiendo los niveles séricos de fármaco y de anticuerpos frente a los fármacos.

— **Ensayos para niveles de fármaco.** Los métodos más habituales para medir la concentración de fármacos biológicos son los enzimo-inmunoensayos específicos (ELISAs). También se han descrito bioensayos que tienen la habilidad de demostrar si la proteína detectada está activa biológicamente en suero y la cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Los bioensayos presentan la dificultad del manejo de células vivas que complica la estandarización y requieren disponer de instrumentos específicos de medida como luminómetros<sup>22; 23</sup>. La cromatografía de alta afinidad es de elevado coste y de lenta capacidad de respuesta<sup>24</sup>, motivos por los cuales los ELISAs, sencillos de realizar en cualquier laboratorio y de relativo bajo coste han desplazado de la práctica clínica los dos anteriores métodos. En los ensayos de ELISA el fármaco presente en el suero queda fijado en placas tapizadas con i) F(ab)<sub>2</sub> de un monoclonal frente al idiotipo del fármaco, o ii) con su antígeno específico (por ejemplo TNF para los anti-TNF), que recubre directamente la placa o iii) con su antígeno inmovilizado “capturado” por un anticuerpo monoclonal. En la segunda etapa del ensayo, el fármaco puede ser detectado usando anticuerpos anti-idiotipo ó anti-IgG (menos específico), marcados con biotina o peroxidasa, que reaccionaran con un sustrato cromógeno permitiendo así la cuantificación de la presencia del fármaco<sup>25; 26</sup>.

### — Ensayos para niveles de ac. anti-fármaco (AAF).

La principal dificultad de estos ensayos radica en que deben detectar anticuerpos en presencia a su vez de anticuerpos (los fármacos). Los métodos más utilizados son el radioinmunoensayo (RIA) y el ELISA puente, ambos basados en la utilización del biológico para capturar los AA; los cuales por ser moléculas de IgG (bivalentes y monoespecíficas) pueden puentear y unir dos moléculas idénticas por sus F(ab). La molécula de fármaco de la segunda incubación está marcada radiactivamente o enzimáticamente, lo cual permite la detección y cuantificación de los AAF<sup>25; 27; 28</sup>. La principal diferencia entre ambos es que el RIA puede detectar en el mismo suero pequeñas cantidades de fármaco y de anticuerpos, pues al utilizar tampones de alta fuerza iónica puede existir un cierto grado de disociación de los complejos fármaco-AAF. También detecta si los AAF son del isotipo IgG4<sup>29; 30</sup>, cosa que no hacen los ELISA (la IgG4 es monovalente), pero es raro encontrar sueros cuyos AAF sean exclusivamente de este isotipo, sin ir acompañados de IgG1, que es lo habitual. El ELISA puente es el método que actualmente utilizan todos los kits comerciales debido a que es reproducible, sencillo y barato<sup>31</sup>. Teóricamente existe la posibilidad de que el factor reumatoide, presente en el suero de muchos

pacientes con enfermedades reumáticas, puentee con el fármaco en ausencia de AAF (dando falsos positivos). Pero en la práctica esta situación no se produce con frecuencia y además se puede evitar incluyendo concentraciones altas de IgG en el ensayo, para neutralizar el factor reumatoide.

La frecuencia publicada de aparición de anticuerpos para cada fármaco es muy variable, debido fundamentalmente a que los trabajos difieren mucho en las patologías analizadas y en el método de estudio<sup>32; 33</sup>. Para interpretar estos datos hay que tener en cuenta que en la frecuencia de aparición de AAF influyen: el método de ensayo, el tiempo de estudio (datos publicados a los 6 meses de tratamiento no coinciden con los encontrados tras un año o a largos tiempos de tratamiento), la dosis administrada (a mayor dosis menor producción de anticuerpos, puesto que se necesitan más niveles para neutralizar la cantidad de fármaco en sangre) y el tratamiento concomitante (si se administra MTX a la vez que el biológico se forman menos anticuerpos)<sup>4; 34-37</sup>. Es de resaltar que en la mayoría de los estudios no se han encontrado anticuerpos anti-Etanercept<sup>37-41</sup>, éstos sólo se describen en estudios antiguos con metodología no muy específica. La baja inmunogenicidad del Etanercept se puede explicar por el diseño de la molécula, una proteína de fusión entre el receptor humano p75 del TNF, (proteína reconocida generalmente como propia por el organismo) y el Fc de IgG1. Por el contrario los anticuerpos monoclonales poseen en su región hipervariable (contenida en el fragmento Fab) el lugar de reconocimiento del antígeno, en el que existen secuencias de aminoácidos que pueden ser reconocidas como ajenas por el sistema inmune del paciente. Por este motivo el análisis de los AAF anti-Etanercept no es de gran utilidad en la rutina clínica. Hasta la fecha tampoco se ha descrito la presencia de anticuerpos anti-Tocilizumab (receptor soluble de la IL6), sin que se conozcan todavía las razones.

Tanto el RIA como el ELISA puente sólo detectan los anticuerpos cuando están en exceso sobre la concentración de fármaco, pues en presencia de fármaco en cantidades más altas que los AAF, éstos se acomplejarán con el fármaco y no se detectarán. Esto es lo que se ha llamado “interferencia del fármaco”<sup>42-44</sup>. Existen otros ensayos, recientemente desarrollados, para detectar AAF sin interferencia del fármaco, para lo cual es necesario disociar los inmunocomplejos fármaco-AAF antes de realizar el ensayo, bloqueando luego uno de los componentes (antígeno o anticuerpo) para impedir la renaturalización de los inmunocomplejos<sup>43; 45</sup>. Estos métodos permitirán detectar la producción temprana de AAF y proporcionarán información sobre la repercusión clínica de la presencia de anticuerpos formando complejos, además de sobre si la producción de AAF puede ser transitoria en ciertas circunstancias. Sin embargo, esta información deberá ser empleada con cautela en la práctica clínica, evitando los cambios precoces de tratamientos en base al conocimiento de la existencia pequeñas cantidades

de AAF, insuficientes para bloquear toda la cantidad de fármaco biodisponible.

La mayoría de estos ensayos necesitan ser cuantificados en unidades arbitrarias de actividad, definidas en cada laboratorio, lo cual hace necesario la estandarización mediante la utilización de un calibrador universal titulado en términos de comparación de valores. Sin embargo, en la práctica la mayoría de los kits coinciden en la detección de presencia o ausencia de AAF y la valoración se hace siguiendo las indicaciones de valores de cada casa comercial.

Los fármacos biosimilares que se están introduciendo en el mercado, una vez expirada la patente de muchas de estas moléculas<sup>46</sup>, se detectan con los mismos ensayos que las moléculas originales, pues a pesar de que las moléculas de los biosimilares a veces no son copias exactas y completas del producto original (grado de glicosilación, etc) están dirigidos frente a los mismos epítomos antigénicos en las citoquinas inflamatorias, y por lo tanto son detectados por los ensayos descritos, con la misma facilidad que los fármacos originales<sup>47; 48</sup>. Igualmente, los pacientes harán AAF frente a los mismos epítomos en las moléculas biosimilares y en las originales, por lo cual no es aconsejable hacer un switch a un biosimilar de un fármaco cuando la terapia con un fármaco ha fallado asociada a inmunogenicidad.

En este punto mencionar que, para hacer una correcta interpretación de la información que nos dan los niveles de fármacos y AAF en suero, hay que tener en cuenta dos premisas:

1. Que la cantidad de fármaco ó AAF obtenida con los ensayos mencionados es siempre debido a la proteína que está libre, es decir, lo que sobra después de unirse a su antígeno<sup>49</sup>. Esto significa que el anti-TNF medido será el restante tras haber bloqueado toda la cantidad de TNF que exista en el suero del paciente y si además en el suero existen AAF, la cantidad de fármaco detectada será también la que no se haya acomplejado con éstos. Del mismo modo, cuando decimos que un suero "tiene AAF" por los ensayos "puente" significa que tiene más cantidad de AAF que de fármaco y por lo tanto medimos el exceso de anticuerpos, sobrantes después de haber neutralizado todo el fármaco<sup>42</sup>.
2. Para poder comparar las medidas entre las diferentes etapas del tratamiento de un paciente, o entre pacientes tratados con la misma dosis, así como analizar la farmacocinética de éstos fármacos, es necesario tomar siempre la muestra en el valle, es decir, en el momento de mínima cantidad de fármaco, siempre antes de la nueva administración<sup>50</sup>.

## **TDM: ¿POR QUÉ?**

### **1. Porque existe una asociación entre niveles de fármaco y respuesta clínica.**

Aproximadamente hasta un 30% de pacientes no respondedores presentan niveles altos de fármaco. De ello se deduce que las rutas patogénicas de un cierto número de pacientes son distintas de las bloqueadas

por el biológico específico que se le está administrando. La detección en suero de niveles altos de fármaco y ausencia de AAF indicará al clínico la conveniencia de un cambio de tratamiento (desde estadios tempranos) además de orientar sobre la ruta inflamatoria sobre la que no es necesario seguir bloqueando puesto que no es responsable de la patogenia de la enfermedad.

En los pacientes que responden bien a la terapia con fármacos biológicos es ya generalmente admitido que los niveles circulantes de fármaco se asocian a buena respuesta clínica, de modo que los pacientes respondedores tienen en su mayoría niveles circulantes de fármaco mayores que aquellos donde la efectividad de la terapia es moderada o ausente. Numerosos artículos publicados en los últimos 10 años confirman este hecho, estudiando diferentes patologías (AR, SpA, PsA, EC, CU, Psoriasis) y diferentes fármacos (Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Tocilizumab, Certolizumab)<sup>39; 51-59</sup>.

### **2. Porque la aparición de inmunogenicidad reduce la respuesta terapéutica de los fármacos.**

El desarrollo de AAF tiene como consecuencia la neutralización de la actividad del fármaco y/o la mayor rapidez en el aclaramiento, lo cual en último término lleva a la reducción de la respuesta clínica. Existen también numerosos ejemplos publicados sobre las principales consecuencias asociadas a la detección de AAF como son la pérdida de la eficacia clínica<sup>15; 30; 60-67</sup>, la mayor frecuencia de sufrir reacciones adversas relacionadas con la infusión<sup>68; 69</sup> y el abandono más temprano de la terapia por los pacientes con AAF<sup>65; 68; 70; 71</sup>.

### **3. Porque el conocimiento de los niveles séricos de fármaco permite optimizar la cantidad a administrar.**

Optimizar consiste en administrar la cantidad necesaria de fármaco, basándose en el uso de una dosis ajustada a las necesidades clínicas del paciente. La información de los niveles séricos de fármaco y de AAF y la identificación de los rangos óptimos asociados a cada patología y a cada dosis terapéutica (bastantes de ellos ya en publicaciones recientes)<sup>72-74</sup> permitirá identificar los pacientes que están siendo infra ó sobretatados pudiendo evitar los fallos debidos a terapia insuficiente o los efectos adversos derivados de un exceso de fármaco innecesario.

### **4. Porque el conocimiento de la presencia de AAF puede ayudar en la elección de la terapia alternativa en caso de fallo.**

Uno de los principales problemas que se plantea en la práctica clínica cuando existe una ineficacia terapéutica es la elección del nuevo fármaco. Actualmente se admite que los pacientes que desarrollan ineficacia a un primer anti-TNF, asociada al desarrollo de inmunogenicidad, responden mejor si la terapia sigue bloqueando el TNF<sup>69</sup>, mientras que los no respondedores ausencia de inmunogenicidad, se benefician del cambio de diana terapéutica<sup>60; 69; 75</sup>.

### 5. Porque esta práctica puede repercutir en un importante ahorro económico.

La monitorización de los niveles de fármaco y/o AAF como herramienta accesoria a las medidas de monitorización habituales, ha supuesto un beneficio en coste-efectividad en pacientes con enfermedades reumatológicas, porque se puede alargar el periodo entre dosis siempre y cuando siga existiendo fármaco en la circulación. Trabajos recientes del grupo de inmunorreumatología del Hospital La Paz (Madrid), en colaboración con los reumatólogos del READE (Amsterdam), ha demostrado que, comparando poblaciones pareadas de pacientes con SpA seguidos durante dos años en tratamiento A) según la pauta habitual o B) disminuyendo la dosis monitorizando por los niveles en sangre, se consiguió en el segundo grupo un ahorro de hasta el 53% en alguno de los fármacos, manteniendo la misma eficacia clínica en ambas poblaciones<sup>76</sup>. En una época en que los biológicos ocupan el segundo puesto en gasto farmacéutico, por detrás de los tratamientos oncológicos, hacen que la instauración de la TDM con el consiguiente ahorro controlado del gasto farmacéutico y con la posibilidad de que los presupuestos lleguen para un mayor número de tratamientos, nos parece una oportunidad tan interesante que no debería ser ignorada<sup>70; 77; 78</sup>.

### TDM. ¿CUÁNDO?

**Antes de empezar el tratamiento.** Ayudará a descartar interferencias en ciertos pacientes debidas a proteínas séricas (ej. anticuerpos heterófilos) que produzcan falsos positivos. También es aconsejable en las reintroducciones de la terapia después de periodos de “descanso o lavado”.

**En la inducción.** Porque se está demostrando que los niveles de fármaco en las semanas iniciales del tratamiento pueden predecir el resultado de la terapia<sup>79</sup>. Kobayashi et al,<sup>80</sup> en un estudio de 208 pacientes con colitis ulcerosa, describe que los niveles de Infliximab superiores a 21,3 µg/ml en la semana 2 se asocian con remisión en las semanas 14 y 30<sup>81</sup>.

**A lo largo del tratamiento.** Como control de la aparición de AAF a lo largo del tratamiento. Es aconsejable realizar el control de la aparición de los AAF cada cierto tiempo (unos 6 meses) pues aunque en la mayoría de los pacientes los anticuerpos suelen aparecer en el primer año de tratamiento, no siempre es así y ciertos pacientes desarrollan anticuerpos al cabo de varios años, asociados con fallo secundario a la terapia.

### En todas las situaciones clínicas que impliquen un cambio terapéutico.

a) Por ineficacia:

- Para cambiar a otro fármaco: la presencia o ausencia de AAF ayuda en la elección de la diana a la que debe ir dirigido un segundo fármaco.
- Para incrementar dosis: un incremento de dosis puede ocasionar que no se detecten AAF o que se detecten niveles más bajos. Si esto se acompaña de mejoría clínica tiene sentido hacerlo, sobre

todo en las patologías en las que hay menos opciones terapéuticas (EII). Pero en la mayoría de los casos, tiene un efecto limitado pues al cabo de un tiempo el fármaco habrá vuelto a perder eficacia y los AAF serán de nuevo detectables.

b) Por eficacia

- Para retirar el fármaco de modo controlado. Se piensa que habrá menos recaídas si se retira después de unos meses con niveles bajos y eficacia mantenida, que si se retira cuando existen niveles altos.
- Para disminuir dosis de modo controlado y no emplear más medicación de la necesaria, optimizando así el gasto. Esto se consigue manteniendo una dosis, reflejada en los niveles circulantes de fármaco, dentro del rango óptimo asociado a una buena respuesta terapéutica<sup>76; 82; 83</sup>. Esto conlleva además el evitar efectos secundarios en el paciente debidos a exceso de fármaco.

## CONCLUSIONES

Los biológicos llegaron para quedarse. La mayoría de ellos han supuesto una mejora decisiva en los tratamientos para enfermedades como la AR, EIIC, Psoriasis, Esclerosis múltiple y cáncer. Muchos más están en desarrollo, otras moléculas diana están siendo investigadas, otras rutas de señalización entrarán a formar parte del juego. Y muchas más enfermedades se verán implicadas, seguramente beneficiadas. Hasta el momento los tratamientos se efectúan en base a protocolos de dosis y pautas establecidos, y se hacen ajustes de los mismos basándose exclusivamente en índices de evaluación clínicos, muy a menudo subjetivos. Está claro que existe una relación directa entre concentración de fármaco y efecto biológico y los primeros rangos terapéuticos están siendo descritos. La medida de los niveles es un dato objetivo, no cruento para el paciente, no costoso y proporciona una información más temprana (a veces predice en meses) que la variación en los índices clínicos. Opinamos que debe llegar pronto el momento de que la TDM de los fármacos biológicos sea efectuada de modo sistemático en la rutina de nuestra práctica clínica diaria, puesto que representa una herramienta de utilidad incalculable para el control fino de estas terapias. La repercusión tanto a nivel de la mejora clínica del paciente y en el coste-efectividad de estas terapias puede marcar un punto de inflexión en el manejo de las enfermedades inflamatorias.

## CASOS CLÍNICOS

Se presentan 7 situaciones clínicas en las que la determinación de los niveles de fármaco y AAF permiten razonar, y no suponer, qué puede estar pasando con el

paciente en un momento determinado y, en otros casos, ayudar a tomar decisiones terapéuticas racionales, no empíricas, que sean útiles para el paciente y coste-eficaces:

**Paciente 1: AAF y efectos adversos.**

Paciente de 62 años con diagnóstico previo de probable Enfermedad de Behçet con afectación cutánea tipo pseudofoliculitis, aftas orales y genitales recurrentes y artritis de rodilla izquierda a tratamiento con AIENes que desarrolla una uveítis posterior con vasculitis retiniana bilateral. El estudio de autoinmunidad incluyendo ANA, anti-DNA, ENAs, ANCA, FR y CLP fue negativo. Inicialmente es tratado con corticoides a dosis de 1 mg/kg y Ciclosporina a dosis de 5 mg/kg con buena tolerancia. Ante la falta de respuesta oftalmológica, al cabo de 30 días se decide disminuir progresivamente corticoides e iniciar Adalimumab (ADL) a dosis de 40 mg sc/14 días manteniendo CsA a dosis de 3 mg/kg. Al inicio no presentaba AAF. Dos días después de la 2ª infusión de ADL (día +16) ingresa en la Unidad Coronaria con un IAM anterior del que se recupera sin secuelas. El estudio realizado durante su estancia en la Unidad de Coronarias demuestra a día +19 post-inicio de tratamiento niveles indetectables de ADL (<20 ng/ml) y presencia de AAF a título elevado (692 U/ml), por lo que se interrumpe ADL. Determinaciones posteriores de AAF al mes, a los tres y a los 6 meses del IAM siguen mostrando la presencia de AAF, aunque a títulos menores (342, 188, 96 U/ml). Actualmente el paciente está bien controlado con Tocilizumab a dosis de 480 mg/4 semanas.

Comentarios: Aunque lo más frecuente es que los anticuerpos aparezcan durante los 6 primeros meses de tratamiento, se observan también casos en los que pueden aparecer más tarde, incluso tras más de dos

años de tratamiento. En este caso, pueden ser causa de fracaso terapéutico secundario y/o efectos adversos. Aunque en este paciente no se puede establecer una relación directa causa-efecto, es posible que los AAF pudieran estar relacionados con el IAM. Los inmunocomplejos formados entre fármaco y AAF, además de aumentar el aclaramiento del fármaco y disminuir sus niveles plasmáticos, se han relacionado con mayor riesgo de reacciones infusionales y efectos adversos locales, sistémicos agudos (durante la infusión), sistémicos tardíos (2-15 días post-infusión). Entre las reacciones retardadas se han descrito fenómenos trombo-embólicos mediados por inmunocomplejos. En un meta-análisis reciente la presencia de AAF se asoció con un riesgo dos veces mayor de reacciones adversas agudas y 6 veces mayor de reacciones adversas graves<sup>84</sup>.

**Paciente 2: Identificación de un “no respondedor” primario.**

Uno de los escenarios clínicos en los que la cuantificación de fármaco y anticuerpo ha demostrado claramente ser coste-eficaz es en la identificación de aquellos pacientes con AR, EII (Crohn o Colitis Ulcerosa), Espondiloartropatía o Psoriasis que no responden inicialmente al fármaco anti-TNF (no respondedores primarios). En la tabla se muestra un ejemplo de fracaso primario a IFX en un paciente con AR. Los niveles de IFX alcanzados desde el inicio del tratamiento pueden considerarse dentro de rango terapéutico y, sin embargo, la actividad de la enfermedad persiste. A pesar de ello, el tratamiento se mantuvo durante más de 2 años (Tabla 1).

En el caso de EII, la no identificación precoz de los “no respondedores primarios” no solo es perjudicial para el enfermo sino que es económicamente muy gravoso, pues las dosis de fármaco inicialmente emplea-

**Tabla 1**

Dose	Interval (weeks)	Years of treatment	IFX (>10 ng/ml)	ATI (>50 AU/ml)	DAS28
IFX 3 mg/kg	9	0,4	6336	<	5,92
IFX 3 mg/kg	10	0,7	5440	<	
IFX 3 mg/kg	8	0,8	2944	<	4,25
IFX 3 mg/kg	8	1,0	7323	<	
IFX 3 mg/kg	11	1,2	1408	<	
IFX 3 mg/kg	11	1,4	2368	<	5,1
IFX 3 mg/kg	9	1,6	1152	<	
IFX 3 mg/kg	10	1,8	1926	<	4,31
IFX 3 mg/kg	9	2,0	4678	<	
IFX 3 mg/kg	9	2,1	2760	<	
IFX 3 mg/kg	8	2,3	3200	<	4,32
IFX 3 mg/kg	8	2,4	8192	<	
IFX 3 mg/kg	8	2,6	8960	<	6

das son más altas que en AR, de 5 mg/kg. Además, en caso de no disponer de cuantificación del fármaco las guías terapéuticas recomiendan intensificación con el doble de dosis de fármaco<sup>85</sup>. Sin embargo esta estrategia es a menudo ineficaz. En estos casos, la presencia de niveles elevados de fármaco y la ausencia de AAF sugiere que sería más apropiado y coste-efectivo utilizar otro fármaco anti-TNF u otra diana terapéutica en vez de intensificar con el mismo anti-TNF.

**Paciente 3: Identificación de un fracaso secundario debido a anticuerpos.**

Este es otro de los escenarios clínicos en los que el valor de la monitorización de niveles de fármaco y de AAF es indudable. Se trata de una paciente con EC no fistulizante tratada inicialmente con Infliximab (IFX) en monoterapia a dosis de 5 mg/kg los días 1, 15 y 45 y, tras buena respuesta, con terapia de mantenimiento con 5 mg/kg cada 8 semanas. La paciente se mantiene estable durante 14 meses con la misma dosis de IFX cada 8 semanas, pero progresivamente comienza con molestias abdominales inespecíficas y posteriormente diarrea de hasta 8-10 deposiciones día. La PCR se elevó a 12 mg y la calprotectina fecal a 329 µg/gr. En la gráfica se muestran los niveles de fármaco y anticuerpo. Nótese cómo a medida que el título de AAF aumenta se va produciendo una disminución en los niveles valle del fármaco, y esto se asocia a actividad clínica y biológica de la enfermedad.

**Paciente 4: niveles valle a la semana 2 predicen respuesta a corto y largo plazo.**

En CU, los brotes agudos son uno de los eventos más temidos porque a menudo requieren hospitalización y cirugía. En este escenario, evaluar la respuesta clínica al anti-TNF lo antes posible es fundamental para no retrasar la cirugía ante una falta de respuesta. En un estudio multicéntrico en Japon de Kobayashi (80) en pacientes con CU a tto con IFX 5 mg/kg a día 0, 15 y 45,

los niveles elevados en el valle antes de la 2ª infusión (día 14) fueron predictores independientes de buena respuesta clínica y endoscópica a la 14 semana y a la 30 semana.

**Paciente 5: retirada de fármaco, por ser éste innecesario.**

Mujer de 42 años con diagnóstico de Colitis Ulcerosa que inició en Febrero de 2014 tratamiento con pauta standard de 5 mg/kg de Infliximab en monoterapia, con buena respuesta clínica y endoscópica al año de tratamiento. Comenzando en el mes 6 de tratamiento se detectan AAF a título bajo y un progresivo descenso de los niveles de IFX en el valle. A pesar de que los títulos de AAF van aumentando con el tiempo y los niveles de IFX en el valle se vuelven indetectables, la paciente no muestra actividad clínica ni endoscópica. Por ello, se espacian las dosis progresivamente hasta la supresión completa. A la vista de los resultados mostrados en la tabla, la paciente estaba en remisión y no hubiese necesitado tratamiento (Tabla 2).

**Paciente 6: disminución de dosis de fármaco.**

Una situación frecuente en la práctica clínica es aquel paciente con SpA o EII que ha respondido de forma mantenida al anti-TNF y que se encuentra clínicamente estable o con baja actividad. En ambos grupos, las opciones terapéuticas disponibles son limitadas, por lo que los cambios terapéuticos deben hacerse con cautela. Pero por otro lado surge la pregunta de si todos estos pacientes requieren las dosis recomendadas de forma indefinida para mantener la remisión o si ésta podría reducirse abaratando costes sin menoscabar la salud del paciente. En un estudio retrospectivo de Plasencia<sup>76</sup> comparando pacientes con SpA a tratamiento con IFX, ETN o IFX a los que se redujo la dosis en base a los niveles de fármaco en el valle con pacientes en los que se mantuvo la dosis estándar se demostró que al cabo de un año el BASDAI

Tabla 2

Fármaco, dosis, intervalo	Fecha	Niveles (ng/ml)	Anticuerpos (U/ml)	Actividad
IFX, 5 mg/kg (día1)	02/02/2014	4000	Neg	Si
IFX, 5 mg/kg (día15)	17/02/2014	3700	Neg	Si
IFX, 5 mg/kg (día 45)	16/03/2014	2500	Neg	No
IFX, 5 mg/kg/8 sem	12/08/2014	2000	Pos 26	No
IFX, 5 mg/kg/8 sem	19/03/2015	900	Pos 86	No
IFX, 5 mg/kg/8 sem	14/06/2015	200	Pos 59	No (clínica, ni endoscópica)
IFX, 5 mg/kg/9 sem	20/09/2015	<20	Pos 98	No
IFX, 5 mg/kg/9 sem	26/12/2015	<20	Pos 165	No
IFX, 5 mg/kg/10 sem	10/05/2015	<20	Pos 126	No
IFX 5 mg/kg/10 sem	15/10/2015	<20	Pos 239	No

y el número de brotes fue igual en ambos grupos. En el grupo que optimizó los niveles de fármaco, se pudo reducir la dosis de IFX, ADL y ETN en un 28%, 45% y en 51% respectivamente.

**Paciente 7: rescate con inmunosupresores.**

Existe cierta controversia sobre si se puede rescatar a un paciente en monoterapia que desarrolla fracaso terapéutico debido AAF. En la tabla se presentan los resultados de un paciente con Psoriasis cutánea extensa inicialmente tratado con Adalimumab a dosis de 40 mg/15 sin pauta de inducción. La actividad de la enfermedad fue evaluada mediante PASI, cuantificando la respuesta clínica en términos de % de reducción PASI. Tras una respuesta inicial en los tres primeros meses con disminución de PASI del 75%, el desarrollo de AAF se acompañó de pérdida de respuesta y disminución de los niveles de fármaco. Se decidió entonces asociar Metotrexate a dosis de 20 mg/semanales sc. Progresivamente los AAF fueron haciéndose indetectables y las lesiones del paciente mejoraron hasta el nivel que lo habían hecho al principio (Tabla 3).

**Tabla 3**

Fecha	Niveles ADL (ng/ml)	AAF (U/ml)	PASI
12/01/2014 (día 1)	-	-	25
10/02/2014 (4 sem)	4200	-	16
09/03/2014 (8 sem)	3000	-	6
11/04/2014 (12 sem)	2700	24	12
12/05/2014 (16 sem)	250	423	15
10/06/2014 (20 sem)	<20	226	18
14/08/2014 (28 sem)	<20	259	19
16/11/2014 (40 sem) +20 mg MTX	<20	194	17
10/03/2015 (56 sem) +20 mg MTX	600	13	11
08/05/2015 (64 sem) +20 mg TTX	1700	-	8
11/07/2015 (72 sem)	1800	-	4

**BIBLIOGRAFÍA**

- Brennan FM, Chantry D, Jackson A, Maini RN, Feldmann M. Inhibitory effect of TNF $\alpha$  antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989;244-7.
- Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF therapy, from rationale to standard of care: what lessons has it taught us?. *J Immunol* 2010;185:791-4.
- Zandvliet ML, van Bezooijen JS, Bos MA, Prens EP, van DM, Bijen I, et al. Monitoring antigen-specific biologics: current knowledge and future prospects. *Ther Drug Monit* 2013;35(5):588-94.
- Vermeire S, Noman M, Van AG, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007;56(9):1226-31.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362(15):1383-95.
- Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis* 2012;24(3):306-311
- Thalayasingam N, Isaacs JD. Anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25(4):549-67.
- Ternant D, Aubourg A, Magdelaine-Beuzelin C, Degenne D, Wadier H, Picon L, et al. Infliximab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease patients. *Ther Drug Monit* 2008;30(4):523-9.
- Schellekens H. Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1(6):457-62.
- Krieckaert CL FAU - Lems W, Lems WF. Are we ready for therapeutic drug monitoring of biologic therapeutics? *Arthritis Res Ther*. 2011 Aug 2;13(4):120.
- Bendtsen K. Personalized medicine: theranostics (therapeutics diagnostics) essential for rational use of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Discov Med*. 2013 Apr;15(83):201-11
- Burton ME SLSJEW. *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics*. Baltimore, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. [4th Edition]. 2006.
- Mulleman D, Méric J-C, Paintaud G, Ducourau E, Beuzelin C-M, Valat J-P, et al. Infliximab concentration monitoring improves the control of disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R178.
- Krieckaert CL, Nair SC, Nurmohamed MT, van Dongen CJ, Lems WF, Lafeber FP, et al. Personalised treatment using serum drug levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation of costs and effects. *Ann Rheum Dis* 2015;74(2):361-8.
- Ben-Horin S, Chowers Y, Ungar B, Kopylov U, Loebstein R, Weiss B, et al. Undetectable anti-TNF drug levels in patients with long-term remission predict successful drug withdrawal. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(3):356-64.
- Den Broeder AA FAU - Creemers, Creemers MC FAU - van Gestel, van Gestel AM FAU - van Riel, van Riel PL. Dose titration using the Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF-alpha. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:638-42.
- van den Bemt BJ FAU - den Broeder, den Broeder AA FAU - Snijders, Snijders GF FAU, Hekster YA FAU - van Riel, van Riel PL FAU - Benraad, Benraad BF, et al. Sustained effect after lowering high-dose infliximab in patients with rheumatoid arthritis: a prospective dose titration study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(12):1697-701.
- Kim IH, West CE, Kwatra SG, Feldman SR, O'Neill JL. Comparative efficacy of biologics in psoriasis: a review. *Am J Clin Dermatol* 2012;13(6):365-74.
- Luber AJ, Tsui CL, Heinecke GM, Lebwohl MG, Levitt JO. Long-term durability and dose escalation patterns in infliximab therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(3):525-32.
- Krieckaert CL, Nair SC, Nurmohamed MT, van Dongen CJ, Lems WF, Lafeber FP, et al. Personalised treatment using serum drug levels of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: an eva-

- luation of costs and effects. *Ann Rheum Dis* 2015;74(2):361-8.
21. Felice C, Marzo M, Pugliese D, Papa A, Rapaccini GL, Guidi L, et al. Therapeutic drug monitoring of anti-TNF-alpha agents in inflammatory bowel diseases. *Expert Opin Biol Ther* 2015;15(8):1107-17.
  22. Svenson M, Geborek P, Saxne T, Bendtzen K. Monitoring patients treated with anti-TNF-alpha biopharmaceuticals: assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies. *Rheumatology* 2007;46:1828-34.
  23. Bendtzen K. Anti-TNF-alpha biotherapies: perspectives for evidence-based personalized medicine. *Immunotherapy*. 2012 Nov;4(11):1167-79
  24. Vande CN, Ballet V, Van AG, Rutgeerts P, Vermeire S, Gils A. Early serial trough and antidrug antibody level measurements predict clinical outcome of infliximab and adalimumab treatment. *Gut* 2012;61(2):321.
  25. Aarden AL, Ruuls SR, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-tumor necrosis factor antibodies-toward improved methods of anti-antibody measurement. *Current Opinion in Immunology* 2008;20:431-5.
  26. Vande CN, Buurman DJ FAU, Sturkenboom MG FAU, Kleibeuker JH FAU, Vermeire S FAU - Rispens, Rispens TF, et al. Detection of infliximab levels and anti-infliximab antibodies: a comparison of three different assays. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(8):765-71.
  27. Finckh A, Dudler JF, Wermelinger FF, Ciurea AF, Kyburz DF, Gabay CF, et al. Influence of anti-infliximab antibodies and residual infliximab concentrations on the occurrence of acquired drug resistance to infliximab in rheumatoid arthritis patients. *Joint Bone Spine* 2010;77(4):313-8.
  28. van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9(3):164-72.
  29. van Schouwenburg PA, Krieckaert CL, Nurmohamed M, Hart M, Rispens T, Aarden L, et al. IgG4 production against adalimumab during long term treatment of RA patients. *J Clin Immunol* 2012;32(5):1000-6.
  30. Wolbink GJ, Vis M, Lems WF, Voskuyl AE, de Groot E, Nurmohamed MT, et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(3):711-5.
  31. Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013;72:1947-1955
  32. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, Mackay F, Mariette X, Marcelli C. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis* 2013;72(2):165-78.
  33. Garces S, Antunes M, Ito-Garcia E, da Silva JC, Aarden L, Demengeot J. A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2014;73(6):1138-43
  34. Zhang J, Xie F, Delzell E, Yun H, Levis JD, Haynes K, et al. Impact of Biologic Agents With and Without Concomitant Methotrexate and at Reduced Doses in Older Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Care and Research* 2015;67(5):624-32.
  35. Genestier L, Paillot R, Fournel S. immunosuppressive properties of methotrexate:apoptosis and clonal deletion of activated peripheral T cells. *J Clin Invest* 2016;102(2):322-8.
  36. Klotsche J, Niewerth M, Haas JP, Huppertz HI, Zink A, Horneff G, et al. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Ann Rheum Dis* 2015. Epub ahead of print
  37. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, et al. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the GO-FORTH study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(6):817-24.
  38. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2015.
  39. Kneepkens EL, Krieckaert CL, van der Kleij D, Nurmohamed M, van der Horst-Bruinsma I.E., Rispens T, et al. Lower etanercept levels are associated with high disease activity in ankylosing spondylitis patients at 24 weeks of follow-up. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015; 74: 1825-1829.
  40. de Vries MK, van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, Aarden LA, Stapel SO, Peters MJ, et al. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(4):531-5.
  41. Jamnitski AF, Krieckaert CL FAU, Nurmohamed MT FAU, Hart MH FAU, Dijkmans BA FAU, Aarden LF, et al. Patients non-responding to etanercept obtain lower etanercept concentrations compared with responding patients. *Ann Rheum Dis* 2012;66(1468-2060 (Electronic)):921-6.
  42. Hart MH, de VH, Wouters D, Wolbink GJ, Killestein J, de Groot ER, et al. Differential effect of drug interference in immunogenicity assays. *J Immunol Methods* 2011; 30;372(1-2):196-203.
  43. Bloem K, van LA, Verbeek G, Nurmohamed MT, Wolbink GJ, van der Kleij D, et al. Systematic comparison of drug-tolerant assays for anti-drug antibodies in a cohort of adalimumab-treated rheumatoid arthritis patients. *J Immunol Methods* 2015;418:29-38.
  44. Lofgren JA, Wala I, Koren E, Swanson SJ, Jing S. Detection of neutralizing anti-therapeutic protein antibodies in serum or plasma samples containing high levels of the therapeutic protein. *J Immunol Methods* 2006;308(1-2):101-8.
  45. van Schouwenburg PA, Bartelds GM, Hart MH, Aarden L, Wolbink GJ, Wouters D. A novel method for the detection of antibodies to adalimumab in the presence of drug reveals "hidden" immunogenicity in rheumatoid arthritis patients. *J Immunol Methods* 2010;362(1-2):82-8.
  46. Dorner T, Kay J. Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11(12):713-24.
  47. Ben-Horin S, Yavzori M, Benhar I, Fudim E, Picard O, Ungar B, et al. Cross-immunogenicity: antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognise the biosimilar Remsima. *Gut* 2015; doi: 10.1136/gutjnl-2015-309290. [Epub ahead of print]
  48. Ruiz-Arguello MB, Maguregui A, Ruiz Del AA, Pascual-Salcedo D, Martinez-Feito A, Jurado T, et al. Antibodies to infliximab in Remicade-treated rheumatic patients show identical reactivity towards biosimilars. *Ann Rheum Dis* 2016; doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208684. [Epub ahead of print]
  49. Wolbink GJ, Aarden LA, Dijkmans BAC. Dealing with immunogenicity of biologicals : assessment and clinical relevance. *Current Opinion in Rheumatology* 2009;21:211-5.
  50. Ducourau E, Ternant D, Lequerré T, Fuzibet P, Le Loët X, Watier H, et al. Towards and individualised target concentration of Adalimumab in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014;73(7): 1428-1429.
  51. Ungar B, Levy I, Yavne Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Optimizing Anti-TNF-alpha Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; doi: 10.1016/j.cgh.2015.10.025. [Epub ahead of print]
  52. Miheller P, Kiss LS, Lorinczy K, Lakatos PL. Anti-TNF trough levels and detection of antibodies to anti-TNF in inflammatory bowel disease: are they ready for everyday clinical use? *Expert Opin Biol Ther* 2012;12(2):179-92.
  53. Svenson M, Geborek P, Saxne T, Bendtzen K. Monitoring patients treated with anti-TNF-alpha biopharmaceuticals: assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(12):1828-34.
  54. Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF, de Groot E, Nurmohamed MT, Tak PP, et al. Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(5):704-7.
  55. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems

- WF, Aarden AL, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*.2007;66:921-6.
56. Daien CI, D, Daien V, Parussini E Dupuy A-M, Dupuy AM Combe B, ombe BF, et al. Etanercept concentration in patients with rheumatoid arthritis and its potential influence on treatment decisions: a pilot study. *J Rheumatol* 2012;39:1533-8.
57. Mahil SK, Arkir Z, Richards G, Lewis CM, Barker JN, Smith CH. Predicting treatment response in psoriasis using serum levels of adalimumab and etanercept: a single-centre, cohort study. *Br J Dermatol* 2013;169(2):306-13.
58. Yamada A, Sono K, Hosoe N, Takada N, Suzuki Y. Monitoring functional serum antitumor necrosis factor antibody level in Crohn's disease patients who maintained and those who lost response to anti-TNF. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(11):1898-904.
59. Navarro-Compan V, Moreira V, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Vargas-Lebron C, Navarro-Sarabia F. Low doses of etanercept can be effective in ankylosing spondylitis patients who achieve remission of the disease. *Clin Rheumatol* 2011;30(7):993-6.
60. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(5):817-21.
61. de Vries MK, Wolbink GJ, Stapel S, de Vrieze H, van denderen JC, Dijkmans BAC, et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *ard* 2007;66:1252-4.
62. Finckh A, Dudler J, Wermelinger F, Ciurea A, Kyburz D, Gabay C, et al. Influence of anti-infliximab antibodies and residual infliximab concentrations on the occurrence of acquired drug resistance to infliximab in rheumatoid arthritis patients. *Joint Bone Spine* 2010;77(4):313-8.
63. Haraoui B, CAmeron L, Ouellet M, White B. Anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis who require higher doses of infliximab to achieve or maintain a clinical response. *Journal of Rheumatology* 2006;33:31-6.
64. van den Bemt BJ, den Broeder AA, Wolbink GJ, Hekster YA, van Riel PL, Benraad B, et al. Anti-infliximab antibodies are already detectable in most patients with rheumatoid arthritis halfway through an infusion cycle: an open-label pharmacokinetic cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:12.
65. Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, Chu Miow LD, Lauferon F, Ternant D, et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2011;13(3):R105.
66. Baert F, Noma M, Vermeire S, van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *New Engl J Med* 2003;348:601-8.
67. Radstake T, Svenson M, Eijsbouts A, van den Hoogen F, Enevold C, van Riel P, et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1739-45.
68. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuño L, Bonilla G, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011;50(8):1445-52.
69. Plasencia CF, Pascual-Salcedo DF, Garcia-Carazo S FAU - Lojo L, Lojo LF, Nuno LF, Villalba AF, et al. The immunogenicity to the first anti-TNF therapy determines the outcome of switching to a second anti-TNF therapy in spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R79
70. Gonzalez-Fernandez MA, Moreno Ramos F, Varela Hugo A, Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Herranz Pinto P, et al. Anti-TNF dose and anti-drug anti-body levels in rheumatic and psoriasis patients: economic repercussion. *Eur J Clin Pharm.* 2015;17(2):95-104.
71. Steenholdt C, Al-Khalaf M, Brynskov J, Bendtzen K, Thomsen OO, Ainsworth MA. Clinical implications of variations in anti-infliximab antibody levels in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(12):2209-17.
72. Pouw MF, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van der Kleij D, Aarden L, Rispens T, et al. Key findings towards optimising adalimumab treatment: the concentration-effect curve. *Ann Rheum Dis* 2015;74(3):513-8.
73. Vogelzang EH, Pouw MF, Nurmohamed M, Kneepkens EL, Rispens T, Wolbink GJ, et al. Adalimumab trough concentrations in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis treated with concomitant disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2015;74(2):474-5.
74. Chen DY, Chen YM, Hung WT, Chen HH, Hsieh CW, Chen YH, et al. Immunogenicity, drug trough levels and therapeutic response in patients with rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis after 24-week golimumab treatment. *Ann Rheum Dis* 2015;74(12):2261-4.
75. Jamnitski A, Bartelds GM, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, van Schaardenburg D, Stapel S, et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Ann Rheum Dis* 2011;70(2):284-8.
76. Plasencia C, Kneepkens EL, Wolbink G, Krieckaert CL, Turk S, Navarro-Compan V, et al. Comparing Tapering Strategy to Standard Dosing Regimen of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients with Spondyloarthritis in Low Disease Activity. *J Rheumatol* 2015;42(9):1638-46.
77. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Jurado-Camino T, Gonzalez del Valle L, Sabina P, Diego C, et al. Dose-tapering of TNF inhibitors in daily rheumatology practice enables the maintenance of clinical efficacy while improving cost-effectiveness. 2015;3[4]:172-179.
78. Johansson K, Eriksson JK, van VR, Miller H, Askling J, Neovius M. Does disease activity at the start of biologic therapy influence health care costs in patients with RA? *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(8):1472-7.
79. Mulleman DF, Chu Miow Lin DF, Ducourau E FAU - Emond P, Emond PF, Ternant DF, Magdelaine-Beuzelin CF, et al. Trough infliximab concentrations predict efficacy and sustained control of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ther Drug Monitoring* 2010;32:232-6.
80. Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, Hirai F, Ogata H, Ito H, et al. First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis-results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis. *J Gastroenterol* 2016 ;51(3):241-51
81. van den Bemt BJ, den Broeder AA, Wolbink GJ, van den Maas A, Hekster YA, van Riel PL, et al. The combined use of disease activity and infliximab serum trough concentrations for early prediction of (non-)response to infliximab in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76(6):939-45.
82. Plasencia C, Wolbink GJ, Krieckaert CL, Kneepkens EL, Turk S, Jurado T, et al. Comparing tapering strategy to the standard dosing of TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis with low disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2016.
83. Baert F, Glorieus E, Reenaers C, D'Haens G, Peeters H, Franchimont D, et al. Adalimumab dose escalation and dose de-escalation success rate and predictors in a large national cohort of Crohn's patients. *J Crohns Colitis* 2013;7(2):154-60.
84. O'Meara S, Nanda KS, Moss AC. Antibodies to infliximab and risk of infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bow Dis* 2014;4(20).
85. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011;106(2):199-212.

# ARTRITIS REUMATOIDE



Manuel Tenorio Martín

Servicio de Reumatología.  
Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.

## ACTUALIZACIÓN 2014 DEL DOCUMENTO DE CONSENSO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA SOBRE EL USO DE TERAPIAS BIOLÓGICAS EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

Raimon Sanmartí, Susana García-Rodríguez, José María Álvaro-Gracia y Otros.  
Reumatol Clin. 2015;11 (5):279–294

**1.** Se recomienda el inicio de tratamiento con FAME sintéticos en cuanto se realice el diagnóstico de AR.

Se recomienda el empleo de los criterios ACR-2010 y se destaca la fortaleza del concepto de Ventana de Oportunidad Terapéutica.

**2.** Se recomienda, como objetivo terapéutico, obtener un estado de remisión clínica o, en su defecto, un grado de baja actividad inflamatoria de forma persistente, evaluado por índices objetivos y validados.

Sigue siendo útil el índice DAS-28, pero en caso de sesgo (comorbilidad o enfermedad sobrevenida) completar con pruebas de imágenes detectoras de inflamación.

**3a.** Se recomienda la monitorización frecuente de la actividad de la enfermedad en pacientes con AR.

**3b.** Dicha frecuencia será cada 1-3 meses si la enfermedad está activa, se ha iniciado un nuevo tratamiento o no se ha alcanzado el objetivo terapéutico.

**3c.** Dicha frecuencia será cada 3-6 meses una vez alcanzado el objetivo terapéutico.

**3d.** Se debe adecuar el tratamiento con FAME a los 3 meses del inicio de la última pauta de tratamiento si no hay mejoría y a los 6 meses si hay mejoría, pero no se ha alcanzado el objetivo terapéutico.

**4.** Se recomienda incluir metotrexato (MTX) en la estrategia terapéutica inicial de los pacientes con AR.

El MTX sigue siendo el fármaco de referencia. Debe utilizarse en forma de escalada rápida, llegando como mínimo a 15mg por semana y como máximo 25 ó 30, preferiblemente en una toma oral hasta dosis de 15 mgs o por vía parenteral en dosis superiores a 15 mgs. Se acompaña de ácido fólico o folínico a las 24 h.

En general, el MTX es bien tolerado, pero existe un grupo de pacientes —con afectación pulmonar, hepática o hematológica grave— en los cuales el MTX estaría contraindicado desde el inicio.

**5a.** En los casos en que exista una contraindicación al MTX, se recomienda iniciar el tratamiento con otros FAME sintéticos, de los cuales el más utilizado en nuestro país es la leflunomida.

La leflunomida es eficaz en la AR, tanto desde el punto de vista clínico como de progresión radiológica, a una dosis de 20 mg diarios.

**5b.** Sulfasalazina es también una alternativa terapéutica eficaz.

Se emplea en dosis de 2 a 3 grs/día. Tiene el valor añadido de ser segura durante el embarazo. Asimismo suele asociarse a la hidroxicloroquina, que también puede emplearse en embarazadas.

**6a.** Se recomienda el uso de FAME sintéticos, ya sea en monoterapia o en terapia combinada, en los pacientes con AR que no los hayan tomado previamente.

La terapia combinada de FAME sintéticos es superior a la monoterapia con MTX.

**6b.** Esta recomendación es independiente del uso concomitante de glucocorticoides.

**7.** Se recomienda el uso de bajas dosis de glucocorticoides en el tratamiento inicial de la AR (en combinación con uno o más FAME sintéticos) durante los primeros meses y reducir la dosis progresivamente con el objetivo de su retirada definitiva.

**8.** Cuando el objetivo terapéutico no se ha alcanzado con la primera estrategia de uso de FAME sintético, se pueden utilizar otros FAME sintéticos en terapia secuencial o combinada o añadir un biológico en función de las características del paciente y la presencia de factores de mal pronóstico.

En los pacientes sin factores de mal pronóstico en los que ha fallado una primera estrategia (que casi siempre incluye MTX) se recomienda otra con FAME sintético en monoterapia (leflunomida o sulfasalazina) o en combinación (MTX + hidroxicloroquina + sulfasalazina o MTX + leflunomida).

En los pacientes con factores de mal pronóstico, añadir un FAME biológico o usar una combinación de FAME sintéticos (MTX + hidroxicloroquina + sulfasalazina o MTX + leflunomida).

**9.** En pacientes con AR activa en los que se considere indicado comenzar terapia con un biológico se pueden utilizar, en combinación con MTX/otros FAME sintéticos, fármacos anti-TNF, abatacept, tocilizumab o, en determinadas circunstancias, rituximab.

Existe evidencia favorable para los 9 agentes biológicos disponibles en España (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab, Infliximab, rituximab y tocilizumab). Se suele iniciar el tratamiento biológico con anti-TNF combinado con MTX.

**10.** En pacientes con intolerancia o contraindicación a FAME sintéticos se puede utilizar tratamiento biológico en monoterapia. En este caso se puede considerar como opción preferente tocilizumab.

Un estudio demuestra la superioridad de tocilizumab frente al adalimumab. En otro, el tocilizumab tiene

en monoterapia una eficacia similar a la de la combinación con MTX.

**11a.** Se recomienda que, después del fracaso a un primer FAME biológico, el paciente sea tratado con otro FAME biológico.

Al menos 5 ensayos clínicos han demostrado, la eficacia de abatacept, rituximab, tocilizumab y golimumab, y certolizumab en pacientes que previamente habían fracasado a otro biológico.

**11b.** Si el primero ha sido un anti-TNF, el paciente puede recibir otro anti-TNF u otro FAME biológico de diana diferente.

**12a.** En pacientes con AR establecida en remisión o baja actividad persistente se puede considerar reducir progresivamente las dosis de biológico, sobre todo si están tratados en combinación con FAME sintéticos.

**12b.** No se recomienda la suspensión del tratamiento biológico sin reducción previa, por el alto riesgo de recaída.

**13.** A la hora de definir el objetivo terapéutico y la estrategia de tratamiento, incluidos los ajustes de dosis, además de los parámetros de actividad de la enfermedad y de la progresión del daño estructural, se deben tener en cuenta la presencia de comorbilidades y la seguridad del fármaco.

### Conclusión

Los autores han realizado un gran esfuerzo de síntesis, basado en un amplio fundamento bibliográfico de evidencias y dirigidos por su extensa experiencia profesional. Este artículo sigue la línea del comentado en número anterior de cuadernos, pero sintetizando el contenido de las guías ACR y EULAR y localizado en nuestro entorno y en práctica clínica real.

# LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez  
Enrique de Ramón Garrido

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

## CARACTERÍSTICAS BASALES Y FACTORES DE RIESGO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Huang C, Li M, Liu Y, et al.  
Medicine 2016;95:e2761

El Peking Union Medical College Hospital (PUMCH) empezó a realizar ca-

teterismos cardíacos derechos (CCD) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) en el año 2006 (criterios de clasificación, SLICC). En esta publicación se comunican las características basales de 111 pacientes con hipertensión arterial pulmonar (LES-HAP), en un estudio de corte transversal (OCEBM: 2b) y se analizan los factores de riesgo para su desarrollo. Como comparación se utilizó un grupo de pacientes

con LES, en una proporción de 4/1 por cada caso, que no habían presentado HAP (LES-noHAP), atendidos en el centro durante el mismo periodo. El diagnóstico de la HAP se confirmó mediante CCD. La edad media de los pacientes LES-HAP fue de 34.6±8.6 años y el promedio de duración de la enfermedad de 7.0±6.3 años. La presión arterial pulmonar media (PAPm) fue de 46.4±11.4 mmHg, el índice cardíaco (IC) de 2.7±0.8 L/

minxm2, y las resistencias vasculares pulmonares (RVP) de  $10.5 \pm 4.8$  unidades Wood (UW). El 46% de los pacientes estaban en clase funcional de la OMS (CF) I-II. Todos los pacientes fueron tratados con inmunosupresores y 65% recibieron también tratamiento vasodilatador pulmonar. Al comparar los pacientes LES-HAP, con los controles LES-noHAP, en el análisis multivariante de regresión logística, se confirmó que el derrame pericárdico (OR = 21.290,  $p < 0.001$ ) y la presencia anticuerpos anti-RNP (OR = 12.399,  $p < 0.001$ ) eran factores independientes de riesgo para el desarrollo de HAP. Además, se detectaron otros factores de riesgo: tiempo de duración del LES (OR = 1.118,  $p = 0.007$ ), presencia de enfermedad intersticial pulmonar (OR = 17.027,  $p < 0.001$ ), ausencia de rash cutáneo agudo (OR = 3.258,  $p = 0.019$ ), presencia de anticuerpos anti-SSA (OR = 4.836,  $p = 0.004$ ), puntuación SLE-DAI  $\leq 9$  (OR = 26.426,  $p < 0.001$ ), VSG  $\leq 20$  mm/h (OR = 12.068,  $p < 0.001$ ), and ácido úrico en sangre  $> 357$  mmol/L (OR = 9.666,  $p < 0.001$ ).

### Comentarios

Los autores concluyen de su estudio que la edad de comienzo de la HAP en el LES es algo más precoz que la que se describe en las series de países occidentales y esta complicación se produce pasados 5 años de inicio del LES, siendo diagnosticada algo más precozmente que en otras series, tras su inclusión en una cohorte de seguimiento y en situación de menor gravedad del LES. Los indicadores hemodinámicos del CCD, la CF y el test de marcha de 6 minutos, muestran menos gravedad de la HAP en el LES que en series de países occidentales y que la HAP asociada a esclerosis sistémica en población china. Por otra parte, todos los pacientes LES-HAP reciben tratamiento inmunosupresor y mayoritariamente con vasodilatadores pulmonares. Por último, se han detectado diferentes factores de riesgo para el desarrollo de HAP en el LES. Los puntos débiles del estudio derivan de su naturaleza retrospectiva, compensados en parte por la procedencia de un único centro, aunque durante

un periodo de 8 años, pueden darse cambios en el manejo de los pacientes, al menos en lo que se refiere a la realización del CCD y otras pruebas diagnósticas para la valoración de la HAP. Aunque en este periodo se han incorporado nuevos vasodilatadores pulmonares para el tratamiento de la HAP, el estudio no pretendía valorar el curso clínico de la HAP en el LES, por lo que esta circunstancia no debería suponer ningún sesgo en su interpretación.

### TRATAMIENTO DEL MODELO MURINO MRL-lpr/lpr DE LUPUS CON METILPREDNISOLONA PEGILADA EN NANOPARTÍCULAS LIPSOMALES

Moallem E, Koren E, Ulmansky R, et al. Lupus 2016 [Epub ahead of print].

En este estudio experimental, llevado a cabo con el modelo murino de lupus eritematoso sistémico (LES), MRL-lpr/lpr, se evaluó la eficacia y seguridad de la administración de inyecciones subcutáneas semanales de una solución de dextrosa al 10% que contenía hemisuccinato de metilprednisonona (HMP), como nano-fármaco en formulación liposomal pegilada (HMP-NLP), comparándolo con dosis similares de HMP libre (HMP-L), inyectadas diariamente. Un tercer grupo de ratones recibieron inyecciones semanales de nanoliposomas vacíos (NLPV) y un cuarto grupo solución de dextrosa al 10% (DXT). Se hizo un seguimiento de 24 semanas. Los resultados del tratamiento con HMP-LP fueron superiores a los obtenidos con HMP-L, NLPV y con DXT, observándose disminución de los niveles de anticuerpos anti-DNA de doble cadena, menor proliferación de tejido linfoide, esplénico y ganglionar, menor lesión patológica renal (ISN/RPS 2003; Kidney Inter 2004;65:521) y prolongación de la supervivencia de los ratones tratados.

### Comentarios

Los glucocorticoides (GC) son la base del tratamiento de las formas moderadas o graves del LES. Son efica-

ces, pero no seguros, tienen muchos efectos adversos, sobre todo a altas dosis o cuando se utilizan durante periodos prolongados. Por ello, los clínicos buscamos ahorrar GC a los pacientes, como idea general, y proteger, en particular, los tejidos no implicados en el proceso inflamatorio. La nanotecnología tiene aplicaciones en pruebas diagnósticas y en la administración de fármacos. La nanotecnología farmacéutica permite aplicar fármacos de diferentes pesos moleculares y composiciones, incluidos genes, de forma localizada o dirigida hacia un órgano concreto. La farmacocinética de este compuesto de nanoliposomas pegilados es parecida a la de una infusión intravenosa continua. Por otra parte, el fármaco se libera lenta y preferentemente en el órgano inflamado, en relación con una mayor permeabilidad vascular, y se metaboliza también lentamente al quedar ligado al polietilenglicol. Por su parte, los autores de este trabajo tienen experiencia en el desarrollo de nanofármacos compuestos de liposomas pegilados, cargados con HMP, que como se indica, tienen la característica de acumularse en los tejidos inflamados, como articulaciones de modelos de artritis por adyuvante en ratas y el cerebro de ratones con encefalitis autoinmune experimental, en los que el tratamiento se ha mostrado eficaz. El futuro es prometedor, dado que el índice terapéutico de esta forma de administración de los GC se ve muy mejorado, y la tecnología ya está disponible, por lo que el paso a la experimentación en humanos debería estar próximo.

### LO QUE TENEMOS QUE SABER SOBRE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y SU VACUNACIÓN EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Grein IH, Groot N, Lacerda MI, et al. Pediatr Rheumatol Online J 2016;14:12.

El objetivo de esta revisión literaria (OCEBM nivel 5) fue proporcionar una visión general sobre el riesgo que tienen las pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) de contraer una infección oncogénica por el virus del

papiloma humano (VPH), así como describir la relevancia de la vacunación frente al VPH en estos grupos de pacientes. En la población general la infección por el VPH es muy prevalente en el género femenino en todo el mundo y, dependiendo del subtipo, se relaciona con el desarrollo de lesiones cervicales premalignas, cáncer de cuello de cérvix y patología benigna, tal como las verrugas anogenitales. El LES afecta sobre todo a mujeres en el periodo fértil de su vida, en el que es más frecuente la infección por VPH, de forma que las mujeres con LES presentan incluso mayor riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con VPH, quizá en relación con las dificultades que su sistema inmune puede tener para eliminar el virus del organismo. El resultado es la persistencia del VPH en el cuello de las mujeres con LES con

más frecuencia que en las mujeres sanas de la población general, lo que puede suponer una mayor prevalencia de displasia cervical (no está claro si la terapia inmunosupresora puede colaborar en este fenómeno), aunque no de cáncer de cuello. La vacunación en estas pacientes con vacunas no vivas, compuestas de subunidades proteicas del VPH, como sucede en la población general, es segura y efectiva. No supone un riesgo de brote de actividad del LES y confiere inmunidad protectora apreciable, aunque puede que algo menor que en la población general.

### Comentarios

En un reciente número de Cuadernos de Autoinmunidad (2015; Año 8, nº2) se actualizaron las necesidades de vacunación de los pacientes con enfermedades autoinmunes.

Aunque esta revisión no reúne las condiciones de una revisión sistemática (JAMA 1994;272:1367), aporta información sobre la frecuencia de infección por VPH, que es importante, y la eficacia de la vacunación en pacientes con LES, que, al igual que en la población general y en pacientes con otras enfermedades autoinmunes, parece ser protectora y segura. En este sentido, sería recomendable llevar a cabo el cribaje de las pacientes con LES mediante citología (Papanicolaou y DNA-VPH) (Med Clin North Am 2015;99:469), con intervalos de tiempo menores que en la población general, y valorar la posibilidad de su vacunación complementaria frente a los genotipos de alto riesgo, con vistas a prevenir el desarrollo de los procesos neoplásicos que se asocian con el VPH.

# SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.  
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

## LA PRESENCIA DE ANTI-COAGULANTE LÚPICO Y COMPLEMENTO BAJO EN EL PRIMER TRIMESTRE SON PREDICTORES DE ABORTO EN EL PRIMER TRIMESTRE

Mankee A, Petri M, Magder LS. *Lupus Sci Med.* 2015 Dec 9;2(1):e000095. doi: 10.1136/lupus-2015-000095. eCollection 2015.

Existen múltiples factores predictivos de abortos y pérdidas fetales durante el embarazo en pacientes con LES, como son proteinuria, síndrome antifosfolípido (SAF), trombocitopenia, hipertensión arterial,

positividad de anti-dsDNA o hipocomplementemia.

Este estudio incluyó pacientes con LES de la Hopkins Lupus Cohort, en concreto 202 embarazos de 175 mujeres tras excluir embarazos gemelares y aquellos otros en los que no se obtuvo muestra para anticoagulante lúpico (AL, prueba de Russell diluida) en el primer trimestre. Se analizó el porcentaje de mujeres que habían tenido pérdidas fetales en grupos definidos por factores potenciales de riesgo.

La edad en el momento del embarazo fue de 20-40 años en el 94% de los casos; el 55% eran cau-

casianas y 34% afroamericanas. Se observaron 22 abortos/pérdidas fetales (de 202, 11%), de los que 12 (55%) ocurrieron en el primer trimestre. Las variables asociadas a las pérdidas durante el embarazo que tuvieron significación estadística fueron la positividad del AL en el primer trimestre (no la historia previa de positividad), la valoración del estado general mediante una escala visual > 2 (0-3) y la hipocomplementemia; no lo fueron la positividad de los anti-dsDNA, la historia previa de abortos o de síndrome antifosfolípido ni la dosis de prednisona que tomaban, aunque el porcentaje de

pacientes que seguían dosis superiores a 10 mg/día fue superior en el grupo de las que tuvieron pérdidas fetales.

### Comentarios

El interés de este trabajo reside en la sencillez de la valoración del riesgo durante el embarazo en las pacientes lúpicas, donde la medición del AL y de los niveles de complemento y una valoración global subjetiva parecen suficientes como variables predictivas de mal pronóstico. Estos hallazgos son concordantes con los observados en el estudio Promise -Predictors of pRegnancy Outcome: bioMarkers In antiphospholipid antibody Syndrome and Systemic lupus Erythematosus- (Yelnik CM, Laskin CA, Porter TF et al. Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL-positive patients: validation of PROMISSE study results. *Lupus Science & Medicine* 2016;3:e000131. doi:10.1136/lupus-2015-000131 1).

Además, los autores proponen que en las embarazadas con LES que positivizan el AL en el primer trimestre podría considerarse un tratamiento profiláctico análogo al realizado en las pacientes con SAF. Por último, el control de la actividad lúpica se consideró esencial para el éxito del embarazo en estas pacientes.

### NUEVOS ANTICOAGULANTES EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Sciascia S, Lopez-Pedraza C, Cecchi I, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Feb 3. pii: kev445. [Epub ahead of print]

El tratamiento antitrombótico actual de los pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) está basado en la administración prolongada de anticoagulantes antivitaminas K (AVK), acenocumarol o warfarina, que han sido durante décadas los únicos anticoagulantes orales disponibles. Los nuevos anticoagulantes (NACO) no vitamina K-dependientes incluyen un inhibidor directo de trombina

(dabigatrán) e inhibidores directos del Factor Xa (rivaroxabán, apixabán and edoxabán). Estos fármacos tienen escasas interacciones con alcohol, alimentos y otros fármacos, lo que les lleva a mantener una anticoagulación más estable; no precisan controles sanguíneos para su dosificación y de algunos de ellos se dispone en la actualidad de agente reversor (idarucizumab en el caso de dabigatrán).

En esta revisión se evaluó la evidencia del uso de NACO en el SAF, que se indicaron por recurrencia trombotica, sangrado o inestabilidad del INR con AVK. Se describen tres artículos de casos aislados y seis series de casos; el NACO elegido fue rivaroxabán en seis estudios y dabigatrán en tres. El que incluyó mayor número de pacientes fue el de Sciascia et al (*Blood Coagul Fibrinolysis* 2015;26-476-7), con 35 pacientes, de edad media de 47 años, tratados con rivaroxabán, todos con enfermedad tromboembólica venosa, resultando en ausencia de recurrencia trombotica en un seguimiento medio de 10 meses (6-24 meses), teniendo como única complicación menorragia en dos casos.

Tomados los resultados de estos estudios en su conjunto, los autores concluyen que existe suficiente evidencia para indicar el tratamiento con un NACO como profilaxis secundaria en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa que requieren un INR entre 2 y 3, mientras que en aquellos con trombosis arterial previa o que requieren un INR > 3 la anticoagulación con estos nuevos fármacos sigue siendo objeto de debate. En la revisión se analizan otros aspectos de los NACO, como son la interpretación de la determinación del anticoagulante lúpico en pacientes que los toman, o el metabolismo de estos fármacos, sus interacciones y los efectos adversos.

### Comentarios

El artículo trata de avanzar en las posibles indicaciones de los nuevos anticoagulantes en pacientes con SAF. Aunque las conclusiones se basan en los resultados obtenidos de la descripción de casos aislados

y de series de casos, sus autores sugieren o creen prometedor el uso de estos nuevos anticoagulantes para la trombotoprolifaxis secundaria de pacientes que han presentado enfermedad tromboembólica venosa. Es opinión del comentarista que cuando se piensa en el cambio de un AVK a un NACO probablemente pueda ser también un momento adecuado para plantear si está indicada la anticoagulación indefinida, en particular si se trata de pacientes con SAF y perfil serológico de bajo riesgo con enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) que desarrollaron el evento trombotico en presencia de una situación predisponente identificable y que ya no está presente, y también en aquellos con negatividad persistente de los anticuerpos antifosfolípidos. Por otro lado, aunque la retrombosis en los pacientes con SAF suele ocurrir en el mismo territorio vascular, hay pacientes que presentan trombosis venosa y arterial, por lo que los pacientes con ETEV en quienes indicamos un NACO no quedarían teóricamente protegidos completamente del desarrollo de una trombosis en el territorio arterial.

### ADAMS13 Y RIESGO DE TROMBOSIS EN PACIENTES CON ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO

Lee SJ, Kim JE, Han KS, et al. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016 Jan 11. [Epub ahead of print] PMID: 26757014

La proteína ADAMTS13 (disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13) es una metaloproteasa implicada en la regulación del tamaño del Factor Von Willebrand (FvW). En la púrpura trombotica trombocitopénica (PTT), la inhibición de la ADAMTS13 por anticuerpos se acompaña de una alteración en la escisión del FvW, lo que conlleva la formación de trombos intravasculares ricos en plaquetas con el subsiguiente daño tisular. Estudios previos han puesto de manifiesto la coexistencia de PTT y síndrome antifosfolípido (SAF), por lo que los autores de este

trabajo parten de la hipótesis de que los autoanticuerpos anti-ADAMTS13 podrían estar relacionados con la fisiopatología del SAF.

Por todo ello, en este estudio se investigó el significado clínico de la actividad de ADAMTS13 y de los anti-ADAMTS13 en pacientes con anticuerpos antifosfolípido (AAF) en 216 portadores de anticoagulante lúpico y/o de anticuerpos anticardiolipina.

Entre los resultados, se observó disminución de la actividad de ADAMTS13 en un 40.3% (87/216) de los pacientes. Aunque el 33.8% (73/216) tenían anticuerpos anti-ADAMTS13, 41/73 tenían una actividad ADAMTS13 normal. La disminución de la actividad ADAMTS13 fue un factor de riesgo significativo de eventos trom-

bóticos. La presencia de anticuerpos frente a ADAMTS13 no mostró asociación con los niveles de actividad de la ADAMTS13. Estos hallazgos sugieren que una actividad reducida de ADAMTS13 es un factor de riesgo trombótico en pacientes con AAF, con independencia de la presencia de anticuerpos anti-ADAMTS13.

### Comentarios

Este estudio se encuadra en aquellos trabajos que tratan de buscar nuevos mecanismos patogénicos de la diátesis trombótica de los pacientes con SAF. En el mismo sentido, recientemente se ha publicado un estudio sobre los perfiles de ADAMTS13 y del FvW en SAF y en diversas conectivopatías (Habe K, Wada H, Matsumo-

to T et al. Plasma ADAMTS13, von Willebrand Factor (VWF), and VWF Propeptide Profiles in Patients With Connective Tissue Diseases and Antiphospholipid Syndrome. Clin Appl Thromb Hemost. 2016 Jan 11. pii: 1076029615625832. [Epub ahead of print]). Queda, sin embargo, por establecer la relación entre la actividad antifosfolípido del suero de los pacientes con SAF y la disminución de los niveles de la metaloproteasa. Por último, en caso de que nuevos estudios demuestren esta vía patogénica, ello podría ofrecer una base más sólida para la utilización de la plasmáferesis, un tratamiento bien establecido en la púrpura trombótica trombocitopénica e indicado en pacientes con SAF catastrófico o refractario.

# ESCLERODERMIA



Norberto Ortego Centeno  
Raquel Ríos Fernández

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

## ECO DE ESFUERZO TRÁS EL T6MM, ORA VARIANTE PARA DETECTAR DE FORMA PRECOZ LA HAP EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

Kusunose K, Yamada H, Hotchi J, et al. J Am Coll Cardiol. 2015 Jul 28;66(4):376-84

La hipertensión pulmonar (HP) es una importante causa de mortalidad en los enfermos de esclerodermia (ES), cada vez hay más evidencias de que su diagnóstico y tratamiento precoz puede mejorar su pronóstico. Desde hace tiempo se viene utilizando la ecocardiografía de esfuerzo como herramienta para este propósito. En este trabajo los autores introducen algunas modificaciones en la herramienta, con

ánimo de mejorarla y, además, hacen un estudio de seguimiento.

Los investigadores estudiaron pacientes con diferentes conectivopatías (ES 70%; LES 20% y EMTC 10%). Los reclutaron de forma consecutiva, incluyendo todos aquellos que fueron evaluados para descartar la presencia de HP y tenían una PAPm <25 mmHg en reposo (medida mediante ecocardiografía). Se excluyeron pacientes con valvulopatías moderadas/graves, fibrilación o flutter auricular, FEVI <50 %, shunt importante, intersticio que condicionara una CVF <70% o patología coronaria. Tras eliminar a los pacientes en los que no se pudo medir la PAP y aquellos que iniciaron un tratamiento específico tras la realización de la primera prueba, se incluyeron 78 pacientes. A todos ellos se les realizó una ecocardiografía

antes y después de hacer un T6MM que se repitió con carácter anual durante 5 años. Se midieron varios parámetros, entre ellos la velocidad diastólica precoz anular tricuspídea (ET), la PAP sistólica (PAPs) y la PAP media (PAPm; 0,6 x PAPs + 2). El gasto cardiaco (Q) se midió mediante cardiometría eléctrica. Se calculó la relación PAPm/Q antes y después del T6MM y el cociente ( $\Delta$ PAPm/ $\Delta$ Q). Se practicó cateterismo cuando el paciente refería síntomas y la PAPm  $\geq$ 25 mmHg en reposo.

Durante un seguimiento de 32 meses (15-62 meses), 18 de 78 pacientes se sometieron a cateterismo, de los cuales 16, hicieron una HAP. Mediante un análisis de curvas ROC un cociente  $\Delta$ PAPm/ $\Delta$ Q >3,3 mmHg/l/min fue el mejor predictor del desarrollo de HP.

## Comentarios

Como decíamos la HP es una complicación prevalente y grave de la ES. A pesar de que es un evento “esperable”, en general siempre que aparece nos pilla desprevenidos y diagnosticamos a los enfermos en una clase funcional avanzada, cuando las opciones terapéuticas son menos. El intento de hacer un diagnóstico precoz ha llevado al desarrollo de diferentes algoritmos que, más allá de tranquilizar nuestras conciencias, no consiguen su objetivo. La ecocardiografía de esfuerzo es una herramienta muy atractiva y relativamente sencilla que viene siendo utilizada en los últimos años. En condiciones normales, ante cualquier ejercicio, aumenta el Q y, para evitar un incremento de la presión, se produce una vasodilatación y reclutamiento de vasos pulmonares; por ello, el incremento de la PAP será mínimo y la resistencia vascular pulmonar (RVP) caerá. Sin embargo, en pacientes con una reserva pulmonar “dañada”, como puedan ser los pacientes con ES que están desarrollando una HAP, cualquier pequeño incremento de Q se acompañará de un incremento grande de la PAP. El problema es que el incremento de la PAP se puede producir, además de por el deterioro subclínico del territorio vascular pulmonar, por alteraciones del corazón izquierdo o la presencia de un intersticio significativo, situaciones muy frecuentes, por otra parte, en los pacientes con ES. La ventaja por tanto de la medición conjunta de PAPm y Q es que permite eliminar otras causas de  $\Delta$  de la PAP.

Un punto fuerte adicional de este estudio es que se hizo un seguimiento y que la presencia de HAP se confirmó mediante cateterismo.

Algunas de las limitaciones son que los datos proceden de un solo Centro y habrá que confirmarlos en otros. Se incluyeron pacientes con diferentes conectivopatías, aunque la mayoría con ES, y el mecanismo de HP no es el mismo en todas ellas. El porcentaje de pacientes que desarrollan HAP se nos antoja muy elevado. La PAP y el Q que se incrementan con el ejercicio, decrecen rápidamente al cesarlo, de tal manera que, si se tarda en realizar la ecocardiografía,

podemos clasificar mal a los pacientes. No se realizó cateterismo a todos los pacientes por lo que no se puede calcular sensibilidad y especificidad de la prueba. Sus resultados no son extrapolables a los pacientes que tienen un descenso de la CVF significativo.

A pesar de todas las limitaciones el estudio parece muy interesante y merece que sus hallazgos de confirmen en poblaciones más extensas.

## A VUELTAS CON EJERCICIO EN EL DIAGNOSTICO PRECOZ DE LA AFECTACIÓN PULMONAR EN LA ESCLERODÉRMICA. EN ESTE CASO EL INTERSTICIO

Delfino Legnani MD, Maurizio Rizzi MD, Piercarlo Sarzi-Puttini MD, et al. IMAJ. Vol 17. December 2015

La afectación pulmonar de la esclerodermia se acompaña de disnea, intolerancia al ejercicio y fatiga que en general, cuando el enfermo nos lo cuenta en la consulta, ya se debe a una afectación avanzada en la que los tratamientos disponibles son poco útiles, cuando no inútiles en absoluto. El estudio del conjunto cardiopulmonar durante el ejercicio cada vez tiene más indicaciones, pues es una situación en la que se pone a prueba su buen funcionamiento. En este mismo número hemos comentado la utilidad del ejercicio en la detección precoz de la hipertensión arterial pulmonar y este comentario lo dedicamos a un artículo en el que se evalúa la utilidad del ejercicio para detectar la afectación intersticial precoz.

Los autores estudian 20 pacientes con una variante limitada de esclerodermia, la que con menos frecuencia se asocia a afectación intersticial y los comparan con 20 controles sanos. A todos los pacientes se les realizó pletismografía, DLCO mediante la técnica de respiración única y evaluación del flujo pulmonar (Qc) mediante la técnica de “rebreathing” en situación basal y tras el esfuerzo

realizado con una bicicleta ergométrica, haciendo mediciones al 25% y 50% de la máxima carga predicha.

La idea es que, en condiciones normales, durante el ejercicio aumenta la DLCO debido al aumento del lecho vascular por incremento del flujo pulmonar, la superficie de intercambio y del volumen pulmonar, todo ello como adaptación al estrés físico. En sujetos normales, el incremento de la DLCO puede ser más de dos veces el incremento del Qc durante la carga máxima. El incremento del volumen capilar durante la expansión pulmonar es parabólica: alcanza un máximo en el 60% del volumen alveolar, pero desciende entre el 60% y el 100%, probablemente porque el pulmón expandido comprime los capilares pulmonares. La relación entre DLCO/Qc se usa habitualmente como un índice de la eficiencia del intercambio gaseoso.

En situación basal los grupos no difirieron en los estudios de función pulmonar. Con el ejercicio los controles mostraron un incremento de la DLCO, KCO (DLCO/VA) y DLCO/Qc, al 25% y 50% de la carga máxima, sin apreciar incremento de la Qc. Los pacientes con ESI se dividieron en dos grupos: a) el de los respondedores, en los que se apreció un incremento de DLCO al 25% y 50% de la carga máxima, de al menos el 5% y 10% respectivamente, y b) los no respondedores. Los no respondedores tuvieron un mayor índice de Rodnan y una menor DLCO, KCO y DLCO/Qc basales que los respondedores.

Los autores concluyen el esfuerzo moderado puede identificar un daño precoz de la barrer alveolocapilar.

## Comentarios

El artículo tiene muchas limitaciones, entre ellas una n muy pequeña, ausencia de seguimiento, no medición de PAPs o la valoración de la variante limitada (la que con menos frecuencia se asocia a enfermedad intersticial), pero me ha parecido interesante porque se asoma de nuevo a la utilidad del ejercicio para detectar, de un modo precoz, las alteraciones cardiopulmonares de la esclerodermia. Sería interesante hacer un estudio con mayor número de

pacientes y un seguimiento de varios años, para ver si los enfermos sin respuesta desarrollan mayor afectación pulmonar en realidad.

## ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA EN LA ESCLERODERMIA, UN PROBLEMA FRECUENTE QUE NO SE DETECTA CON LOS ÍNDICES DE RIESGO CARDIOVASCULAR AL USO

Gulsen Ozen, Nevsun Inanc, Ali U Unal, et al. *Arthritis Care & Research*. DOI 10.1002/acr.22852

La enfermedad cardiovascular ha mostrado ser un problema frecuente en pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide (AR) o el lupus, no estando claro si también lo es en la esclerodermia (ES). En este trabajo los autores estudian la prevalencia de arteriosclerosis subclínica en pacientes con ES y la comparan con la observada en un grupo de pacientes con AR y otro de controles sanos, medida mediante ecocardiografía carotídea. Estudian un total de 110 pacientes con ES (47ESd/63ESI), otros tantos con AR y 51 controles sanos. La presencia de arteriosclerosis subclínica la valoran mediante ecografía carotídea, considerando la presencia de arteriosclerosis subclínica si encontraban un índice íntima-media  $>0,9$  mm o la presencia de placas carotídeas. De forma adicional se calcularon tres índices de riesgo cardiovascular: el SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), el QRisk Ily el ASCVD (American College of Cardiology and American Heart Association CV risk índice).

La prevalencia de arteriosclerosis subclínica se observó en el 19,1% de los pacientes con ES, el 21,8% de los pacientes con AR y el 5,9% de los controles sanos. La arteriosclerosis subclínica, en los pacientes con ES se asoció con la edad (OR=1,07,  $p=0,013$ ), la VSG (OR=3,4,  $p=0,045$ ) y la presencia de hipertensión arterial pulmonar (OR=4,27;  $p=0,012$ ). Los índices de riesgo cardiovascular

identificaron la presencia de arteriosclerosis subclínica en el 0 (SCORE), 14,2% (QRisk) y 28,6% (ASCVD), de los casos.

Los autores no saben cuál es la explicación para esta mayor prevalencia de arteriosclerosis subclínica en los pacientes con ES. Los factores de riesgo CV clásicos no parecen ser los responsables exclusivos ni principales. Los autores piensan que la disfunción endotelial de la ES puede ser un equivalente de la inflamación de la AR, aunque también es cierto que en este estudio se encontró una rela-

ción entre la VSG y la arteriosclerosis subclínica. La asociación HAP y arteriosclerosis subclínica podría apoyar el papel de la disfunción endotelial.

### Comentarios

La mayor prevalencia de arteriosclerosis subclínica implica que también en estos pacientes tenemos que estar atentos a este problema. Los índices de riesgo clásicos no parecen funcionar, de tal manera que habrá que desarrollar alguno específico. En todo caso, hacer un control de los factores clásicos parece fundamental.

# VASCULITIS



José Luis Callejas Rubio  
Manuela Moreno Higuera

Unidad de Enfermedades Autoinmunes  
Sistémicas. Hospital San Cecilio. Granada

## VACUNA DE LA GRIPE A LAS VASCULITIS ANCA: SÍ O SÍ.

Jeffs LS, Peh CA, Jose MD, et al. *Nephrology* 2015;20(5):343-51. doi: 10.1111/nep.12416

Se trata de un estudio prospectivo cuyo objetivo principal es evaluar la eficacia de la vacuna de la gripe (VG) en pacientes con vasculitis asociada a ANCA (VAA). Para ello se utilizaron las directrices serológicas del Comité de Especialidades Médicas en las que cada uno de los antígenos de la VG debía cumplir al menos uno de los siguientes criterios: tasa de seroprotección  $>70\%$ , tasa de seroconversión  $>40\%$  y factor de seroconversión  $>2,5$ . Como objetivos secundarios se estudian la seguridad de la VG midiendo por un lado los niveles de ANCA y la actividad de la enfermedad, y por otro, los niveles de autoanticuerpos en pacientes sanos pre y post VG.

Se administró una dosis única vía subcutánea profunda de VG trivalente con antígenos de los siguientes tipos: A/New Caledonia/20/99

(H1N1), A/Wisconsin/67/2005 (H3N2), B/Malaysia/2506/2004 (Fluvax, CSL, Parkville, Australia). Se obtuvieron muestras de sangre en los días 0, 7, 28 y a los 6 meses para la determinación de anticuerpos frente a antígenos de la gripe mediante test de inhibición de la hemaglutinación. A los pacientes con VAA se determinó la actividad mediante BVAS a los 0, 7, 28 días y a los 6 meses. Se midieron también anticuerpos anticitrulínicos, anti DNA y factor reumatoide.

Se incluyeron un total de 31 pacientes con VAA en remisión (24 recibieron la VG y 7 no) y 67 sujetos sanos (53 recibieron la VG y 14 no). Se definió la remisión como un BVAS  $<2$  en los 3 últimos meses. Se excluyeron pacientes en hemodiálisis, trasplantados y con contraindicación para la VG. En los pacientes con VAA no hubo diferencias significativas respecto al número ni tipo de inmunosupresores (IS) utilizados para mantener la remisión, recibiendo en ambos grupos un tratamiento IS en al menos el 29% de los casos.

Comparados con los pacientes que no recibieron la VG, los vacunados alcanzaron respuesta efectiva en los 3 antígenos de la VG usados. Los títulos de anticuerpos fueron significativamente mayores entre los pacientes que nunca habían sido vacunados previamente para la VG. En el análisis post hoc los pacientes que no recibían IS tuvieron títulos significativamente mayores de anticuerpos frente al antígeno B. No hubo diferencias significativas en el título de los ANCA en los pacientes vacunados. No hubo cambios significativos en la actividad de la vasculitis en los pacientes vacunados frente a los no vacunados. Entre los individuos sanos, no se observó ningún cambio significativo en el título de anticuerpos medidos salvo en uno que en el día 28 positivizó ANCA con patrón perinuclear y especificidad frente a mieloperoxidasa a un título muy bajo (7 UI/mL; valor normal <5 UI/mL), no acompañado de ninguna manifestación de la vasculitis y que se negativizó en el control a los 6 meses.

Los autores concluyen que la administración de la VG a pacientes con VAA en remisión es segura y eficaz

### Comentarios

Aunque el tamaño muestral es pequeño y no se pueden hacer diferencias entre la respuestas obtenidas dependiendo del tratamiento IS empleado, pensamos que los resultados son interesantes desde el punto de vista clínico de la práctica diaria, ya que nos ofrecen seguridad a la hora de aconsejar la vacunación a nuestros pacientes.

## RITUXIMAB EN LA VASCULITIS CRIOGLOBULINÉMICA: MENOS DOSIS, MENOS COSTE, IGUAL EFICACIA

Visentini M, Tinelli C, Colantuono S, et al. *Autoimmun Rev.* 2015;14(10):889-96. doi: 0.1016/j.autrev.2015.05.013. Epub 2015 May 29.

El objetivo de este estudio fue evaluar si el tratamiento con dosis bajas de rituximab (RTX) en forma de dos dosis de 250 mg/m<sup>2</sup>/semanales es

igual de efectivo que la pauta clásica empleada de 4 dosis de 375mg/m<sup>2</sup>/semanales en pacientes con vasculitis por crioglobulinemia mixta (CM) asociada al virus de la hepatitis C (VHC). Para ello se realizó un ensayo clínico en fase 2 que incluyó un total de 52 pacientes con CM asociada al VHC intolerantes o no respondedores al tratamiento antiviral con interferón y ribavirina. Los objetivos del estudio fueron valorar la respuesta mediante la escala de actividad de Birmingham (BVAS) a los 3, 6 y 12 meses, la frecuencia de recidivas, el tiempo hasta la recidiva y los efectos adversos. Se definió respuesta completa (RC) como un BVAS de 0 y respuesta parcial (RP) un BVAS <50% del basal. Se definió como una RC de laboratorio la desaparición de las crioglobulinas y como RP de laboratorio un descenso del criocrito a <50% del basal. Se definió recidiva clínica como cualquier incremento en BVAS después de haber alcanzado la respuesta y recidiva de laboratorio cualquier incremento del criocrito después de su desaparición o de su reducción significativa. Se compararon los resultados con los publicados entre 291 pacientes revisados de la literatura.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes incluidos en el ensayo asociadas a la vasculitis fueron: púrpura (87%), úlceras cutáneas (27%), neuropatía (90%), nefropatía (42%) y afectación articular (75%). Globalmente el 85% alcanzaron una respuesta clínica al mes (1-4 meses); el 41% de los respondedores presentaron una recidiva durante el seguimiento a 1 año (4-12 meses), siendo en el 24% de los casos antes de los 6 meses. Desde el punto de vista del laboratorio se alcanzó la respuesta en el 54% de los pacientes con una RC el 44%; de los 8 pacientes que presentaron recidiva de laboratorio sólo 5 presentaron recidiva clínica.

Cuando se compararon estos resultados con los revisados de la literatura con altas dosis de RTX se observó que:

- 1) La respuesta acumulada (RC y RP) a los 3 meses fue del 81% frente al 86%.
- 2) Las recidivas y tiempo a la reci-

diva fue del 41% y 6 meses respectivamente frente a 32% y 7 meses. 3) Los efectos adversos fueron del 11,5% frente al 19,9%.

Ninguno de los resultados mostró diferencias estadísticamente significativas.

Los autores concluyen que dos dosis de RTX semanales de 250 mg/m<sup>2</sup> son tan efectivas como dosis altas para tratar la vasculitis por CM asociada a VHC, y que éste régimen puede mejorar el perfil coste-beneficio del tratamiento de la CM.

### Comentarios

Al igual que en otras enfermedades autoinmunes sistémicas, parece que las dosis bajas de RTX son tan eficaces como las dosis altas en pacientes con CM. Buenas noticias para médicos, farmacéuticos y gerentes.

## PROCALCITONINA PARA DISCRIMINAR ENTRE ACTIVIDAD E INFECCIÓN EN VASCULITIS ASOCIADA A ANCA

Herrmann K, Schinke S, Csernok E, et al. *Open Rheumatol J.* 2015;9:71-6.

La procalcitonina (PCT) es un marcador específico de infección grave (bacteriana y fúngica) y sepsis (>0,5 ng/ml), indetectable en individuos sanos (<0,05 ng/ml). Sin embargo, niveles elevados se han objetivado en enfermedades autoinmunes activas sin infección. Este trabajo evalúa el papel diagnóstico de la PCT en vasculitis asociada a ANCA (VAA) para diferenciar infección, actividad o hipersensibilidad por fármacos (azatioprina-AZA). Se estudiaron 53 pacientes con VAA demostrada histológicamente (48 granulomatosis con poliangeítis, 4 poliangeítis microscópica y 1 granulomatosis eosinofílica con poliangeítis), y proteína C reactiva (PCR) elevada (7,7 ± 6,9 mg/dl; normal <0,5 mg/dl). En los pacientes estudiados se realizaron los procedimientos diagnósticos habituales para evaluar la actividad de la enfermedad y la infección. La PCT se determinó mediante un método de alta sensibilidad ("Thermo Scientific

BRAHMS PCT sensitive KRYPTOR"; corte  $>0,06$  ng/ml). El nivel medio de PCT fue  $0,34 \pm 1,02$  ng/ml y estaba elevada en 24/53 pacientes ( $0,71 \pm 1,44$  ng/ml):

- 10 pacientes tenían infección documentada con elevación de PCR ( $11,2 \pm 10,2$  mg/dl) y PCT ( $1,06 \pm 2,07$  mg/dl): 8 localizadas y 2 sistémicas.

- 43 pacientes no tenían evidencia de infección: 7 se diagnosticaron de reacción medicamentosa por AZA con PCT elevada ( $0,76 \pm 1,01$  ng/ml) y 36 de VAA activa con PCT normal o ligeramente elevada ( $0,06 \pm 0,06$  ng/ml).

- 11/36 pacientes con VAA activa (incluidas manifestaciones graves): PCT fue ligeramente superior a los niveles de corte del método ( $0,12 \pm 0,09$  ng/ml), pero no al límite definido para infección. No se puede descartar de forma absoluta que elevaciones marcadas puedan ocurrir en algunos pacientes con actividad importante, pero no es lo más probable. Hacen hincapié en prestar atención a la elevación de PCR/PCT en pacientes que toman AZA.

- 13/36 pacientes con VAA activa: PCT en el periodo de remisión fue  $<0,06$  ng/ml. Durante la actividad 5/13 tuvieron PCT  $>0,06$  ng/ml y 8  $<0,06$  ng/ml.

- 16/24 pacientes con PCT elevada tenían niveles entre 0,06-0,5 ng/ml: 2 fueron infecciones locales, 3 reacción por AZA y 11 actividad de enfermedad. En estos casos discriminar la etiología es complicado ya que la PCT puede estar influida por el tratamiento inmunosupresor (en este estudio sólo puede concluirse que los corticoides no lo hicieron) o por la inmunodepresión per sé, que mermaría la respuesta de fase aguda, y explicaría falsos negativos en infecciones leves.

Los niveles más altos de PCT se observaron en la infección (n=4) y reacción por AZA (n=4). Para discriminar entre infección y actividad la PCT fue más útil que la PCR con el mejor punto de corte en 0,1 ng/ml (60% sensibilidad, 92% especificidad). Los niveles de PCT  $>0,5$  ng/ml indican infección. Los autores concluyen que

su método para la determinación de PCT realiza una mejor discriminación entre infección y actividad respecto a métodos semicuantitativos utilizados en otros estudios.

### Comentarios

Diferenciar entre infección bacteriana y actividad de la enfermedad es crucial en pacientes con enfermedades autoinmunes. Ni la clínica ni la PCR o el recuento leucocitario son útiles para su distinción. Además, los autores dan un toque de atención sobre la posibilidad de una hipersensibilidad inducida por AZA, lo que complica aún más el diagnóstico diferencial (recomiendan evitar su reintroducción si ocurre). A pesar de que la muestra estudiada es heterogénea, con una n pequeña y recogida en base a una elevación de PCR, parece que la PCT presenta un límite lo suficientemente específico para poder discriminar de manera fiable. Nos parece que este artículo puede ser útil para el manejo de estos pacientes, si bien sus resultados deben interpretarse con cautela y validarse en una cohorte más amplia.

### REVISIÓN SOBRE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR EN ARTERITIS DE TAKAYASU

Duarte MM, Geraldés R, Sousa R, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016. pii:S1052-3057(15)00672-2. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.12.005.

Revisión sistemática y metanálisis para conocer la prevalencia de la enfermedad cerebrovascular en la arteritis de Takayasu (AT) -ictus y accidente isquémico transitorio (AIT)-, sus características y los factores de riesgo asociados. Sólo se incluyeron estudios observacionales (cohortes, transversales y casos/controles) cuyos pacientes cumplieran los criterios clasificatorios de AT propuestos por el Colegio Americano de Reumatología de 1990 en los que se documentaron la presencia/ausencia de ictus/AIT. Los estudios que incluyeron pacientes no clasificados por estos criterios se consideraron para el análisis posterior de sensibilidad cuando

el número de pacientes con AT y el número de pacientes con AT e ictus/AIT estaban disponibles. Las bases de datos utilizadas fueron MEDLINE y Embase, y el periodo de inclusión desde el más antiguo hasta Octubre de 2014. Se seleccionaron 21 estudios (n=3269) cuyos resultados más destacables fueron:

- La estimación de la tasa de prevalencia fue 15,8% (IC 95%:10,7-22,6%). En el análisis de sensibilidad fue 15,7% (IC 95%:13,6-18,1%), sin heterogeneidad estadística.

- Los datos de eventos cerebrovasculares isquémicos sólo estaban disponibles en 18 estudios. En general, la prevalencia fue del 11,7% (IC 95%:10,1-13,5%), con una baja heterogeneidad. El análisis de sensibilidad mostró una prevalencia del 12,7% (IC 95%:10,8-14,9%) con una baja heterogeneidad.

- Debido a la falta de disponibilidad de datos, no fue posible caracterizar los pacientes (edad, sexo, etnia, factores de riesgo cardiovascular, tratamiento previo/actual) ni el evento cerebrovascular (tipo/subtipo, localización, prevalencia como forma de presentación, prevalencia como causa de muerte). Por tanto, tampoco fue posible valorar posibles asociaciones entre estas características y la prevalencia de ictus/AIT.

- Se obtienen algunos datos de estudios individuales: a) diferencias étnicas, con una mayor incidencia en los africanos del norte vs. raza blanca; b) mayor frecuencia de ictus isquémico vs. hemorrágico (mayor frecuencia de tabaquismo e hipertensión arterial); c) mayor afectación de la circulación cerebral anterior; d) subtipo (cardioembólico, oclusión de pequeños vasos, etiología indeterminada).

- Ictus/AIT como forma de presentación de AT se informó en tres estudios: 3/66, 5/82 y 4/48 pacientes.
- No es posible determinar el tipo más frecuente de ictus/AIT como causa de muerte.

A pesar de las limitaciones y la falta de datos, los autores concluyen que existe una prevalencia clínicamente relevante de ictus/AIT entre

los pacientes con AT y que su trabajo aporta un granito de arena más en el estudio de esta enfermedad poco frecuente.

### Comentarios

Las manifestaciones neurológicas aparecen en >50% de los pacientes con AT durante el curso de la

enfermedad. El ictus/AIT puede ser una forma de presentación menos típica y ocasionar un retraso en el diagnóstico y tratamiento. Además, las diferencias étnicas y geográficas de la enfermedad, complican el conocimiento exacto de su prevalencia e incidencia. Pese a la escasa información sobre las características de

estos pacientes, creemos que los datos sobre prevalencia pueden ayudarnos a mejorar en el diagnóstico y prevención de los eventos cerebrovasculares en los pacientes con AT. Futuros estudios deberían abordar todas estas características para conocer mejor el tipo de paciente/ictus y disminuir su morbimortalidad.

# SÍNDROME DE SJÖGREN



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

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

## LA ELEVACIÓN DE CALPROTECTINA FECAL SE ASOCIA A AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Andréasson K, Ohlsson B, Mandl T. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:9. doi: 10.1186/s13075-015-0907-8.

En este estudio los autores se proponen investigar la utilidad de la calprotectina fecal (CF) como marcador no invasivo de afectación gastrointestinal orgánica en los pacientes de síndrome de Sjögren primario (SSp). Para ello diseñan este estudio transversal que incluyó a 56 pacientes con SSp y 29 controles sanos sin afectación reumatólogica ni digestiva, y en todos ellos se determinó la VSG, la PCR y la CF (valor normal hasta 50 µg/g, siendo especialmente sugerente de enfermedad digestiva valores superiores a 150 µg/g). Además, en los pacientes, se recogió la actividad del SSp

(ESSDAI) y cualquier enfermedad orgánica digestiva diagnosticada durante el último año y confirmada mediante radiología o estudio endoscópico.

Los autores encontraron que los niveles de CF eran significativamente más altos en los pacientes con SSp en comparación con los controles (54 µg/g vs 20 µg/g,  $p=0.002$ ). Por otra parte, un total de 14 pacientes presentaban una enfermedad gastrointestinal concomitante, (enfermedad inflamatoria intestinal, gastritis crónica atrófica, adenoma de colon, linfoma intestinal...), los cuales presentaron valores significativamente más elevados de CF que los otros 42 pacientes sin afectación digestiva (274 µg/g vs 34 µg/g,  $p<0.001$ ). Además, los 14 pacientes con enfermedad gastrointestinal presentaron puntuaciones más elevadas en el ESSDAI en comparación al resto de pacientes, observándose una correlación entre los valores de CF y las puntuaciones en el ESSDAI ( $r = 0.32$ ,  $p=0.015$ ), la

VSG ( $r = 0.34$ ,  $p=0.012$  y la PCR ( $r = 0.37$ ,  $p=0.006$ ).

### Comentarios

El SSp se ha asociado con un amplio espectro de enfermedades orgánicas que afectan al área gastrointestinal, tales como la esofagitis por reflujo, la gastritis crónica atrófica, la enfermedad celíaca e incluso la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). No obstante, ante la ausencia de marcadores fiables de dicha afectación, la mayor parte de los pacientes terminan siendo diagnosticados de trastornos funcionales digestivos tipo síndrome del intestino irritable. La CF es una proteína inflamatoria cuyos niveles en heces se correlacionan con la migración de neutrófilos dentro de la pared intestinal. En los últimos años, el empleo de la CF ha emergido como un marcador de inflamación gastrointestinal sensible, sencillo y fiable para descartar la existencia de EII y neoplasias digestivas en población general. Con

este estudio podemos concluir que la afectación digestiva en el SSp es frecuente y que por primera vez se evidencia la utilidad de la CF como marcador no invasivo de afectación orgánica gastrointestinal en los pacientes con SSp.

### ¿EXISTE UN INCREMENTO DE LA RIGIDEZ ARTERIAL EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO?

Sezis Demirci M, Karabulut G, Gungor O, Celtik A, Ok E, Kabasakal Y.  
INTERN MED 2016;55(5):455-459

Los autores de este estudio plantean como objetivo evaluar la relación entre la rigidez arterial y el Síndrome de Sjögren primario (SSp) a través de la velocidad de la onda de pulso (VOP), dado que es una forma rápida y no invasiva de evaluarlo y es un marcador de aterosclerosis subclínica. Ya ha sido demostrado un incremento de la VOP en otras enfermedades autoinmunes, como el LES o la AR. Una VOP elevada puede indicar la aparición de futuros eventos cardiovasculares, sobre todo en pacientes con otros factores de riesgo cardiovasculares. La asociación entre SSp y aterosclerosis no está clara, hay varios estudios que muestran que un incremento del grosor íntima-media de la arteria carótida (marcador subclínico de aterosclerosis) se asocia con la presencia de autoanticuerpos presentes en el SSp (anti-SSA). Pero hasta ahora no había estudios que evaluaran los efectos del SSp sobre la rigidez arterial. En este estudio se incluyeron 75 mujeres con SSp y compararon la rigidez arterial de los pacientes con SSp sin historia previa de enfermedad cardiovascular con un grupo control de 68 personas. Se les realizó determinación de hemograma y bioquímica completa, ANAs, ecocardiograma y realización de la VOP. Los pacientes con SSp tuvieron una VOP más elevada respecto al grupo control, y se relacionó con más edad, mayor IMC, mayores niveles de colesterol total, colesterol LDL, PCR, TAS, TAD y un mayor índice de masa ventricular izquierda.

En el estudio se demuestra que los pacientes con SSp tienen un incremento de la rigidez arterial en relación a la población general, lo cual indica que podrían tener un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Todos los estudios sugieren que los factores inflamatorios e inmunológicos crónicos pueden ser causa de disfunción endotelial en los pacientes con SSp. Se conoce que la inflamación crónica es un importante factor que acelera la rigidez arterial. De hecho, en el estudio hubo una relación entre los niveles de PCR y la rigidez arterial. El resto de los factores de riesgo relacionados con la rigidez arterial fue similar en los pacientes con SSp y en la población general

#### Comentarios

Hasta ahora, los estudios previos habían demostrado disfunción endotelial e incremento de aterosclerosis en el SSp, pero no había evi-

dencias de la relación con la rigidez arterial. La aterosclerosis es una causa común de morbimortalidad, lo cual puede explicarse tanto por factores de riesgo cardiovasculares tradicionales como por la enfermedad en sí misma, el tratamiento o como resultado de otros mecanismos autoinmunes e inflamatorios. De los resultados de este estudio podemos deducir que junto con el mayor incremento de aterosclerosis en pacientes con SSp, existe también un mayor rigidez arterial, ambos factores determinantes en la aparición de posibles eventos cardiovasculares. Una vez que conocemos el mayor riesgo cardiovascular en pacientes con SSp podemos realizar sobre ellos un control más estricto de los factores de riesgo cardiovasculares, así como un seguimiento más estrecho, lo que podría ayudar en la prevención de posibles enfermedades cardiovasculares.

# DERMATOLOGÍA



Ricardo Ruiz Villaverde <sup>1</sup>

Daniel Sánchez Cano <sup>2</sup>

<sup>1</sup> FEA Dermatología. Complejo Hospitalario de Granada.

<sup>2</sup> FEA Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Granada.

### AFECTACIÓN VULVAR COMO SIGNO DE ENFERMEDAD SISTÉMICA

Barchino Ortiz L, Lázaro Ochaíta P, Campos Dominguez M, et al. Piel 2015; 30: 650-8

La vulva es un área anatómica donde sucede un conjunto de patologías de colisión muchas veces entre dife-

rentes especialidades: ginecología, medicina interna, cirugía general, urología y dermatología entre otras. Se establece un recordatorio de los cuadros sistémicos que con mayor frecuencia se manifiestan con lesiones cutáneas dividiendo por tano en a) enfermedades inflamatorias, b) enfermedades infecciosas y c) pa-

tología tumoral. En las primeras se repasan las siguientes entidades:

- Enfermedad de Crohn: Eritema y edema labial asimétrico; Ulceración única o múltiple típicamente lineales en forma de corte de cuchillo; Lesiones no inflamatorias tipo condiloma debidas a alteraciones del drenaje linfático y abscesos vulvares.
- Ulceras vulvares: a) Aftosis vulvar (normalmente de etiología idiopática); b) Enfermedad de Behcet (aftas dolorosas, profundas y que afectan a los labios mayores o pliegues interlabiales. Pueden aparecer fistulas secundarias a lesiones intravaginales.
- Pioderma gangrenoso en forma de úlceras profundas dolorosas, de crecimiento progresivo, bordes sobre elevados violáceos y base necrótica.
- Sarcoidosis en forma de pápulas o placas lineales o anulares pruriginosas o asintomáticas.

### Comentarios

La identificación de las lesiones cutáneas de ciertas entidades sistémicas en la vulva puede ser la clave para su diagnóstico. Coincidimos con los autores en que los síntomas cutáneos pueden preceder incluso a la clínica sistémica y ser claves en el diagnóstico. Es fundamental una correcta historia clínica y amén de los síntomas descritos en la propia terminología de la paciente interrogar por síntomas ginecológicos, hábitos sexuales, métodos anticonceptivos, productos tópicos localizados en la zona y síntomas locales acompañantes.

### ACTUALIZACIÓN EN HIDROSEDINITIS SUPURATIVA

Martorell A, García FJ, Jiménez-Gallo D, et al. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(9):703-724.

La hidradenitis supurativa (HS), enfermedad cutánea inflamatoria crónica, recurrente y debilitante, que afectan a las áreas corporales con presencia de glándulas apocrinas es en la actualidad objeto de estudio dado las nuevas incorporacio-

nes en el arsenal diagnóstico como la ecografía cutánea y terapéutica como la introducción de adalimumab como tratamiento de tercera línea tras tópicos y combinaciones antibióticas. El dermatólogo está acostumbrado al uso de terapias biológicas en la psoriasis cutáneo-articular, en la que se usan dosis de adalimumab establecidas para esta enfermedad (pauta habitual: semana 0- 80mg; semana 1 40mg; posteriormente 40mg cada 2 semanas). Sin embargo, existen claras diferencias entre la psoriasis y la HS, principalmente en forma de nivel de actividad inflamatoria. Los ensayos clínicos presentados optan sin embargo por la doble dosis, más comúnmente utilizada por digestólogos para controlar la HS, que parece etiopatogénicamente más próxima a la enfermedad inflamatoria intestinal. A los ya conocidos factores predisponentes de tipo medioambiental como tabaco, obesidad y ropa ajustada así como métodos de depilación erróneos se suma ahora un mejor conocimiento de moléculas implicadas en su etiopatogenia como el TNF $\alpha$  y la IL1 $\beta$ .

### Comentarios

Las conclusiones que se extraen de la exhaustiva revisión presentada por equipo de trabajo auspiciado por el Dr. Martorell se engloban en tres pilares: a) la HS es un trastorno inflamatorio crónico que, en las formas moderada y severa, se asocia a un importante componente sistémico que debe ser controlado médicamente; b) El tratamiento dependerá del estadiaje que deberá ser revisado periódicamente y oscilará entre tratamientos tópicos y sistémicos/biológicos, y que ocasionalmente precisará en algún caso de una intervención quirúrgica de menor o mayor complejidad; y c) el equipo formado por el médico de atención primaria, el cirujano, el equipo de enfermería y el dermatólogo, con la colaboración puntual de otras especialidades como la psicología y la gastroenterología, permitirá establecer tratamientos personalizados que ayudarán a optimizar su manejo.

### APREMILAST EN DERMATOLOGÍA

Paradela S, Fernández Torres R, Martínez Gómez W, et al. *Piel* 2016: <http://dx.doi.org/10.1016/j.piel.2015.07.011>

Apremilast es un fármaco oral que inhibe la fosfodiesterasa 4 (PDE4), cuya diana es la señalización intracelular del Linfocito T. Esto concluye en una inhibición de la respuesta Th1, Th2 y Th17 pero no sobre la expansión clonal de los linfocitos B y T. Existen en la actualidad 43 ensayos clínicos con Apremilast. En psoriasis se han realizado 9 estudios, 4 de ellos completados y de ellos se ha derivado la aprobación de la indicación para Psoriasis en placas a dosis de 30 mg 2 veces al día en dosis de inducción escalonada. Su eficacia es inferior a ciclosporina, fármacos anti TNF y ustekinumab. Otras indicaciones en las que se ha testado incluyen la enfermedad de Behcet, acné, rosácea, dermatitis atópica, sarcoidosis, lupus discoide y liquen plano, pero sin embargo finalmente la EMEA sólo ha concedido indicación inicial para psoriasis moderada grave refractaria a terapia sistémica o fototerapia y artropatía psoriásica refractaria a FAMES convencionales. Su perfil de seguridad es a priori mejor que el de los fármacos biológicos ya utilizados en psoriasis moderado-grave y requiere monitorización periódica de la función renal y del peso.

### Comentarios

Apremilast es una molécula pequeña que incrementa los niveles de AMPc para reducir la producción de mediadores proinflamatorios y aumentar de antiinflamatorios. Modula la respuesta inmune innata y discretamente la adaptativa. El PASI 75 a las 16 semanas se alcanza en el 30% de los pacientes, lo cual a priori es un resultado sensiblemente inferior en relación a la farmacopea que ya usamos en nuestro arsenal terapéutico habitual. Destaca en todo caso su perfil de seguridad y rápida respuesta, la cual se mantiene más allá de las 16 semanas iniciales. Apremilast busca su sitio en la psoriasis.

# MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



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

Grupo de Investigación CTS-279  
Servicio de Medicina Interna (Hospital Virgen del Rocío).  
Sevilla.

## ASOCIACIÓN CLÍNICO-GENÉTICA ENTRE LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS FRENTE A (3-HIDROXI-3-METIL-GLUTARIL-COENZYMA A REDUCTASA (HMGCR) EN PACIENTES CON MIOSITIS INMUNOMEDIADA Y MIOPATÍA NECROSANTE

Limaye V, Bundell C, Hollingsworth P, et al. *Muscle Nerve* 2015;52:196-203. doi: 10.1002/mus.24541. Epub 2015 Jan 6.

Trabajo realizado por investigadores pertenecientes a varias instituciones australianas a partir de los datos clínicos (así como material de biopsia y sueros conservados) de 207 pacientes integrados en una base de datos (The South Australian Myositis Database [SAMDJ]), iniciada en 1980, con diagnóstico (comprobado histológicamente) de miositis inflamatoria idiopática (MII), incluyendo dermatomiositis (DM), polimiositis (PM) y miositis por cuerpos de inclusión (IBM), así como pacientes con la más reciente descrita entidad miopática necrosante inmuno-mediada (MNIM), caracterizada por necrosis con componente inflamatorio mínimo o inexistente.

Los autores recopilan datos clínicos, histológicos e inmunológicos (HLA I y II, autoanticuerpos específicos de miositis [AEM: Ku, Mi2, PL7, PL12, Jo-1, SRP, EJ, OJ] y asociados con miositis [AAM: U1RNP, RO52, PM-Sci100, PM-Sci75]). En todos los pacientes estudian, mediante ELISA, la presencia de anticuerpos (Anti) frente a HMGCR.

Comprueban una frecuencia de positividad de Anti-HMGCR de 9,18% (19 pacientes) con una tendencia a

mayor asociación con sexo masculino ( $p=0,079$ ) y con una fuerte asociación con el consumo de estatinas ( $OR=39$ ;  $p=0,0001$ ) y positividad de HLA-DRB1\*11 ( $OR=50$ ;  $p<0,0001$ ). HLA-DR11 + consumo de estatinas representaron el máximo riesgo (valor predictivo positivo de 90%) de desarrollo de Anti-HMGCR. No hubo diferencias en cuanto a la frecuencia de positividad entre las variantes de miopática subyacente (MII o MNIM). En los pacientes con positividad de AEM o AAM la frecuencia de Anti-HMGCR fue menor (4 %); fue nula en pacientes con otras enfermedades sistémicas concomitantes y una asociación univariada con diabetes perdió fuerza mediante análisis multivariante. Por el contrario, se observó una asociación positiva entre presencia de estos anticuerpos con el desarrollo de neoplasias malignas (18 %;  $p=0,15$ ).

### Comentarios

Se trata de una serie muy amplia de pacientes con miopatías inmuno-mediadas, que aporta algunos datos complementarios a la ya conocida de asociación entre tratamiento con estatinas y desarrollo de dichas entidades. El estudio va enfocado, específicamente al significado de la presencia de anticuerpos frente al dominio catalítico de HMGCR (enzima que induce la producción de mevalonato, pieza clave en la síntesis de colesterol y en la respuesta inflamatoria, y que es bloqueada por las estatinas). La frecuencia de dicha asociación es realmente baja (9,2%) como ya se estableció por otros autores. Resalta la falta de asociación específica de Anti-HMGCR con MNIM, al contrario de

lo establecido en trabajos previos. Otras conclusiones importantes son, la fuerte asociación de estos anticuerpos con el tratamiento previo con estatinas y con la presencia de HLA-DR11 y su asociación con el desarrollo de neoplasias y (menos claramente) con diabetes. Los autores analizan detalladamente cuáles pueden ser los mecanismos implicados en estas asociaciones (centrados por el incremento de expresión de HMGCR en respuesta, entre otros factores, al tratamiento con estatinas). Queda por establecer si la presencia de estos anticuerpos es directamente nociva de por sí o representa tan solo un epifenómeno. En cuanto a su utilidad clínica, los autores plantean un posible papel en la predicción del desarrollo miopática y de neoplasias en tratados con estatinas. Por otra parte, a pesar de la fuerte asociación entre HLA-DR11 y desarrollo de Anti-HMGCR concluyen que, actualmente, no estaría indicado, desde un punto de vista coste-efectividad, el estudio rutinario de DR en pacientes no miosíticos que se van a tratar con estatinas.

## GENÉTICA Y AUTOINMUNIDAD ENLAZADAS EN MIOPATÍAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS (MII)

Albrecht I, Wick C, Hallgren Å, et al. *J Clin Invest* 2015; 125:4612-24.

Se valora en este trabajo la frecuencia de anticuerpos IgG frente a la proteína 1 de cuatro dominios y medio de LIM (FHL1; Xq27.2) en 132 pacientes con MII: 66 con polimiositis

(PM), 49 con dermatomiositis (DM), 5 con DM juvenil (DMJ) y 12 con miositis con cuerpos de inclusión (IBM).

Utilizaron como controles 126 controles sanos (sexo y edad semejante) y 195 pacientes afectados de otras enfermedades autoinmunes (19 con enfermedad mixta del tejido conectivo [EMTC], 67 con artritis reumatoide [AR], 35 con síndrome de Sjögren primario [SSp], 33 con lupus eritematoso sistémico [LES] y 32 con esclerosis sistémica [ES]) o enfermedades neuromusculares no inflamatorias (9 pacientes).

Se detectó positividad de dichos anticuerpos en 33 (25%) de los 132 pacientes con cualquiera de las variantes de MII: 19 con PM, 10 con DM, 1 con DMJ y 3 con IBM mientras que los pacientes con otras enfermedades autoinmunes o distrofias musculares fueron en gran medida anti-FHL1 negativos. La presencia de anti-FHL1 se correlacionó con una mayor atrofia muscular, disfagia, deterioro intenso de fibras musculares y vasculitis. Histológicamente se comprobó un patrón de distribución alterado de la proteína FHL1 en pacientes con autoanticuerpos positivos en comparación con una distribución homogénea en pacientes y controles sanos anti-FHL1-negativos..

### Comentarios

Existen determinados tipos de miopatías, no inflamatorias, ligadas al cromosoma X, caracterizadas por una debilidad muscular progresiva y por la presencia de cuerpos de inclusión característicos en las fibras musculares afectadas. Tanto los casos esporádicos como los familiares se deben a mutaciones en el gen que codifica para la proteína 1 de cuatro dominios y medio LIM (FHL1; Xq27.2), proteína que es específica del tejido muscular cuya función, no bien conocida, parece relacionada con el crecimiento, diferenciación y el mantenimiento de las fibras musculares así como participación en cascadas de transmisión de señales intracelulares.

Los autores de este trabajo, mediante una metodología muy extensa que incluye tanto determinaciones sanguíneas como procedimientos inmunohistológicos, comprueban que

en un importante número de pacientes con MII se produce una respuesta autoinmune frente a FHL1 y que dicha positividad se correlaciona fuertemente con un mayor daño muscular.

Comprobaron también que FHL1 es una diana para la proteasa citotóxica granzima B, lo que indica que la generación de fragmentos de FHL1, originados por el daño muscular inflamatorio inicial, puede desencadenar una respuesta autoinmune complementaria que agrava el cuadro.

Concluyen que sus resultados proporcionan evidencia de que la

proteína FHL1 puede estar involucrada en la patogénesis no sólo de miopatías genéticas relacionadas con el FHL1 sino también de las MII y que la detección de los autoanticuerpos anti-FHL1 en sangre periférica podrían ser útiles como biomarcadores capaces de detectar un subconjunto de pacientes con MII grave.

El trabajo y sus suplementos, ambos de gran interés, merecen una lectura cuidadosa y son libremente accesibles "on-line": <https://www.jci.org/articles/view/81031>

## DIGESTIVO



María del Pilar Martínez Tirado<sup>1</sup>

Adelina García Robles<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

<sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Jaén.

### ¿ES LA "DE-INTENSIFICACIÓN" UNA ESTRATEGIA ADECUADA EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN QUE ALCANZAN LA REMISIÓN TRAS LA INTENSIFICACIÓN DE LAS DOSIS DE ANTI-TNF?

Chaparro M, Barreiro-de Acosta M, García-Planella E. et al. *Gastroenterol Hepatol.* 2015 Nov 24. pii: S0210-5705(15)00164-8. doi: 10.1016/j.gastrohep.2015.06.007. [Epub ahead of print]

Los anti-TNF han demostrado una alta eficacia inicial en el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC). Sin embargo, se estima que la pérdida de respuestas de estos fármacos es del 40%, por lo que una importante proporción de pacientes

necesitan intensificar la dosis para conseguir mantenerse en remisión.

Las pautas de intensificación utilizadas en el infliximab son el aumento de dosis y/o la disminución del intervalo de la infusión, mientras que el adalimumab se intensifica cuando se pauta semanalmente.

Una vez alcanzada la remisión tras la intensificación del anti-TNF, por motivos económicos y de seguridad, podría plantearse volver a las dosis estándar (de-intensificación).

Los autores para responder a la pregunta de si esta estrategia sería adecuada, diseñan un estudio multicéntrico retrospectivo en el que evalúan: la duración de la remisión a largo plazo tras la "de-intensificación" del tratamiento anti-TNF y la eficacia, si fuera necesaria, de una nueva intensificación; además bus-

can factores predictivos de recidiva de la “de-intensificación”.

En el estudio incluyen a 24 pacientes con EC, procedentes de los 8 centros participantes, que recibieron, al menos, una dosis estándar de anti-TNF tras alcanzar la remisión con el tratamiento intensificado.

Ocho de los 24 pacientes perdieron respuesta después de una mediana de 7 meses de seguimiento. Los autores estiman, basándose en las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, que a los 24 meses, solamente el 29% de los pacientes “de-intensificados” continuarían en remisión. El anti-TNF se intensificó, de nuevo, en los 8 pacientes. Tres de ellos no respondieron, 2 presentaron una respuesta parcial y 3 alcanzaron de nuevo la remisión. No se identificaron factores predictivos de recidiva después de la “de-intensificación” del tratamiento.

### Comentarios

Aunque el estudio es retrospectivo y con un pequeño número de sujetos, los resultados sugieren que el riesgo de recaída después de la “de-intensificación” es alto en pacientes que habían alcanzado la remisión con la intensificación del anti-TNF (40% paciente-año de seguimiento). Estos datos coinciden con los de otros autores y parece ser reflejo de lo que ocurre en la práctica clínica diaria.

En la discusión, merece especial interés la reflexión que se hace sobre los dos principales motivos en los que se basaría la justificación de esta estrategia terapéutica: la seguridad y los costes.

En cuanto al primer motivo, los autores tras analizar la literatura, no encuentran una evidencia clara de que dosis más altas de anti-TNF

comporte mayor riesgo de desarrollar infecciones y/ o neoplasias.

Respecto a los costes, no hay estudios de coste-efectividad que comparen las dos estrategias a largo plazo, y probablemente el incremento de precio que conlleva el aumento de la dosis del fármaco sea compensado con la disminución del número de ingresos y de las necesidades de cirugía.

Concluyen que, actualmente no existe evidencia de que la “de-intensificación” aporte mayores beneficios en seguridad y costes, y dado que la probabilidad de recidiva tras la misma es alta, y que solo una tercera parte de los pacientes a los que se vuelven a intensificar consiguen respuesta, no es una estrategia que se recomiende en pacientes con EC que han conseguido la remisión después de intensificar el anti-TNF.

# INMUNOLOGÍA



Francisco Javier Muñoz Vico<sup>2</sup>

Servicio de Inmunología. Hospital Torrecárdenas. Almería

## EFFECTOS SOBRE EL INMUNOMA DE LA ADMINISTRACIÓN SISTÉMICA DE HIDROCORTISONA

Olhes MJ et al (CHI Consortium); Sci Rep 6:23002. DOI: 10.1038/srep023002

El objetivo de los autores es examinar los efectos globales sobre el inmunoma (elementos celulares y moleculares de la respuesta inmune) humano tras la administración de dosis habituales de glucocorticoides (GCC) sistémicos en sujetos sanos. Este tipo de análisis sólo se había realizado en animales y células humanas in vitro hasta la fecha.

A 20 voluntarios sanos mayores de 18 años, de ambos sexos y varios orígenes étnicos, no embarazadas,

sin enfermedades inflamatorias ni autoinmunes, y sin recibir inmunomoduladores (vacunas o fármacos), se les administró una dosis única de 50 mg o 250 mg de hidrocortisona IV. Se obtuvo sangre en el momento anterior a dicha administración, y a las 1, 4, 8, 12, 24 horas y 7 días (+/-2) y 28 días (+/-2) desde la infusión. Se realizó un inmunofenotipo exhaustivo de 120 subpoblaciones mediante citometría de flujo de alta dimensión utilizando el panel CLIP. Asimismo se estudió el transcriptoma mediante microarrays y a partir del mismo, un análisis funcional de enriquecimiento de grupos funcionales génicos. También se estudió la expresión de citoquinas mediante Luminex.

La concentración de monocitos circulantes y de mRNA relacionados con señalización inmune innata se redujeron rápidamente (1 hora); a continuación se produjo demarginación de los neutrófilos y una reducción en el número de linfocitos totales circulantes (4-6 horas), linfocitos T y T CD4+ (naïve, mientras que Th efector y memoria aumentan). Se incrementan los T CD8+ (a expensas de las T efectoras memoria, porque las naïve también se reducen) y los Th17. Los GCC no alteran la cifra de Tregs (lo que cuestiona el papel de estas células en los efectos inmunosupresores de los GCC), ni incrementan la polarización Th2/Th1. Apenas se producen cambios en la población B, pero en la serie

NK, aunque no cambian mucho en número se incrementan rápidamente (1 hora) genes NK de activación (KIR y familia KLR), lo que tiene implicaciones en el uso terapéutico de CC cuando se requiere el concurso de las NK.

Asimismo se produce rápidamente una regulación a la baja de la señalización por NF- $\kappa$ B (1 hora, con un mínimo a las 4-8 horas), independiente de la dosis, confirmándose que se trata de uno de los mecanismos por los que los GCC suprimen la respuesta inmune. Los GCC también regulan a la baja los niveles de citoquinas inflamatorias e inhiben los módulos de transcripción asociados a inflamación, mecanismo que los autores interpretan que es el responsable de los efectos antiinflamatorios de los GCC. Además regulan a la baja transcritos asociados a quimiotaxis T (CXCL10), adhesión (CD36), apoptosis (TNFSF10), función oxidativa (CYBB), genes sobrerregulados por IFN $\gamma$  (WARS), y quimiocinas IP-10, MCP-1 e IL-8 (ésta última asociada a la demarginación observada en los neutrófilos).

### Comentarios

La novedad de este estudio radica en que es el primero que analiza sistemáticamente los efectos de los GCC (la terapia inmunomoduladora más utilizada hoy día), sobre un conjunto muy numeroso de parámetros de respuesta inmune (inmunoma) humano in vivo. Se demuestran efectos diferenciales en las diferentes subpoblaciones linfocitarias y en la expresión de genes inmunes, confirmando “en directo” casi todos los resultados de otros estudios in vitro sobre células inmunes humanas o in vivo sobre animales, que habían aportado información indirecta. Si se aplica en otros contextos (por ejemplo, otras terapias que inciden sobre el sistema inmune) se podrían detectar diferencias en el inmunoma entre la situación basal y tras el tratamiento; algunas de estas diferencias podrían estar relacionadas con la eficacia, seguridad o predicción de respuesta al tratamiento y de esta manera descubrir nuevos biomarcadores de interés.

## MODULACIÓN DE LA MEMORIA T AUTOINMUNE MEDIANTE TERAPIA CON CÉLULAS MADRE EN DIABETES MELLITUS TIPO I

Delgado E et al. EBioMedicine 2(2015) 2024-2036

Como en otras enfermedades autoinmunes, en la diabetes mellitus tipo 1 (T1D) las células T autoinmunes de memoria son el principal obstáculo en su tratamiento y son responsables de la persistencia del proceso autoinmune hasta la destrucción completa del tejido diana. Dadas las limitaciones de la inmunoterapia convencional, se ha advertido de la necesidad de estrategias que induzcan una modulación inmunológica a nivel sistémico. En esta línea se ha desarrollado la terapia de la “Célula madre educadora”, que consiste en incubar (2-3 horas) las células mononucleares del enfermo con células stem multipotentes derivadas de sangre de cordón (CB-SCs), que “educan” a las primeras al actuar como un “timo artificial”, ya que inducen tolerancia inmune a los linfocitos con las que interactúan a través del regulador autoinmune AIRE.

15 enfermos que cumplían los estándares diagnósticos de T1D de la ADA y con al menos un autoanticuerpo anti-células  $\beta$ , sin enfermedades internas, infecciones virales activas, o inmunodeprimidos fueron sometidos a dos tratamientos con SCE, separados por tres meses. Se programaron visitas de seguimiento a las 2, 8, 12, 18, 26, 40 y 56 semanas tras el primer tratamiento. Los criterios de evaluación fueron la seguridad y eficacia atendiendo a marcadores inmunes (subpoblaciones linfocitarias, expresión de marcadores in vivo y ex vivo -reacción mixta leucocitaria -MRI-) y a parámetros de función  $\beta$  (péptido C tras ayuno y tras infusión de glucagón).

Los participantes no experimentaron efectos adversos significativos. En relación al sistema inmune, el SCE, sin alterar las cifras absolutas de las subpoblaciones linfocitarias, incrementó el porcentaje

de células T CD4+ naïve (CD45RA+ CCR7+) de forma mantenida, y de células T de memoria central (TCM, CD45RA- CCR7+), mientras que las células efectoras de memoria (TEM, CD45RA- CCR7-) tanto CD4+ como CD8+ se reducen ostensiblemente. Estos efectos son mayores en los enfermos que mantienen reserva de células  $\beta$  (grupo A). La expresión de CCR7, que señala a las células T hacia los ganglios linfáticos a través de vénulas HEVs, se eleva tanto en las naïve, TCM y TEM CD4+ y CD8+. En la MRI la incubación con CB-SCs suprime la proliferación T e incrementa, al igual que in vivo, la expresión de CCR7 en todas las subpoblaciones T. Con respecto a la función pancreática, la terapia SCE la rescata en el grupo A, pero no se modifica en el grupo B (sin función pancreática residual).

### Comentarios

Estos resultados sugieren que la terapia SCE restaura la homeostasis inmune al regenerar la población T CD4+ naïve, y corrige la disfunción de la memoria autoinmune al reducir el porcentaje de células TEM responsables de la perpetuación de la reacción autoinmune. La expresión aumentada de CCR7 por todas las subpoblaciones T llevaría a la redistribución de las células entre los diversos compartimentos: células autoinmunes de las lesiones insulíticas emigran a través de los vasos linfáticos hacia los ganglios, reduciéndose así la reacción inmune en los islotes.

La terapia SCE, a diferencia de la inmunoterapia convencional, modifica sin destruir a las células responsables de la respuesta autoinmune, lo que la hace potencialmente más segura. Se aprovecha de la plasticidad de las células T, consiguiendo así revertir el proceso autoinmune y permitiendo a las células  $\beta$  del páncreas mejorar su función. La terapia SCE ha sido ya probada con éxito en otros procesos como la alopecia areata y, dada su tolerabilidad y seguridad, su uso podría controlar el proceso autoinmune y coadyuvar en la regeneración tisular en otras enfermedades.

# 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.

## **1** UVEITIS INTERMEDIA. ¿QUÉ FACTORES SE RELACIONAN CON LA REMISIÓN?

Kempen JH, Gewaily DY, Newcomb CW, et al; Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases (SITE) Research Group. *Am J Ophthalmol.* 2016 (en prensa).

En los últimos años hemos podido leer numerosos trabajos del prolífico grupo multicéntrico denominado SITE, que engloba a algunos de los uveólogos más prestigiosos de EEUU. Este trabajo se centra en las uveítis intermedias, que tradicionalmente se han considerado de mejor pronóstico y con tendencia a la remisión, intentando analizar hasta qué punto las ideas sobre esta enfermedad son ciertas. Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo que incluye 849 pacientes de 510 pacientes, y la remisión se definió como ausencia de signos de inflamación intraocular en al menos 2 visitas separadas por al menos 90 días, en ausencia de tratamiento corticoideo/inmunosupresor. Se observó que el índice de remisión fue bajo (8.6 ojos/100 pacientes/año), y se identificaron como factores asociados a esta remisión: Vitrectomía previa, diagnóstico reciente de la uveítis (en el último año vs después de al menos 5 años), edad mayor de 45 años, sexo femenino y raza hispana. No se observó relación con una mayor tendencia a la remisión al analizar la asociación a una enfermedad sistémica, la lateralidad de la uveítis o el hábito tabáquico.

### **Comentarios**

Este trabajo incide en una idea ya planteada en algunos previos como el de Vidovic-Valenticic (2009) y el de Smith (1973), que es la de que la uveítis intermedia es una enfer-

medad crónica, y como tal debemos manejarla. Resulta interesante que la vitrectomía se asocia a una posibilidad mayor de remisión, pero con un odds ratio moderado (2.39). Son varios los que defienden la opción quirúrgica, especialmente en casos unilaterales o muy asimétricos, argumentando la posibilidad de generar en la cavidad vítrea una respuesta inmuno-inhibitoria tipo ACAID, eliminando asimismo la posible carga antigénica residual. Sin embargo la cirugía parece una opción agresiva que se asocia con resultados moderadamente beneficiosos, con lo que cabe al menos una bonita discusión al respecto. Resulta curioso también que la mayor tendencia a la remisión se observe en pacientes mayores, y no en jóvenes, como parece que era la idea más extendida.

## **2** SEGURIDAD Y EFICACIA DE GEVOKIZUMAB EN PACIENTES CON UVEÍTIS EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

Tugal-Tutkun I., Kadayifcilar S., Khairallah M., et al. *Ocular Immunology and Inflammation* 2016.

Se trata de un ensayo prospectivo, aleatorizado, de fase 2, que incluyó 21 pacientes con uveítis asociada a enfermedad de Behçet. En una primera parte del estudio, los autores pretendían evaluar la respuesta a gevokizumab durante 21 días en pacientes con exacerbación aguda reciente de la uveítis. De éstos, los pacientes respondedores entraban en un período de seguimiento hasta la siguiente exacerbación o hasta un mínimo de 168 días de seguimiento. Cuatro de los 21 pacientes no presentaban exacerbación aguda, pero fueron considerados de riesgo de

exacerbación, por historia de una o más exacerbaciones agudas en los últimos 18 meses y fuga de contraste de la vasculatura retiniana en la angiografía fluoresceínica. Estos cuatro pacientes fueron aleatorizados directamente al período de seguimiento. Todos los pacientes tenían uveítis con afectación del segmento posterior, y estaban en tratamiento con corticoesteroides (prednisolona o equivalente  $\leq 20$  mg/ día) y al menos otro inmunosupresor (azatioprina, ciclosporina, micofenolato de mofetilo o metotrexato). No se produjeron efectos adversos serios asociados a gevokizumab y no se observaron diferencias en la frecuencia de efectos adversos comparando las diferentes dosis de gevokizumab. Catorce pacientes de los 17 incluidos en la primera parte del estudio fueron respondedores al fármaco; la respuesta se definió como mejoría  $\geq 15$  letras en la mejor agudeza visual corregida, mejoría de la turbidez vítrea  $\geq 2$  unidades o resolución de los infiltrados retinianos o los signos de vasculitis aguda. En general, la mejoría se produjo de forma precoz: en el 71% de los casos durante la primera semana y antes del día 14 en todos los pacientes excepto en uno, que respondió en los primeros 21 días; en ningún caso se necesitó aumentar la dosis de corticoesteroides.

### **Comentarios**

La enfermedad de Behçet es una patología inflamatoria multisistémica de etiología desconocida. Sigue un curso crónico con exacerbaciones agudas recurrentes. La mitad de los pacientes presentan afectación ocular, que en un 10% de los casos puede ser la primera manifestación de la enfermedad. La inflamación ocular consiste en panuveítis no granulomatosa con vasculitis retiniana y conduce a

la ceguera en el 25% de los casos. El gevokizumab es un anticuerpo monoclonal alostérico recombinante humanizado que se une a la IL-1 $\beta$  y de esta forma inhibe la activación de los receptores de IL-1. Dados los buenos resultados que el fármaco había demostrado previamente en siete pacientes con uveítis posterior o panuveítis y/o vasculitis retiniana refractaria a otros fármacos, los autores

desarrollaron el ensayo en fase 2, con un mayor número de pacientes, e intentaron evaluar la eficacia de tres regímenes de administración diferentes (combinando 30 ó 60 mg de gevokizumab cada 4 semanas, intravenoso o subcutáneo) y confirmar la farmacocinética y la actividad clínica y biológica del fármaco en la enfermedad de Behçet. No se encontraron efectos adversos relacionados con el gevoki-

zumab. Los efectos adversos que se recogieron estaban asociados a la enfermedad de base o a sus complicaciones usuales, y no se produjeron reacciones alérgicas ni infecciones serias u oportunistas. Esto, junto con la rápida mejoría que presentaron los pacientes, hacen que gevokizumab pueda ser un tratamiento prometedor en el manejo de la uveítis en la enfermedad de Behçet.

# SARCOIDOSIS



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

Grupo de Investigación CTS-279  
Servicio de Medicina Interna (Hospital Virgen del Rocío).  
Sevilla.

## DE NUEVO UNA VISIÓN GLOBAL ACERCA DE SARCOIDOSIS

Mañá J. Aspectos actuales de la sarcoidosis. *Med Clin (Barc)*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2015.12.017>

Bienvenida esta nueva visión panorámica sobre la sarcoidosis que nos proporciona periódicamente el doctor Juan Mañá.

La dedicación del doctor Mañá a este aspecto de la patología viene ya de muy lejos, como bien sabemos todos los que estamos especialmente interesados en él. Ya figura Mañá, como autor, en un par de capítulos de la obra *SARCOIDOSIS*, de 1989, dirigida por los doctores Badrinas y Morera, aunque sus primeras publicaciones sobre esta entidad preceden en varios años a esta obra. Desde entonces, docenas de artículos avalan su experiencia y conocimientos al respecto.

Medicina Clínica ha sido una tribuna especial para editoriales del doctor Mañá, muy densos pero extremadamente útiles, sobre el estado actual de conocimientos sobre sarcoidosis: "Sarcoidosis, 10 años después", en 1999 (*Med Clin [Barc]* 1999; 113: 54-5), en colaboración con R Pujol, y "Sarcoidosis", en 2001 (*Med Clin*

[*Barc*] 2001; 116: 307-11). Ambos editoriales, aunque mantienen su vigencia en la actualidad se completan con esta nueva aportación, abordable de momento sólo "on-line".

"En el año 2016, más de 130 años después de su primera descripción, los conocimientos sobre la sarcoidosis en cuanto a la etiología, inmunopatogenia, algunos aspectos de la clínica, determinadas manifestaciones extrapulmonares, métodos diagnósticos, tratamiento de casos refractarios, biomarcadores de actividad y parámetros de seguimiento, están en continuo progreso y son áreas activas de investigación sobre la enfermedad. En el presente editorial se tratan los aspectos más destacables de cada uno de ellos".

Es el párrafo inicial del editorial del doctor Mañá. Destacamos en esta nueva entrega la atención que presta a los problemas la diagnóstico de sarcoidosis visceral exclusivamente extrapulmonar (con alusiones a los nuevos criterios diagnósticos); el análisis de nuevos métodos de valoración clínica: ecobroncoscopia con punción guiada de adenopatías mediastínicas, empleo de resonancia magnética y de 18F-FDG PET/TC en la evaluación de la neuro-sarcoidosis, y en

la sarcoidosis cardiaca, además de la monitorización con Holter de 24 h, en esta última); las relaciones entre sarcoidosis y cáncer; la sistemática de tratamiento y una serie de recomendaciones encaminadas a coordinar esfuerzos para profundizar, en forma coordinada (instituciones científicas y de la administración) para un mayor avance en el conocimiento de esta compleja enfermedad y de los medios para combatirla. Completa el trabajo una cuidadosa y actualizada bibliografía. Aconsejamos vivamente una lectura detenida de él.

## SARCOIDOSIS PULMONAR REFRACTARIA (SPR). PROPUESTA DE DEFINICIÓN Y RECOMENDACIONES PARA UN ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

Cinetto F, Compagno N, Scarpa R et al. *Clin Mol Allergy* 2015; 13:19. DOI 10.1186/s12948-015-0025-9.

El título de este trabajo (colaboración germano-estadounidense de expertos reconocidos en el terreno de la sarcoidosis) resume perfectamente su contenido.

En primer lugar, los autores establecen una definición muy concreta de lo que puede entenderse por SPR mediante dos criterios de obligado cumplimiento (ambos) con exclusión de hipertensión pulmonar (HP), infección o sarcoidosis cardíaca :

1. Enfermedad pulmonar progresiva a pesar de tratamiento con glucocorticoides (GCC) en una dosis de al menos 10 mg de prednisona al día y una duración del tratamiento de al menos 3 meses después de una dosis inicial de 20 a 40 mg de 1 a 3 meses y necesidad de tratamiento adicional debido a una falta de eficacia, toxicidad o efectos secundarios de los GCC.
2. Inicio del tratamiento por deterioro de la calidad de vida debido a síntomas pulmonares progresivos con o sin manifestaciones adicionales de la enfermedad (ej.: enfermedad desfigurante o neurosarcoidosis).

El segundo punto del trabajo es la descripción y análisis de las caracte-

terísticas clínicas (disnea/tos/dolor persistente), funcionales (estudio funcional respiratorio, test de marcha de 6 minutos), de laboratorio (falta de declinación de ECA o de sIL2R) y de imagen (TC, 18F-PET-TC) asociadas con SPR.

Por último, los autores consideran las opciones terapéuticas en SPR: glucocorticoides en primera línea; tratamientos de segunda línea tales como methotrexato, azatioprina, leflunomida, ciclosporina, antimaláricos y micofenolato; tratamientos biológicos como agentes de tercera línea: agentes anti-TNF $\alpha$  (infliximab, adalimumab, etanercept y golimumab), bloqueantes de maduración de células B (rituximab) y antagonistas de IL12/23 (ustekinumab). Adicionalmente, drogas inmunomoduladoras como talidomida, pentoxifilina y apremilast, consideradas experimentales y con un papel no bien definido. Todo ello valorando su eficacia, de acuerdo con las evidencias existentes y la

experiencia personal de los autores, de forma prolija. Anotan que, en el futuro, pacientes con enfermedad pulmonar fibrótica sarcoide podían beneficiarse de nuevos fármacos utilizados en la fibrosis pulmonar idiopática, como pirfenidona y nintedanib.

El trasplante de pulmón es una opción viable para la mayoría de los pacientes gravemente afectados, y debe considerarse de forma relativamente temprana en el curso de la SPR; se requiere un enfoque multidisciplinar para identificar candidatos óptimos. De igual importancia que el tratamiento de base, en el manejo de pacientes con SPR, es el reconocimiento y el adecuado tratamiento de complicaciones tales como infecciones (aspergiloma, infecciones bacterianas), bronquiectasias, estenosis bronquial, e HTP.

Por último queremos destacar que el trabajo incluye un utilísimo algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la SPR.

# PEDIATRÍA



Marisol Camacho Lovillo  
María José Lirola Cruz

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

## INFECCIONES ASOCIADAS A BIOLÓGICOS EN REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Horneff G.

Curr Rheumatol Rep. 2015 Nov;17(11):66

Artículo de revisión en el que repasa los biológicos utilizados en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) y el riesgo de infección que estos tratamientos suponen para estos pacientes.

Desglosa los estudios realizados en pacientes con AIJ con los diferentes tratamientos biológicos aprobados en este tipo de enfermedad (etanercept, adalimumab, tocilizumab, canakinumab y abatacept), además analiza infliximab, anakinra y golimumab aunque no está aprobado su uso en AIJ.

Los datos, en la mayoría de casos, se obtienen de estudios diseñados para evaluar eficacia y seguridad de los tratamientos, en los que el número de pacientes incluidos suele ser pequeño; y de registros, en los que el número de pacientes es mayor, pero son estudios retrospectivos. Se suele hablar de infecciones graves cuando requieren hospitalización y/o tratamiento antibiótico iv.

El etanercept fue el primer biológico aprobado en niños, y por tanto el más estudiado. Analiza 3 estudios y los registros danés, estadounidense, polaco, británico y alemán. Un total de 105 infecciones graves se han registrado en 3864 pacientes tratados con etanercept. La frecuencia de infecciones es 1.28/100 personas-año

(PY) con un intervalo de confianza (IC) del 95% de 1.06-1.55.

— Adalimumab: analizan 1373 pacientes con 33 infecciones graves y una frecuencia de 1.42/100 PY (IC 1.01-1.99) en 5 estudios y el registro alemán BIKER.

— Infliximab: hay registradas 8 infecciones graves en 220 pacientes, con un riesgo de infección de 3.42/100 PY en 3 estudios, IC 1.71-6.48.

— Golimumab: existe un solo estudio con 173 pacientes y riesgo 3.03/100PY, IC 1.26-7.29.

— Tocilizumab: 495 pacientes con 8.62/100 PY en 3 estudios y un registro, IC 6.69-11.1

— Abatacept: 343 pacientes con un riesgo de 1.33/100PY en 2 estudios, IC 0.5-2.48

En los estudios con anakinra y canakinumab no está determinado el riesgo de infección.

En los pacientes tratados solo con MTX el riesgo de infección grave fue menor: 0.67/100PY, IC 0.48-0.93

Las infecciones oportunistas son muy raras. Solo se detectó infección tuberculosa en un paciente que recibía infliximab. Aunque el riesgo de herpes zoster es mayor en el grupo de etanercept que en el de MTX, no se detectó ninguna manifestación grave o refractaria

### Comentarios

Los pacientes con AIJ, sin tratamiento, tienen ya un mayor riesgo de infecciones bacterianas.

Si bien los datos de los estudios y registros indican que el riesgo de infección es mayor en los pacientes que reciben tratamientos biológicos que aquellos que solo reciben MTX, en algunos como el registro alemán, el riesgo de infección se asoció con la actividad de la enfermedad.

El mayor riesgo de infección de los pacientes tratados con tocilizumab puede explicarse en parte, porque son AIJ de inicio sistémico, cuya enfermedad es diferente y que reciben mayor dosis de corticoides y mayor dosis de tocilizumab que los otros subgrupos de AIJ.

Los niños con tratamiento biológico tienen mayor agresividad de su AIJ, lo cual podría condicionar mayor riesgo de infección, son pacientes que han recibido más tratamientos, más corticoides y que han acudido más veces al hospital. En general, sus infecciones se tratan de forma más agresiva que las de los niños sanos, lo cual podría condicionar un mayor número de ingresos en estos pacientes y mayor uso de antibióticos iv.

Aunque aun sea controvertido si los tratamientos biológicos aumentan o no el riesgo de infección, las medidas más eficaces para prevenir infecciones en estos pacientes son: asegurarse de que hayan recibido el calendario vacunal completo, hacer screenig de TBC antes de iniciarlos, utilizar para controlar la enfermedad la menor dosis de corticoides posible y realizar una vigilancia estrecha.

## TUBERCULOSIS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS TRATADOS CON FÁRMACOS ANTI-TNF $\alpha$ :

### ESTUDIO DE COHORTE

Calzada-Hernández J, Anton-López J, Bou-Torrent R, et al.

Pediatric Rheumatology Online J. 2015 Dec 3;13:54. doi: 10.1186/s12969-015-0054-4

El TNF $\alpha$  juega un papel crítico en la respuesta del organismo a la tuberculosis (TB), desempeñando una tarea esencial en la formación de los granulomas. En adultos, la exposición a anti-TNF $\alpha$  se ha asociado a la reactivación de la TB latente (TBL), incluso después de haber interrumpido el medicamento. Por eso las guías actuales recomiendan hacer un despistaje de TBL antes de comenzar con el tratamiento anti-TNF $\alpha$ . En los niños y adolescentes existen pocos datos sobre este tema y la respuesta a cuál es la mejor estrategia de despistaje de TBL en ellos, aún no está definida.

El propósito de los autores en este trabajo fue el de evaluar la prevalencia de TBL en una cohorte de niños y adolescentes que iban a ser tratados con anti-TNF $\alpha$  y describir la incidencia de TB mientras estaban en tratamiento con estos fármacos.

Realizan un estudio retrospectivo observacional en una cohorte de pacientes tratados con anti-TNF $\alpha$  para una variedad de enfermedades inflamatorias en un hospital terciario (San Joan de Déu de Barcelona) entre diciembre de 2004 y enero de 2013. A todos los pacientes se les realizó **despistaje de infección tuberculosa** previamente a iniciar tratamiento con anti-TNF $\alpha$ : Historia clínica buscando riesgo de TB; vacuna BCG; examen físico; test de la tuberculosis (TST), considerando positivo una reacción > 5 mm) y radiografía de tórax. A partir de marzo de 2012 se incluyó en el protocolo el test de IGRA (interferon-gamma release assays), Quantiferon-TB Gold-in Tuve test (QTF-G). Durante el tratamiento con anti-TNF $\alpha$  los pacientes fueron evaluados cada 6 meses para detectar TB con datos clínicos y de exploración, solo a aquellos con sintomatología o contacto probado con un enfermo con TB se les repetía el TST/QTF-G.

Se incluyeron 221 pacientes (56.1% mujeres, 261 tratamientos), de los cuales el 51.7%/30%/17.3% fueron tratados con Etarnecept/adalimumab/infliximab respectivamente, para una variedad de enfermedades reumáticas (75.6%), enfermedad inflamatoria intestinal (20.8%) y enfermedad inflamatoria ocular (3.6%). La media de edad al diagnóstico fue de 6.8 años (2.7-11) y la duración de la enfermedad previo al tratamiento con anti-TNF $\alpha$  fue de 1.8 años. Se diagnosticaron de TBL 3 niñas adolescentes (tasa de prevalencia 1.4%; 95% CI:0.4-4.2) diagnosticadas de AIJ, el TST fue positivo en solo una, mientras que el QTF-G fue positivo en todas ellas (incluidas 2 pacientes en tratamiento ya con etarnecept). Todas recibieron quimioprofilaxis y posteriormente fueron (re)tratadas con etarnecept durante 24-29 meses sin incidencias. No se observaron casos de TB durante el seguimiento de los tratamientos anti-TNF $\alpha$  de 641 pacientes/año con una media de tiempo por paciente de 2.3 años (1.4-4.3).

### Comentarios

Los autores presentan la mayor cohorte de pacientes pediátricos publicados, hasta ahora, tratados con anti-TNF $\alpha$ , y a los que se les realizó despistaje y seguimiento de TBL y TB. Encuentran una prevalencia de TBL similar a la descrita para la población española sana y no encuentran ningún caso de TB. En adultos, las últimas recomendaciones de expertos aconsejan la realización de TST y QTF-G a los pacientes inmunodeprimidos y/o procedentes de zonas en las que se utilice la BCG. Aunque la tuberculosis no parece ser un problema prevalente en la población presentada, dada su severa evolución en los casos publicados, los autores consideran obligatorio la realización de despistaje de TBL a todo paciente que vaya a ser tratado con anti-TNF $\alpha$ . No está definido cual sería la forma óptima de hacer el despistaje, pero este grupo aconseja incluir tanto el TST como el test IGRA en la valoración inicial, repitiendo el IGRA solo en caso de contacto con enfermo con TB.

# HIPERTENSIÓN PULMONAR



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

Dpto. de Medicina Interna, H.U. Virgen del Rocío;  
Grupo de Investigación CT-279. Sevilla.

## HEMANGIOMATOSIS CAPILAR PULMONAR (HCP) ASOCIADA A ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO. COMUNICACIÓN DE 4 CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Odronic S, Narula T, Budev M, et al.  
Ann Diagn Pathol 2015;19:149-53. doi:  
10.1016/j.anndiagpath.2015.03.006. Epub  
2015 Mar 20

Los autores comunican cuatro nuevos casos de HCP, causante de hipertensión pulmonar (HP), asociada a enfermedad del tejido conectivo: uno con esclerodermia (ES), otro con enfermedad de Still del adulto y otros dos con conectivopatía indifferenciada (CID). Analizan las características clínicas, radiológicas, hemodinámicas, evolutivas y anatomopatológicas de estos pacientes y revisan los casos publicados con esta asociación: siete en total (incluidos los 4 que ellos presentan). Tres de estos pacientes sufrían ES, dos CID y uno una enfermedad de Still del adulto. Tan sólo un paciente estaba afecto de lupus eritematoso sistémico (LES), caso que fue publicado por nosotros en 1999 (Fernández-Alonso J et al. J Rheumatol 1999; 26:231-3); Todos los pacientes comentados se diagnosticaron mediante autopsia o, bien, mediante examen anatomopatológico del pulmón extraído durante la operación de trasplante; ninguno durante la fase de valoración clínica.

### Comentarios

La HCP y la enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EPVO), entidades muy relacionadas entre sí (si no la mis-

ma), incluidas en el grupo 1<sup>o</sup> de la clasificación de Niza, son variantes de HP con características diferenciales muy acusadas con respecto a otras causas de HP. Su frecuencia, aunque muy baja, es mayor en determinadas variantes de HP: asociada a enfermedades sistémicas autoinmunes (principalmente ES o CID y, excepcionalmente a LES), a sarcoidosis o a histiocitosis X. El nuestro fue el segundo caso de asociación de HCP y LES que aparece en la literatura, después del inicial de Kishida et al publicado unos años antes (J Rheumatol 1993; 20:2161-2); muy pocos casos de HCP asociada a LES han sido comunicados con posterioridad, como el Urisman et al (J Heart Lung Transplant 2012;31:1031-6. doi: 10.1016/j.healun.2012.05.007).

Aunque, como comentábamos, el diagnóstico de HCP suele establecerse muy tardíamente en pacientes con HP, una valoración cuidadosa de las características radiológicas (edema intersticial, participación pleural, adenopatías) y gammagráficas (aspecto "algodonoso") específicas (revisadas en el artículo que comentamos), así como la falta de respuesta (e incluso empeoramiento) con el tratamiento vasodilatador, permiten sospechar el diagnóstico de esta entidad en estadios mucho más precoces y orientar al paciente al trasplante pulmonar, único tratamiento que puede resultar efectivo (aunque se ha comunicado en raras ocasiones, como en uno de los casos del trabajo de Odronic, la recidiva de HCP sobre pulmón trasplantado).

## ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN HIPERTENSIÓN PULMONAR IDIOPÁTICA (HPI)

Vakilian F, Attaran D, Maysam Shegofta M et al. Res Cardiovasc Med 2016;5: e29361. doi: 10.5812/cardiovascmed.29361. eCollection 2016. Scicchitano P, Dentamaro, Tunz F et al. Endocrine 2016. Doi: 10.1007/s12020-016-0923-8

Se trata de dos trabajos publicados muy recientemente (el segundo de ellos, aún "on line") con dos orientaciones diferentes acerca de patología tiroidea (PT) e hipertensión pulmonar (HP).

En el primero (de Vakilian et al) se valora la función pulmonar en un grupo de 53 pacientes consecutivos (84,8% mujeres) con HPI. Se registraron sus datos hemodinámicos (caterismo cardíaco derecho) y el recorrido en la prueba de la marcha de 6 minutos (RM6M) así como datos de función tiroidea: hormona tiroestimulante (TSH), triiodotironina T3) y tiroxina (T4).

Detectaron hipotiroidismo subclínico en 49.1% y una correlación positiva entre el nivel de TSH y dimensión diastólica de ventrículo derecho (DDVD: p=0,05) y entre el de T3 y la excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE; p= 0,04), así como una correlación inversa entre el RM6M y el nivel de TSH (p= 0,004). Ninguno de esos parámetros se correlacionó con los niveles de T4 ni observaron correlación entre dichos niveles con presión arterial pulmonar media (PAPm), presión capilar enclavada (PCE) ni gasto cardíaco (GC).

Concluyen los autores que, en los pacientes con HAPI, es frecuente el hipotiroidismo subclínico, especial-

mente en aquellos que tienen aumento de tamaño de VD, un TAPSE reducido, una limitada capacidad funcional y peor pronóstico. Especulan sobre si las alteraciones tiroideas son secundarias a la insuficiencia cardíaca, sobre si influyen en el desarrollo de HAPI, y dejan abierta la posibilidad de asociar tratamiento hormonal en estos pacientes.

Mucho más dirigido a la fisiopatología de esta asociación es el trabajo de Scicchitano et al que analizan muy extensamente las correlaciones entre función tiroidea (tanto en hipo como en hipertiroidismo) y sus posibles mecanismos fisiopatológicos (autoinmunes, hemodinámicos, directamente hormonales, entre otros), con la existencia de HAP. Es de agradecer la inclusión de unos esquemas explicati-

vos muy claros y detallados. Además, estos autores realizan una extensa revisión de la literatura existente.

### Comentarios

Desde hace años se ha descrito una mayor frecuencia de patología tiroidea (PT) en pacientes con HP (especialmente hipotiroidismo) que en la población general. En la reunión de Evian, de 1998, se mencionó la afección tiroidea como probable factor de riesgo para HP y, en la de Venecia de 2003, la PT se incluyó dentro del grupo 1 (apartado 1.3.6.). La frecuencia con que ocurre esta asociación varía según las series (en general entre un 25 y un 45 %). Nuestro grupo comunicó, en 2009, nuestra propia experiencia, en este campo, en una serie de 58 pacientes consecutivos

con HAP (Castillo Palma et al. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:695-700) obteniendo resultados muy parecidos a los actuales de Vakilian. Detectamos PT en el 51%: TSH elevada en 36,2%, hipertiroidismo en (3,45%) y elevación de anticuerpos antitiroideos en 27,6%. Los pacientes con PT tenían un mayor tiempo de evolución y peor situación hemodinámica. Observamos una mayor frecuencia de PT en pacientes tratados con epoprostenol, circunstancia que había sido comunicada previamente (Ferris et al. *Chest*. 2001;119:1980-1). Se desconocen en gran parte los mecanismos por los que la PT se asocia a HAP. Aconsejamos estudiar con detenimiento esta excelente puesta al día de Scicchitano et al sobre los posibles factores implicados.

# HEMATOLOGÍA



Francisca Hernández Mohedo

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

## SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO DEL ADULO: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ABORDAJE TERAPÉUTICO

Spero R, Cataland, Haifeng M. Wu, et al.

*Blood* 2014;123(16):2478-2484

Fadi Fakhouri, Maryvonne Hourmant, et al.  
<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.034>

En estos dos artículos (Spero R, et al. *Blood* 2014 y Fadi Fakhouri, et al. *Am J Kidney Dis*.2016) revisan el síndrome hemolítico urémico atípico (aHUS) desde un punto de vista clínico, de diagnóstico diferencial y de abordaje terapéutico con respecto a otras microangiopatías trombóticas (MAT) y en este sentido confirman los datos preliminares en referencia a la elevada eficacia terapéutica mostrada por el fármaco

eculizumab (anticuerpo monoclonal inhibidor de la activación del complemento), en casos refractarios a la terapia estándar basada en recambio plasmático (RP).

Sin embargo, el diagnóstico diferencial del SHUa sigue siendo un reto clínico en la actualidad, por carecer de marcadores diagnósticos específicos, a diferencia de la púrpura trombótica trombocitopénica adquirida (PTTa), la cual puede ser confirmada mediante la detección de un déficit de ADAMTS-13 (<10%), presencia de anticuerpos de clase IgG frente a ADAMTS-13 y respuesta a terapia de recambio plasmático. La ausencia de este déficit y de anticuerpos inhibidores anti-ADAMTS-13, junto a la falta de respuesta al recambio plasmático

debe hacernos sospechar el diagnóstico de SHUa.

El término microangiopatía trombótica (MAT) define al síndrome clínico caracterizado por anemia hemolítica no inmune, asociado a microangiopatía (esquistocitos circulantes) y trombocitopenia. Este cuadro a su vez se subdivide en dos entidades: la púrpura trombótica trombocitopénica adquirida (PTTa) o congénita (PTTc), caracterizada por un déficit de ADAMTS-13 (<10%), asociado o no a la presencia de anticuerpos inhibidores anti-ADAMTS-13 (PPTTa y PTTc respectivamente) y el síndrome hemolítico urémico (SHU), en el que predomina la MAT asociada a fallo renal agudo y que a su vez se subdivide en subtipos SHU típico y atípico, el primero es característico de edad

pediátrica y suele estar asociado a cuadro clínico de diarrea por toxina Shiga (*Escherichia coli* y *Shigella dysenteriae*). Mientras que el SHUa, es característico de mayores de 18 años y suele estar asociado a una disregulación y activación incontrolada de la vía alternativa del complemento secundario a mutaciones genéticas en complemento identificadas hasta en 70% casos o autoanticuerpos frente factor H del complemento (CFH), el resto de situaciones clínicas también asociadas a MAT, son genéricamente denominadas MAT secundarias e incluyen HTA maligna, sepsis, enfermedades autoinmunes (LES), infecciones (*Streptococcus pneumoniae*, VIH, influenza, etc.), glomerulonefritis membranoproliferativas y tumores. Existen otros tipos de MAT secundarias en las que se podido demostrar que, al menos en parte, están mediadas por una disregulación en la activación de complemento, y estas son la MAT asociada al trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), trasplante de órganos sólidos, preeclampsia y síndrome antifosfolipídico (SAF).

La terapia inicial en el SHUa y PTTa es similar, y debe iniciarse de forma precoz con recambio plasmático (RP) que debemos mantener durante los primeros 3 a 5 días, mientras disponemos de los resultados de estudios basales de actividad de ADAMTS-13, anticuerpos inhibidores anti-ADAMTS-13 y anti-CFH, que deben ser solicitados como parte del estudio basal y previo al inicio de RP. Si no obtenemos al menos una respuesta parcial tras 3-5 días de RP, debemos sospechar un SHUa. De este modo, tanto en no respondedores a un curso inicial de 3-5 días de RP, como en caso de recaídas tras su suspensión, debemos sospechar el diagnóstico de SHUa, y en estos se recomienda discontinuar la terapia de RP y considerar el inicio de eculizumab (Figura 1). Las respuestas al RP en SHUa oscilan entre un 5% - 43%, salvo en casos con mutaciones a nivel de CMP (membrane cofactor protein) o Thrombomodulina (THBD), que presenta elevadas tasas de respuesta a TRP y son de muy buen pronóstico. Dos semanas antes de iniciar eculi-

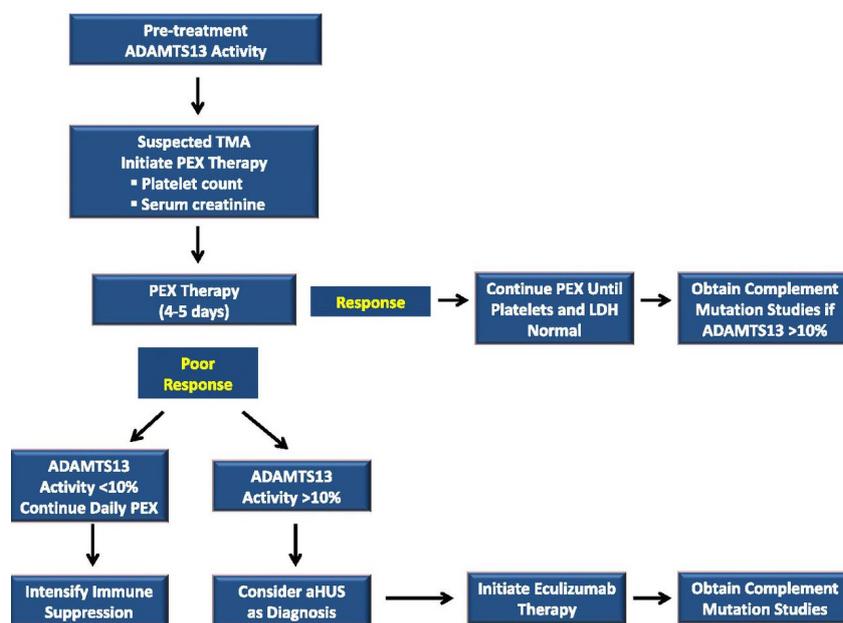
zumab, se recomienda profilaxis con vacuna frente a meningococo, si no es posible podremos asociar, durante las 2 primeras semanas de eculizumab, profilaxis antibiótica.

A pesar de las elevadas tasas de respuestas a eculizumab, su dinámica de respuesta puede ser relativamente lenta, debido a su mecanismo de acción, a través de su unión a la fracción C5 del complemento, lo que previene su activación y formación del complejo de ataque de membrana (MAC), que es el responsable de las manifestaciones clínicas del SHUa. La respuesta de las manifestaciones hematológicas es muy precoz, con normalización de cifras de Hb y plaquetas, mientras que la recuperación del daño orgánico renal, neurológico, etc., suele ser mas retardada. Los pacientes sin respuesta hematológica tras 6 - 8 semanas de tratamiento deben ser considerados refractarios, y nos obliga a reconsiderar el diagnóstico de SHUa. Así por ejemplo, mutaciones en DGKE (diacylglycerol kinase E), se han asociado a casos de SHUa-like, no relacionado con disregulación del complemento y no respondedor a terapia con eculizumab.

## Comentarios

Interesante revisión sobre los distintos subtipos de MAT, centrada en el SHUa, que aborda inicialmente su diagnóstico diferencial frente a otras MAT, destacando que a pesar de no disponer de un biomarcador específico de SHUa, la disponibilidad actual de determinaciones de actividad de ADAMTS-13, anticuerpos anti-ADAMTS-13 y anti-CFH, que debemos solicitar en la fase inicial del proceso clínico, a la vez que iniciamos la terapia de recambio plasmático, son de ayuda en el diagnóstico diferencial. Estos autores consideran que en un futuro próximo se podrán incorporar otros biomarcadores de la activación del complemento que nos ayuden en la mejor caracterización de los distintos subtipos de MAT y sugieren una mayor activación de la vía alternativa del complemento (Factor Bb) frente a vía clásica (C4d) en pacientes con SHUa. Futuros avances en este sentido, nos permitirán objetivar mejor los distintos subtipos de MAT, lo que sin duda tendría una traducción en su mejor abordaje terapéutico de nuestros pacientes.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico y terapéutico en MAT



## 1ª JORNADA DE OSTEOPOROSIS CORTICOIDEA

Granada, 24 de Junio 2016. Inscripción gratuita obligatoria: [sistemicas@hotmail.com](mailto:sistemicas@hotmail.com)

Hora: 17h

Lugar: **Salón de Grados B, Facultad de Medicina.**

### MODERACIÓN:

**Raquel Ríos Fernández.** Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital de Especialidades San Cecilio. Complejo Hospitalario Universitario. Granada.

**Nuria Navarrete Navarrete.** Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Virgen de las Nieves. Complejo Hospitalario Universitario. Granada.

### PONENCIAS:

#### Osteoporosis: una visión actual.

**Manuel Muñoz Torres.** Servicio de Endocrinología. Hospital de Especialidades San Cecilio. Complejo Hospitalario Universitario. Granada.

#### Fisiopatología de la osteoporosis corticoidea.

**Blanca Rueda Medina.** Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Granada.

#### Calcio y vitamina D en osteoporosis corticoidea.

**José Luis Callejas Rubio.** Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital de Especialidades San Cecilio. Complejo Hospitalario Universitario. Granada.

#### Guías de práctica clínica en el tratamiento de la osteoporosis corticoidea.

**Gracia Cruz Caparrós.** Servicio de Medicina Interna. Hospital de Poniente. El Ejido. Almería.

#### Tratamiento de la osteoporosis corticoidea. Más allá de las guías de práctica clínica.

**Norberto Ortego Centeno.** Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital de Especialidades San Cecilio. Complejo Hospitalario Universitario. Granada.

# VIII CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN ANDALUZA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES SEVILLA 14 y 15 de OCTUBRE de 2016

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



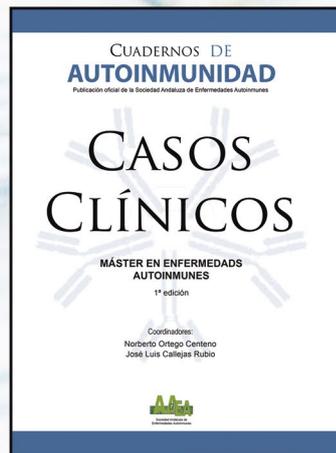
## Próximos eventos:



I Jornada Osteoporosis Corticoidea. Granada, 24 de junio de 2016.



VIII Congreso de la AADEA. Sevilla, 14 y 15 de octubre de 2016.



“CASOS CLÍNICOS”: el libro de la 1ª edición del Máster en Enfermedades Autoinmunes, editado por la AADEA.

Norberto Ortego Centeno  
José Luis Callejas Rubio

Precio: 26€ (IVA incluido)  
Contacto en: [congresos@gestiondeviajes.com](mailto:congresos@gestiondeviajes.com)

Con la colaboración de:

abbvie



AMGEN



Asociación Andaluza de  
Enfermedades Autoinmunes