

CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Autoinmunes



REVISIONES

Hipertensión Arterial Pulmonar en la Esclerodermia Sistémica.

Mecanismos en la Arterioesclerosis en Síndrome Antifosfolípido y Lupus Eritematoso Sistémico.

Presentación

Vigésimosegundo número de la revista "Cuadernos de Autoinmunidad".

Literatura Comentada

Lupus Eritematoso Sistémico. Esclerodermia. Síndrome Antifosfolípido. Vasculitis. Oftalmología. Embarazo en Enfermedades Autoinmunes. Síndrome de Sjögren. Miopatías Inflamatorias. Inmunología. Hipertensión pulmonar. Enfermedad de Behçet. Enfermedades Autotinflamatorias. Dermatología. Digestivo. Sarcoidosis. Genética. Pediatría.

- 3 Presentación**
Norberto Ortego Centeno
- REVISIÓN:**
- 4 Hipertensión Arterial Pulmonar en la Esclerosis Sistémica.**
José Luis Callejas Rubio
Eduardo Moreno Escobar
Norberto Ortego Centeno
- 13 2. Mecanismos de arteriosclerosis en Síndrome Antifosfolípido y Lupus Eritematoso Sistémico.**
Chary López Pedrera
María Ángeles Aguirre Zamorano
Raquel Ríos Fernández
- LITERATURA COMENTADA:**
- 24 Lupus Eritematoso Sistémico**
María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido
- 26 Síndrome Antifosfolípido**
José Luis Rodríguez García
- 28 Esclerodermia**
Norberto Ortego Centeno
Raquel Ríos Fernández
- 30 Vasculitis**
José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera
- 33 Oftalmología**
Encarnación Jiménez Rodríguez
Paloma Rivera de Zea
- 34 Inmunología**
Francisco Javier Muñoz Vico
- 36 Sarcoidosis**
María Jesús Castillo Palma
Francisco Javier García Hernández
Rocío González León
- 38 Pediatría**
Marisol Camacho Lovillo
María José Lirola Cruz
- 40 Embarazo en Enfermedades Autoinmunes**
María Ángeles Aguirre Zamorano
- 41 Síndrome de Sjögren**
José Antonio Vargas Hitos
Mónica Zamora Pasadas
Nuria Navarrete Navarrete
José Mario Sabio Sánchez
- 43 Hipertensión Pulmonar**
María Jesús Castillo Palma
Francisco Javier García Hernández
Rocío González León
Julio Sánchez Román
- 44 Digestivo**
María del Pilar Martínez Tirado
Adelina García Robles
- 45 Dermatología**
Ricardo Ruiz Villaverde
Daniel Sánchez Cano
- 46 Miopatías Inflamatorias**
María Jesús Castillo Palma
Francisco Javier García Hernández
Rocío González León
- 48 Enfermedades Autoinflamatorias**
Juan González Moreno
Inés Losada López
- 51 Genética**
Javier Martín Ibañez
Marialbert Acosta Herrera
Lourdes Ortíz Fernández
- 53 Enfermedad de Behçet**
Ana Celia Barnosí Marín

Cuadernos de Autoinmunidad

Año 10, Volumen 1
Febrero de 2017

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



Diseño de portada y maquetación:
Miguel Ángel Molina
Tlf: +44 07522134539
Email: mamolinagarcia@gmail.com

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

Coordinador: Norberto Ortego Centeno

Colaboradores: María Ángeles Aguirre Zamorano, María del Mar Ayala Gutiérrez, Marialbert Acosta Herrera, José Luis Callejas Rubio, Marisol Camacho Lovillo, María Jesús Castillo Palma, Enrique De Ramón Garrido, Francisco Javier García Hernández, Adelina García Robles, Rocío González León, Juan González Moreno, Francisca Hernández Mohedo, Encarnación Jiménez Rodríguez, María José Lirola Cruz, Chary López Pedrera, Inés Losada López, Javier Martín Ibañez, María del Pilar Martínez Tirado, Eduardo Moreno Escobar, Manuela Moreno Higuera, Francisco Javier Muñoz Vico, Nuria Navarrete Navarrete, Norberto Ortego Centeno, Lourdes Ortíz Fernández, Raquel Ríos Fernández, Paloma Rivera de Zea, José Luis Rodríguez García, Ricardo Ruiz Villaverde, José Mario Sabio Sánchez, Daniel Sánchez Cano, Julio Sánchez Román, José Antonio Vargas Hitos y Mónica Zamora Pasadas.

CUADERNOS DE **AUTOINMUNIDAD**

VIGESIMOSEGUNDO NÚMERO

Queridos amigos,

Comenzamos un nuevo año de Cuadernos, el 10º, con gran satisfacción. Por una parte se hace evidente el rápido paso del tiempo y, por otra, lo acertados que estábamos cuando pusimos en marcha la AADEA y la edición de esta revista. Es una alegría ver la cantidad de compañeros que esperan la aparición de cada número. En el presente contamos con dos artículos de fondo de gran interés. Por una parte Chary Lopez Pedrera y M^a Ángeles Aguirre Zamorano del Servicio de Reumatología y el Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC) y el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, nos explican los mecanismos de arteriosclerosis en el Lupus Eritematoso. Por otra, José Luis Callejas, Eduardo Moreno y Raquel Ríos, del Complejo Hospitalario de Granda (antiguo Clínico San Cecilio), nos hacen una actualización práctica de la hipertensión pulmonar en la esclerodermia. Además se ha incluido un apartado nuevo: el de las autoinflamatorias, a cargo de Juan González Moreno e Inés Losada López de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Son Llàtzer de Palma.

El resultado final creo que es excelente y espero que sea del agrado de todos los lectores.

Como siempre dar las gracias a las personas y entidades que colaboran con nosotros y hacen posible que nuestra publicación siga adelante.

Un fuerte abrazo.



Norberto Ortego Centeno
Coordinador de "Cuadernos de Autoinmunidad"



José Luis Callejas Rubio
Eduardo Moreno Escobar
Norberto Ortego Centeno

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Servicio de Cardiología.
Complejo Hospitalario Universitario de Granada.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) es una complicación prevalente y grave, en muchos casos mortal, de los pacientes con esclerosis sistémica (ES). No todos los pacientes con ES e HP tienen hipertensión arterial pulmonar (HAP). La HAP (grupo 1 de Niza) es una de las causas de HP en los pacientes con ES. Su diagnóstico debe hacerse siempre mediante cateterismo cardíaco derecho (CCD), definiéndose como una presión arterial pulmonar media (PAPm) mayor o igual a 25 mmHg, con una presión capilar pulmonar (PCP) inferior o igual a 15 mmHg y unas resistencias vasculares superiores a 3 unidades Wood (UW). Un diagnóstico precoz permitirá un tratamiento precoz y probablemente una mejor supervivencia. Existen diferentes algoritmos para el cribado, lo que implica que ninguno es perfecto. Para el diagnóstico precoz fundamentalmente, y para aquellos casos de difícil diagnóstico, la realización de pruebas de esfuerzo, denostadas en otras etiologías de la HP, pueden ser fundamentales en los pacientes con ES. Otras complicaciones propias de la ES como la concomitancia de una enfermedad venoclusiva (EVO), de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o de factores de riesgo para disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, como es *per se* la propia ES con fibrosis miocárdica, van a dificultar al clínico la correcta clasificación de los pacientes en los diferentes grupos de HP. Una vez diagnosticada, tampoco está bien establecido cuál es el mejor tratamiento y si se debería comenzar con un solo fármaco o con tratamiento combinado.

Con idea de dar respuesta a cada una de estas interrogantes hemos pensado que la mejor forma de hacerlo es mediante la presentación de casos clínicos, centrándonos en dos escenarios diferentes:

- Cribado de HAP y diagnóstico precoz de HAP en pacientes con ES.
- Diagnóstico diferencial de una HP en paciente con una ES.

CRIBADO DE HP

Antes de entrar en aspectos concretos vamos a transcribir textualmente las recomendaciones de las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología¹: “La ecocardiografía en reposo es la prueba recomendada para el cribado de pacientes con esclerosis sistémica asintomática, con posterior seguimiento anual con ecocardiografía, difusión de monóxido de carbono (DLCO) y biomarcadores. En el estudio DETECT se propone una escala en 2 niveles para seleccionar a los pacientes que deben someterse a cateterismo cardíaco derecho”.

La primera pregunta a responder es: ¿por qué hay que hacer un cribado de HP en los pacientes con ES? La respuesta es fácil, porque es una complicación prevalente y grave. Los estudios de prevalencia muestran resultados dispares, dependiendo de la población incluida y de si el diagnóstico se realiza mediante ecocardiografía o CCD. Para no marear mucho con números, nos quedamos con los resultados del estudio DETECT en el que se incluyeron 466 pacientes con ES con riesgo de desarrollar HAP: duración de la enfermedad superior a 3 años y una DLCO <60 %, a los que se practicó CCD. En 19 % se detectó HAP². Respecto a la gravedad, nos vamos a remitir a los resultados del estudio INCEPTION publicados en 2016, donde se estima la mortalidad y las causas de muerte en una cohorte de pacientes de reciente diagnóstico y se compara con una cohorte de pacientes prevalentes; en ambas las principales causas de muerte fueron la HAP y la crisis renal³.

La segunda pregunta a responder es si haciendo un diagnóstico precoz de la enfermedad e iniciando un tratamiento precoz, el pronóstico es mejor. La respuesta a esta pregunta es “sí”, y ello lo sabemos por la comparación de las curvas de supervivencia de enfermos tratados con cohortes históricas y, como comentaremos en el apartado del tratamiento, por los resultados de los últimos ensayos clínicos con nuevos fármacos en

los que los objetivos principales han sido variables de morbimortalidad. Por tanto, el inicio del tratamiento en clase funcional II es crucial.

La tercera cuestión es, ¿cómo diagnosticar? Las guías de práctica clínica, como comentamos anteriormente, recomiendan la aplicación del algoritmo DETECT¹. Este algoritmo, al que se puede acceder vía online en www.detect-hap.es, fue publicado en 2014 y se diseñó a partir de los resultados de un estudio con el mismo nombre². Su importancia radica en que se parte de enfermos con ES ya diagnosticados de HP, y de forma retrospectiva se identifican marcadores y predictores de riesgo de desarrollarla. Se incluyeron pacientes con alto riesgo, esto es, más de 3 años de evolución de la enfermedad y con una DLCO <60 %. Permite identificar fácilmente los pacientes candidatos a la realización de un ecocardiograma primero y, en segundo paso, según los hallazgos de éste, los candidatos a la realización de un CCD.

Las variables que se incluyen en el primer paso son:

- Cociente CVF (capacidad vital forzada)/DLCO.
- Presencia de telangiectasias.
- Presencia de anticuerpos anticentrómero.
- Niveles séricos de NT-proBNP.
- Niveles séricos de ácido úrico.
- Desviación del eje a la derecha en el ECG.

De forma automática y ponderada, se obtiene una puntuación que si es superior a 300, indica la realización de un ecocardiograma.

En el segundo paso se incluye:

- La puntuación obtenida en el paso 1.
- El área de la aurícula derecha .
- La velocidad de regurgitación tricúspidea.

El programa calcula la puntuación automáticamente y si esta es superior a 35 puntos se recomienda la realización de un CCD.

De 466 pacientes incluidos (recordamos, más de 3 años de evolución y DLCO <60 %), 87(19 %) tuvieron un CCD confirmativo de HAP, diagnosticándose el 64 % en clases funcionales I/II. Hubo, sin embargo, un 4 % de pacientes con HAP en los que aplicando el algoritmo no se hubiese recomendado la realización del CCD (falsos negativos) y se hizo CCD en 129 pacientes que realmente no tenían HAP (falsos positivos); es decir, se escapan muy pocos pacientes a expensas de realizar muchos CCD normales.

Nosotros pensamos que la aplicación del algoritmo DETECT es fundamental en los pacientes con ES y lo aplicamos en nuestra práctica clínica diaria; es más, es un argumento de peso a la hora de “convencer” a los hemodinamistas de la necesidad del CCD, al disponer de forma objetiva de un punto de corte que indique su realización. Sin embargo, en nuestra opinión, tiene un pequeño inconveniente, y es que diagnostica a un grupo importante de pacientes en clase funcional III. En nuestra Unidad, aplicamos el algoritmo DETECT a un grupo de pacientes con ES diagnosticados de HAP en

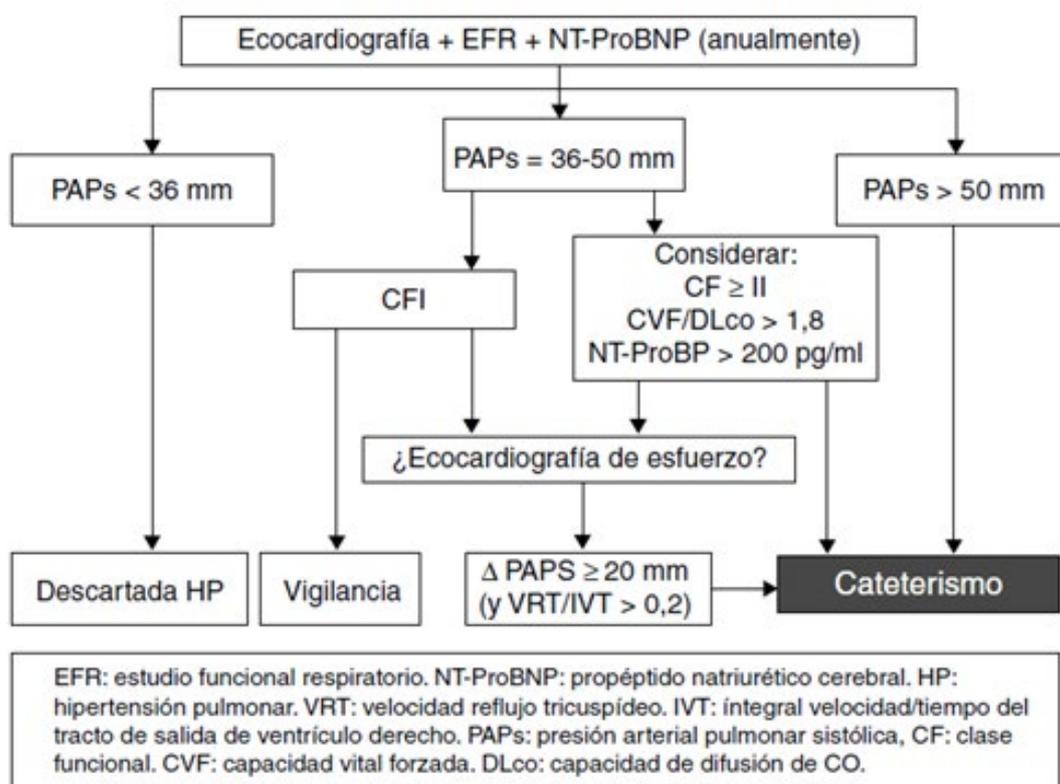
clase funcional II a través de la realización de pruebas de esfuerzo; hemos observado que algunos de nuestros pacientes no hubieran cumplido criterios para su aplicación, fundamentalmente porque eran pacientes con DLCO >60 %⁴.

Por tanto, consideramos que el DETEC es una herramienta básica para el diagnóstico de la HAP en pacientes con ES, pero que no debería ser la única a la hora de tomar decisiones. Como comentaremos más tarde, las pruebas de esfuerzo son, en nuestra opinión, muy importantes para el diagnóstico precoz y para el diagnóstico de casos complejos.

Con respecto a otros protocolos de cribado de HAP, nos gustaría hacer mención a uno recientemente publicado en población española (Figura 1), en el que se abre una puerta a las pruebas de esfuerzo en un subgrupo de pacientes⁵.

Vamos a partir de un concepto básico. Si pretendemos o queremos diagnosticar a los pacientes con HAP en clases funcionales I (sin disnea) o II (disnea de grandes esfuerzos) tendremos que valorarlos en situación de esfuerzo físico; esto es indiscutible. En las primeras definiciones de la enfermedad por CCD se consideraba HP una PAPm en reposo >25 mmHg (como ahora) pero se incluía una definición de esfuerzo, con una PAPm en pico máximo de esfuerzo superior a 30 mmHg. En posteriores conferencias de consenso el concepto de HP de esfuerzo se retiró, argumentando que no se sabía el comportamiento de la PAPm en diferentes grupos poblacionales (niños, ancianos, obesos, etc) y que, por tanto, no se podía estandarizar. Nosotros, en este aspecto, estamos, como no podía ser de otra forma, totalmente de acuerdo; no se trata de hacer pruebas de esfuerzo a todos los pacientes con sospecha de HP. Sin embargo, eso no implica que, en pacientes con riesgo de desarrollar una HAP como son nuestros pacientes con ES, que refieran disnea de grandes esfuerzos, que presentan otros marcadores de riesgo para desarrollar HAP como un NT-proBNP increscente, una DLCO progresivamente en descenso con TACAR sin datos de EPI, o un cociente CVF/DLCO elevado, las pruebas de esfuerzo nos puedan ayudar a diagnosticar una HAP en fases precoces cuando el ecocardiograma de reposo es normal. Nosotros publicamos un estudio de ecocardiografía de esfuerzo en los pacientes en seguimiento en nuestra Unidad con diagnóstico de ES⁶. Observamos que había un grupo de pacientes que en reposo presentaban en el ecocardiograma una presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) rigurosamente normal y que en el pico máximo de esfuerzo, presentaban PAPs desproporcionadamente elevadas. Correlacionamos este aumento con otros marcadores de HP como el BNP y la DLCO y concluimos que, este subgrupo de pacientes, probablemente eran pacientes con mayor riesgo de desarrollar una HP de reposo. En los últimos años, han sido muchos los artículos intentando demostrar el papel del ecocardiograma de esfuerzo en el diagnóstico precoz de la HAP en los pacientes con ES. Recientemente se ha publicado una revisión sistemáti-

Figura 1.



ca al respecto⁷; aunque existe una heterogeneidad en los métodos, en los pacientes incluidos, en los protocolos aplicados y en los puntos de corte para definir PAPs con el ejercicio, la conclusión es que en los pacientes con ES el ecocardiograma de esfuerzo permite estratificar el riesgo de desarrollar HP de forma individualizada e incluso seleccionar a los pacientes a los que realizar un CCD de esfuerzo⁸.

Pongamos un ejemplo: mujer de 56 años de edad, con ES limitada de más de 3 años de evolución con una DLCO de 62 % y un cociente CFV/DLCO de ¹⁹; revisando pruebas funcionales respiratorias previas observamos una caída progresiva de la DLCO que hace 2 años estaba en 80 %. Clínicamente refiere disnea de grandes esfuerzos. En TACAR no hay datos de EPI significativa y en los ecocardiogramas de control la PAPs en reposo es normal. Analíticamente tiene un NT-proBNP ligeramente elevado. ¿Qué actitud podríamos adoptar? El algoritmo DETECT no sería aplicable al tener una DLCO >60 %; podríamos esperar a repetir las pruebas respiratorias hasta que estén por debajo de ese umbral. La otra opción sería realizar un ecocardiograma de esfuerzo. Se realiza mediante cicloergómetro detectándose en pico máximo de esfuerzo una elevación desproporcionada de la PAPs a 60 mmHg con dilatación en el ecocardiograma del ventrículo derecho. Todos los datos sugieren que la paciente tiene una HAP. Nosotros aconsejaríamos la realización de un CCD. La paciente acepta, y el hemodinamista también.

Pudieran pasar varias situaciones:

- La PAPm es de 26 mmHg, la PCP de 8 mmHg y las RVP de 3 UW: la paciente reúne, en este caso, criterios hemodinámicos de HAP asociada a ES (grupo 1 de Niza).
- La PAPm es de 23 mmHg, la PCP de 8 mmHg y las RVP de 3 UW. Esta PAPm entre 20 y 25 mmHg es lo que se considera una HAP “borderline”, y como comentaremos a continuación, en pacientes con ES tiene unas consideraciones especiales. En este grupo podría hacerse también un cateterismo de esfuerzo.
- La PAPm en reposo es de 20 mmHg, la PCP de 8 mmHg y las RVP de 2,8 UW. En esta situación, podríamos concluir que la paciente no tiene una HP y que la causa de su disnea de esfuerzo es otra. No obstante, viendo el comportamiento de la PAPs y del ventrículo derecho en el ecocardiograma de esfuerzo, podríamos indicar hacer un CCD de esfuerzo.

Recientemente se ha publicado un estudio sobre CCD de esfuerzo en pacientes con ES⁸. Se clasificaron a los pacientes como HAP reposo (PAPm >25 mmHg y PCP <15 mmHg), HP inducida por el ejercicio (PAPm >30 mmHg y cociente PAPm/gasto cardíaco (GC) > 3mmHg/L-1/min-1, y pacientes sin HP. De 65 pacientes que no tenían HP en reposo y se les practicó CCD de esfuerzo, 28 cumplieron criterios de HP de esfuerzo.

El hecho de introducir como criterio diagnóstico el cociente PAPm/GC descarta que el aumento de la PAP fuese por un aumento del GC y sí por aumento de las resistencias vasculares. Los autores concluyen que los pacientes con PAPm en reposo y un incremento de PAPm en ejercicio con una afectación de la distensibilidad pueden ser pacientes con una vasculopatía pulmonar en fase inicial, y que este grupo, durante su seguimiento, tiene una supervivencia similar a los pacientes con HAP de reposo.

En el caso clínico que hemos presentado, con alta sospecha de HAP, si el diagnóstico no se hubiese confirmado con el CCD de reposo, nosotros habríamos intentado la realización de un CCD de esfuerzo. Si el CCD de esfuerzo fuese compatible con un HAP, probablemente habríamos planteado iniciar tratamiento vasodilatador específico.

Para terminar este bloque nos gustaría hacer una breve referencia a lo que se considera HP "borderline" y su importancia en pacientes con ES. Si asumimos que el incremento de la PAPm es un proceso que aparece a lo largo del tiempo, debe haber una fase de transición entre la normalidad (PAPm <20 mmHg) y la HAP (PAPm >25 mmHg). Este intervalo de PAPm es lo que se denomina HP "borderline" y puede representar una fase precoz de la enfermedad^{9,10}. Estos pacientes tienen más riesgo de desarrollar una auténtica HAP, con una hazard ratio de 3,7¹¹. A los 3 y 5 años, el 19 % y 27 % respectivamente de los pacientes presentan criterios de HP. En un trabajo en el que se valoró el inicio del tratamiento vasodilatador específico en este grupo de pacientes, se observó que bosentan puede retrasar la progresión¹².

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE UNA HP EN UNA PACIENTE CON ES

Para hacer el diagnóstico diferencial de una probable HP en un paciente con ES nos vamos a basar en un hipotético caso clínico:

Mujer de 67 años de edad, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales e hipertensión arterial en tratamiento con IECAs. Remitida para estudio de fenómeno de Raynaud de 5 años de evolución, con criterios de gravedad en el último invierno con aparición de lesiones isquémicas en pulpejos. En la anamnesis refiere disnea progresiva de 1 año de evolución hasta hacerse de mínimos esfuerzos. En la exploración física destaca la presencia de esclerosis cutánea distal y un reforzamiento del segundo tono en la auscultación cardíaca. Test de 6 minutos marcha (T6MM) en el que camina 305 metros. Capilaroscopia con megacapilares difusos y algunas zonas avasculares. Análítica general en la que destaca un BNP ligeramente elevado y un ácido úrico normal. Autoinmunidad con anticuerpos anti-

centrómicos positivos. Electrocardiograma (ECG) con eje desviado hacia la derecha. Pruebas funcionales respiratorias con DLCO baja, CVF normal y cociente CVF/DLCO de 2. TACAR con algunas zonas aisladas en vidrio deslustrado, con aumento de tamaño del cono de la arteria pulmonar que es de diámetro superior al de la aorta, sugerente de HP. Ecocardiograma con PAPs de 60 mmHg con datos de disfunción del ventrículo derecho e hipertrofia ventricular izquierda con aurícula izquierda ligeramente dilatada.

En este caso, los objetivos serían confirmar la HP y descartar otras causas de la HP para clasificarla como una HAP.

Los pacientes con ES pueden presentar afectación miocárdica secundaria a fibrosis y alteraciones en la microcirculación. Aunque menos del 20 % desarrollarán manifestaciones clínicas, la afectación subclínica, especialmente en forma de disfunción diastólica, es más frecuente¹³. Además, los pacientes con ES pueden presentar factores de riesgo clásico para el desarrollo de disfunción diastólica¹⁴. Estos pacientes pueden tener una HP postcapilar asociada a afectación cardíaca (grupo 2 de Niza). Para intentar poner de manifiesto esta disfunción diastólica silente se puede realizar un ecocardiograma de esfuerzo con valoración de parámetros de función diastólica a través del flujo doppler trasmitral con el cociente E/A (siendo E la velocidad trasvalvular diastólica precoz y A la tardía), y el doppler tisular del anillo mitral con el cociente E/e' (siendo e' la velocidad en anillo mitral diastólica precoz)⁷, o bien una resonancia magnética cardíaca que puede poner de manifiesto fibrosis endomiocárdica¹⁵. En este grupo de pacientes la clasificación de la HP como una HAP (grupo 1 de Niza) o asociada a la cardiopatía (grupo 2 de Niza) no es siempre fácil, siendo además posible la combinación de ambas, es decir un componente pre y postcapilar. Algunos hallazgos en el CCD, como comentaremos más tarde, permitirán desenmascarar disfunciones diastólicas silentes y pacientes con componente mixto.

Aunque clásicamente se ha considerado que los pacientes con formas limitadas de ES (ESI) tenían menor riesgo de desarrollar EPI que las formas difusas (ESd) y un mayor riesgo de HAP en fases avanzadas de la enfermedad, actualmente sabemos que tanto las formas limitadas como difusas pueden desarrollar HAP y EPI en cualquier momento de la evolución de la enfermedad. Para complicar más el diagnóstico, muchos pacientes pueden desarrollar una HP secundaria a la EPI; en estos casos, clasificar la HP como una HAP (grupo 1 de Niza) o asociada a enfermedad pulmonar/hipoxia (grupo 3 de Niza) es difícil. La presencia de una EPI en un paciente con ES con HAP aumenta la mortalidad independientemente de su hemodinámica¹⁶. En el caso que presentamos, dos aspectos son fundamentales para descartar la EPI como causa de la HP: el primero son los hallazgos en la TACAR, sin datos de fibrosis extensa¹⁷, y el segundo el cociente CVF/DLCO de 2. Un cociente CVF/DLCO superior a 1,5

orienta a que la HP es secundaria a una vasculopatía más que a una afectación intersticial¹⁸.

La EVO es una causa rara de HP en pacientes con ES debida a una oclusión difusa y generalizada de las vénulas pulmonares por tejido fibroso¹⁹. Aunque el diagnóstico es histológico, los hallazgos en la TACAR con la triada de adenopatías, opacidades en vidrio deslustrado centrolobulares y presencia de líneas septales son muy orientadoras²⁰. El diagnóstico diferencial es fundamental ya que el tratamiento, como comentaremos posteriormente debe iniciarse con precaución, monitorización clínica y con altas dosis de diuréticos por el alto riesgo de desarrollar edema pulmonar. La EVO está adquiriendo tanta importancia en la ES que, aunque en la evaluación inicial no hubiera signos clínicos, un empeoramiento clínico en cualquier paciente debería ser motivo de replantearse el diagnóstico.

Finalmente aunque los pacientes con ES tienen mayor riesgo de enfermedad tromboembólica, especialmente aquellos con anticuerpos antifosfolípidos positivos, la asociación de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica en pacientes con ES es excepcional²¹. En estos casos, la HP se clasificaría en el grupo 4 de Niza. La realización de una gammagrafía de ventilación/perfusión normal excluye el diagnóstico.

Una vez descartadas todas las etiologías, el diagnóstico más probable sería el de una HAP en ES (grupo 1 de Niza) y el siguiente paso sería la realización de un CCD.

Vamos a plantear 3 hipotéticos CCD:

- CCD con PAPm de 30 mmHg, PCP de 6 mmHg: este caso sería compatible con un HAP (HP del grupo 1 de Niza).
- CCD con PAPm de 30 mmHg y PCP de 20 mmHg: en los casos en los que se detecte una PCP elevada, compatible con una HP del grupo 2, asociada a cardiopatía izquierda, se recomienda clasificar a los pacientes en dos grupos atendiendo al gradiente diastólico traspulmonar (GDT) que es el resultado de restar la PCP a la PAP diastólica (PAPd), y considerar las resistencias vasculares pulmonares (RVP). Así, si el GDT es inferior a 7 mmHg y/o las RVP \leq a 3 UW, estaríamos ante una HP postcapilar aislada, del grupo 2. Por contra, si GDT es mayor o igual a 7 y/o las RVP superiores a 3 UW estaríamos ante un HP combinada con componente pre y postcapilar. En este último grupo, se puede valorar la realización de tratamiento como si fuese del grupo 1, con especial precaución al desarrollo de signos de insuficiencia cardíaca.
- CCD con PAPm de 30 mmHg y PCP en torno a 15 mmHg: en estos casos siempre tenemos dudas de si el paciente presenta una insuficiencia cardíaca diastólica silente. En esta situación tenemos varias posibilidades:
- Realizar una sobrecarga con 500 ml de suero fisiológico en 10 minutos y volver a determinar la PCP. En un estudio publicado en 2013 en pacientes con ES en el que se consideró disfunción diastólica si-

lente una PCP >15 mmHg con la sobrecarga de volumen, 6 de 24 pacientes considerados inicialmente como del grupo 1 se reclasificaron en grupo 2²².

Realizar, como comentamos previamente un cateterismo de esfuerzo, donde se puede poner de manifiesto una disfunción diastólica⁸.

TRATAMIENTO

Una vez que se decida la necesidad de tratamiento, tenemos que tener en consideración varios aspectos:

1. Medidas generales: siguiendo las recomendaciones de las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología y Neumología de 2015⁴ se recomienda:

- Oxigenoterapia en pacientes con una pO₂ <60 mmHg o una S_O2 <91%.
- Diuréticos en pacientes con signos de insuficiencia cardíaca derecha.
- El uso de anticoagulantes orales es controvertido. Aunque estudios iniciales parecían demostrar una menor mortalidad en los pacientes anticoagulados, los resultados del estudio COMPERA²³ (Comparative Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension) y del registro americano REVEAL²⁴ parecen no demostrar un beneficio clínico claro. Las recomendaciones de las Guías de 2015 son el uso de anticoagulación solo en casos individuales, en pacientes con predisposición a trombosis y en ausencia de riesgo de hemorragia, con un seguimiento estrecho de las cifras de hemoglobina. Respecto al uso de los nuevos anticoagulantes, la experiencia es escasa y recientemente se han publicado las bases del estudio SPHInX en el que se valorará la eficacia de apixaban en este grupo de pacientes²⁵.

2. Tratamiento vasodilatador específico: con varias cuestiones ¿con cuál empezar?, ¿qué aportan los nuevos fármacos?, ¿tratamiento combinado de entrada?, ¿qué objetivos terapéuticos?.

Para no alargar demasiado esta revisión, hemos sintetizado en la Tabla 1 los estudios con los vasodilatadores pulmonares clásicos empleados específicamente en pacientes con enfermedades del tejido conectivo, y posteriormente vamos a comentar los estudios realizados con los nuevos fármacos.

En los últimos años se han publicado diversos estudios con los nuevos fármacos, entre los que destacan:

- Macitentan: es un antagonista de los receptores de la endotelina que tiene el privilegio de ser el primer fármaco aprobado para el tratamiento de la HAP con los objetivos basados en el consenso de Niza. En el estudio SERAPHIN se incluyeron un total de 742 pacientes, 224 de ellos con enfermedades del tejido conectivo³⁵. El objetivo prin-

Tabla 1. Fármacos vasodilatadores clásicos y estudio específicos en pacientes con enfermedades del tejido conectivo.

Autor/acrónimo/Año	Fármaco	Duración (semanas)	n	Objetivos
Denton et al. 2006 ²⁶ . Subanalysis of Study-351 and BREATHE-1	Bosentan	12 ó 16	66	T6MM
Launay et al. 2010 ²⁷	Bosentan	12 y 52	49	T6MM
Badesch et al. 2007 ²⁸ . Sub-analysis of ARIES-1 and -2	Ambrisentan	12	124	T6MM
Badesch et al. 2012 ²⁹ . ARIES-3	Ambrisentan	24	40	T6MM
21 Badesch et al. 2007 ³⁰ . Sub-analysis of SUPER-1	Sildenafil	12	84	T6MM
Galiè et al. 2009 ³¹ . Sub-analysis of PHIRST	Tadalafil	16	89	T6MM
Badesch et al. 2000 ³²	Epoprostenol	12	111	T6MM, Supervivencia
Oudiz et al. 2004 ³³ . Sub-analysis of Simonneau et al. 2002 ³⁴	Treprostinil	12	90	T6MM

cial fue uno compuesto en el que se consideró: muerte de cualquier causa o tiempo hasta el primer evento relacionado con la HAP, definido como empeoramiento clínico, inicio de prostaglandinas intravenosas o subcutáneas, trasplante pulmonar o septostomía atrial. Los autores concluyen que macitentan reduce de forma significativa el objetivo combinado de morbimortalidad.

- Riociguat: es un nuevo fármaco aprobado para el tratamiento de la HAP y de la HP tromboembólica crónica. Actúa a través de la vía del óxido nítrico, como los inhibidores de la fosfodiesterasa-5, pero por otro mecanismo, estimulando el enzima guanilato ciclasa; esto es importante, porque no se deben combinar entre sí por el riesgo de desarrollar hipotensión. Los estudios que demuestran su eficacia en pacientes con HAP en ES son el PATENT-1 y su estudio de extensión a dos años, el PATENT-2³⁶. Se incluyeron un total de 111 pacientes con enfermedades del tejido conectivo, 66 de ellos con ES. Riociguat mejoró el T6MM, la clase funcional de la OMS, las resistencias vasculares pulmonares y el índice cardíaco. La supervivencia a dos años fue similar para los pacientes con HAP idiopática y asociada a enfermedad del tejido conectivo.
- Selexipag: es un nuevo fármaco para el tratamiento de la HAP, aún no aprobado en España. Es un agonista oral selectivo del receptor IP de la prostaglandina. El estudio GRIPHON es un ensayo clínico en el que se valora la eficacia de selexipag en 1156 pacientes con HAP, 334 con enfermedades del tejido conectivo³⁷. El objetivo principal fue compuesto: muerte de cualquier causa o complicación relacionada con la HAP definida como progresión o empeoramiento que motivase hospitalización,

inicio de prostaglandinas parenterales o necesidad de trasplante pulmonar o septostomía atrial. La conclusión del ensayo fue que entre pacientes con HAP el riesgo de alcanzar el objetivo compuesto fue significativamente menor con selexipag que con placebo, sin observarse diferencias en la mortalidad entre ambos grupos.

- El estudio AMBITION (Ambrisentan and Tadalafil in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension), investigó la eficacia y seguridad del tratamiento inicial combinado con ambrisentan y tadalafil, comparado con la monoterapia con cualquiera de los dos fármacos³⁸. El objetivo principal fue el tiempo hasta la presentación de muerte, hospitalización por empeoramiento de la HAP, progresión de la enfermedad o respuesta clínica no satisfactoria. Con posterioridad se han publicado los resultados post hoc en pacientes exclusivamente con enfermedades del tejido conectivo (187/500), siendo 167 pacientes con ES³⁹. La combinación inicial redujo el riesgo de fallo clínico frente a la monoterapia tanto en el global de pacientes con enfermedades del tejido conectivo (HR 0,43) como específicamente en pacientes con ES (HR 0,44).

En la tabla 2, se recogen los grados de recomendación y los niveles de evidencia de los diferentes fármacos aprobados para el tratamiento de la HAP.

Una vez que decidamos iniciar tratamiento, deberemos decidir si empezar con monoterapia y si no se consiguen los objetivos terapéuticos, añadir un segundo fármaco, o si empezamos con tratamiento combinado. La respuesta a esta cuestión no está bien establecida. Nosotros, salvo casos excepcionales, y dado que la mayoría de las HAP las diagnosticamos en fases precoces

Tabla 2. Tratamientos disponibles, con grados de recomendación y nivel de evidencia en las distintas clases funcionales de la OMS.

Tratamiento		Grado - Nivel		
		Clase OMS II	Clase OMS III	Clase OMS IV
Antagonista de receptor de la endotelina	Ambrisentan	I-A	I-A	IIb-C
	Bosentan	I-A	I-A	IIb-C
	Macitentan	I-B	I-B	IIb-C
Inhibidores de fosfodiesterasa-5	Sildenafil	I-A	I-A	IIb-C
	Tadalafil	I-B	I-B	IIb-C
	Vardenafilo	IIb-B	IIb-B	IIb-C
Estimuladores de la guanilato-ciclasa	Riociguat	I-B	I-B	IIb-C
Análogos de prostaciclina	Epoprostenol		I-A	I-A
	Iloprost inh		I-B	IIb-C
	Iloprost iv		IIa-C	IIb-C
	Treprostinil sc		I-B	IIb-C
	Treprostinil inh		I-B	IIb-C
	Treprostinil iv		IIa-C	IIb-C
	Treprostinil oral		IIb-B	IIb-C
Agonistas del receptor IP	Selexipag oral	I-B	I-B	T6MM

por la búsqueda activa que hacemos de esta complicación en nuestros pacientes, iniciamos tratamiento en monoterapia y, si no conseguimos objetivos terapéuticos en el plazo de 3 meses, añadimos un segundo fármaco.

Los objetivos del tratamiento (Tabla 3) son una combinación de datos clínicos, resultados de test de esfuerzo cardiopulmonar, datos de laboratorio, hallazgos ecocardiográficos y hemodinámicos, haciendo la salvedad de que, en pacientes con ES el T6MM, raramente

Tabla 3. Evaluación del riesgo en HAP.

Factores pronósticos	Riesgo bajo (<5%)	Riesgo intermedio (5-10%)	Riesgo alto (>10%)
Signos de IC derecha	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión síntomas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Ocasional	Repetición
CF-OMS	I,II	III	IV
T6MM	>440m	165-440m	<165m
Test de esfuerzo cardiopulmonar	VO2 pico >15ml/min/kg (>65% del predicho) VE/VCO2 <36	VO2 pico 11-15ml/min/kg (35-65% del predicho) VE/VCO2 36-44.9	VO2 pico <11l/min/kg (35-65% del predicho) VE/VCO2 >45
BNP, NT-proBNP	<50ng/l, <300ng/l	50-300ng/l, 300-1400ng/l	>300ng/l, >1400ng/l
Imagen: -ecocardiograma -resonancia	Area de AD<18cm2, sin derrame pericárdico	Area de AD 18-25cm2, con derrame mínimo o ausente	Area de AD>25cm2, con derrame pericárdico
Hemodinámica	PAD<8mmHg, IC>2,5l/min/m2 SvO2>65%	PAD 8-14mmHg, IC2-2,4l/min/m2 SvO260-65%	PAD>148mmHg, IC<2l/min/m2 SvO2<60%

es superior a los 440 m, aún en ausencia de HAP, y los niveles de pro-BNP también suelen ser mayores en población no ES, sin que ello suponga mayor gravedad.

Salvo que el diagnóstico se realice en clase funcional IV, en que la evidencia indica el uso de epoprostenol intravenoso, en el resto de situaciones la idea es ir sumando tratamientos a dosis máximas hasta conseguir los objetivos, dejando el tratamiento parenteral (treprostinil/epoprostenol) como última opción, por las complicaciones inherentes a su administración.

Finalmente, si fracasa el tratamiento médico se puede remitir al paciente para valoración de trasplante de pulmón. Aunque el trasplante es una opción para pacientes con HAP de otras etiologías, la afectación extrapulmonar fundamentalmente la dismotilidad esofágica, el riesgo de crisis renal y los trastornos en la nutrición son factores limitantes para su realización⁴⁰. Recientemente se ha publicado un estudio de supervivencia en pacientes trasplantados comparados con fibrosis pulmonar, y en pacientes con ES seleccionados, la supervivencia al año y a los 5 años fue similar⁴¹.

MENSAJES CLAVE

- La HAP es una complicación prevalente y grave de los pacientes con ES. El diagnóstico en fase precoz es fundamental
- No todos los pacientes con ES e HP tienen HAP. Es necesario siempre descartar otras causas de la HP como la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y la enfermedad venooclusiva.
- El algoritmo DETECT es una herramienta muy útil para sentar la indicación de la realización del CCD en los pacientes con ES.
- El ecocardiograma de esfuerzo es, en nuestra opinión, una prueba fundamental para el diagnóstico precoz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015;46:903–75
2. Coghlan JG, Denton CP, Gruenig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1340–1349
3. Hao Y, Hudson M, Baron M, Carreira P, Stevens W, Rabusa C, et al. Early mortality in a multinational systemic sclerosis inception cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Dec 28
4. Callejas Rubio JL, Parra Rosado P, Ortego M. Stress echocardiogram in the early diagnosis of systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension. *Med Clin (Barc)*. 2016 Jul 15;147(2):91
5. García Hernández FJ, Castillo Palma MJ, Montero Mateos E, González León R, López Haldón JE, Sánchez Román J. Cribado de hipertensión pulmonar en una cohorte española de pacientes con esclerosis sistémica. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(1):1–7
6. Callejas-Rubio JL, Moreno-Escobar E, de la Fuente PM, Perez LL, Fernandez RR, Sanchez-Cano D, et al. Prevalence of exercise pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *J Rheumatol*. 2008;35(9):1812–6
7. Baptista R, Serra S, Martins R, Teixeira R, Castro G, Salvador MJ, et al. Exercise echocardiography for the assessment of pulmonary hypertension in systemic sclerosis: a systemic review. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jul 2;18(1):153
8. Stamm A, Saxer S, Lichtblau M, Hasler ED, Jordan S, Huber LC et al. Exercise pulmonary haemodynamics predict outcome in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2016; 48: 1549–1552
9. Kovacs G, Olschewski H. Borderline pulmonary pressures in scleroderma - a 'pre-pulmonary arterial hypertension' condition?. *Arthritis Res Ther*. 2015 May 18;17:123
10. Visovatti SH, Distler O, Coghlan J, Denton CP, Grunig E, Bonderman D, et al. Borderline pulmonary arterial pressure in systemic sclerosis patients: a post-hoc analysis of the DETECT study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:493
11. Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, Denton CP, Coghlan JG. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1074–84
12. Kovacs G, Maier R, Aberer E, Brodmann M, Graninger W, Kqiku X, et al. Pulmonary arterial hypertension therapy may be safe and effective in patients with systemic sclerosis and borderline pulmonary artery pressure. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):1257-62
13. Bissell LA, Yusuf MY, Buch MH. Primary myocardial disease in scleroderma—a comprehensive review of the literature to inform the UK Systemic Sclerosis Study Group cardiac working group. *Rheumatology (Oxford)* 2016 Dec 10
14. Vemulapalli S, Cohen L, Hsu V. Prevalence and risk factors for left ventricular diastolic dysfunction in a scleroderma cohort. *Scand J Rheumatol*. 2016 Sep 16:1-7
15. Krumm P, Mueller KA, Klingel K, Kramer U, Horger MS, Zitzelsberger T, et al. Cardiovascular magnetic resonance patterns of biopsy proven cardiac involvement in systemic sclerosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016 Oct 21;18(1):70
16. Michelfelder M, Becker M, Riedlinger A, Siegert E, Drö-

- mann D, Yu X, et al. Interstitial lung disease increases mortality in systemic sclerosis patients with pulmonary arterial hypertension without affecting hemodynamics and exercise capacity. *Clin Rheumatol.* 2016 Dec 27
17. Molberg O, Hoffmann-Vold AM. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: progress in screening and early diagnosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016 Nov;28(6):613-8
 18. Donato L, Giovanna Elisiana C, Giuseppe G, Pietro S, Michele C, Brunetti ND, et al. Utility of FVC/DLCO ratio to stratify the risk of mortality in unselected subjects with pulmonary hypertension. *Intern Emerg Med.* 2016 Nov 25
 19. Daraban AM, Enache R, Predescu L, Platon P, Constantinescu T, Mihai C, et al. Pulmonary veno-occlusive disease: a rare cause of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. Case presentation and review of the literature. *Rom J Intern Med.* 2015 Apr-Jun;53(2):175-83
 20. Günther S, Jaïs X, Maitre S, Bérezné A, Dorfmueller P, Seferian A, et al. Computed tomography finding of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2012 Sep;64(9):2995-3005
 21. Schoenfeld SR, Choi HK, Sayre EC, Aviña-Zubieta JA. Risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in Systemic Sclerosis: a general population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Feb;68(2):246-53
 22. Fox BD, Shimony A, Langleben D, Hirsch A, Rudski L, Schlsinger R, et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2013 Oct;42(4):1083-91
 23. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation.* 2014;129:57-65
 24. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, Sen GP, Selej M, Benton WW, Hill NS, Farber HW. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the registry to evaluate early and long-term PAH disease management (REVEAL). *Circulation.* 2015 Dec 22;132(25):2403-11
 25. Calderone A, Stevens W, Prior D, Nandurkar H, Gabbay E, Proudman SM, et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of oral anticoagulation with apixaban in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: the SPHInX study protocol. *BMJ Open.* 2016 Dec 8;6(12):e011028
 26. Denton CP. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1336-40
 27. Launay D, Sitbon O, Le Pavec J, Savale L, Tcherakian C, Yaici A, et al. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil. *Rheumatology.* 2010;49:490-500
 28. Badesch DB. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension: a comparison by PAH etiology. *Chest Am Coll Chest Phys.* 2007;132:488b-9b
 29. Badesch DB, Feldman J, Keogh A, Mathier MA, Oudiz RJ, Shapiro S, et al. ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovascular Therapeutics.* Blackwell Publishing Ltd; 2012;30:93-9
 30. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galiè N, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheum.* 2007;34:2417-22
 31. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation.* 2009;119:2894-903
 32. Badesch DB, Tapson VF, McGoan MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;132:425-34
 33. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, Galiè N, Rich S, Rubin LJ, et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest.* 2004 Aug;126(2):420-7
 34. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Mar 15;165(6):800-4
 35. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013 Aug 29;369(9):809-18
 36. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, Grimminger F, He JG, Riemekasten G, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jul 25
 37. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2015 Dec 24;373(26):2522-33
 38. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2015 Aug 27;373(9):834-44
 39. Coghlan JG, Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. *Ann Rheum Dis.* 2016 Dec 30
 40. Richardson CB, Singer JP. Lung Transplantation for Scleroderma-related Lung Disease. *Curr Respir Care Rep.* 2014 Sep; 3(3): 79-87
 41. Crespo MM, Bermudez CA, Dew MA, Johnson BA, George MP, Bhama J, et al. Lung Transplant in Patients with Scleroderma Compared with Pulmonary Fibrosis. Short- and Long-Term Outcomes. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 Jun;13(6):784-92



Chary López Pedrera
Mª Ángeles Aguirre Zamorano
Raquel Ríos Fernández

Servicio de Reumatología. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba.

Financiado por: Instituto de Salud Carlos III (PI15/1333 y Consejería de Salud, Junta de Andalucía (CTS-7940).

MECANISMOS DE ATEROSCLEROSIS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO Y EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

INTRODUCCIÓN

La enfermedad vascular aterotrombótica representa un problema global de salud pública de creciente importancia. A pesar de los avances que se han realizado en el tratamiento de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad (infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, aneurisma aórtico, vasculopatía periférica, etc.) las recidivas son frecuentes y la morbilidad continúa siendo elevada. Un aspecto importante de la prevención y tratamiento de la aterotrombosis consiste en identificar precozmente a los sujetos con riesgo cardiovascular aumentado, susceptibles de desarrollar episodios trombóticos.

Los nuevos conceptos relacionados con la patogénesis de la aterotrombosis (AT), según los cuales la inflamación generada por un mecanismo inmunológico se considera determinante, han permitido considerar que un proceso autoinmune esté involucrado en su inicio y perpetuación¹. Las enfermedades autoinmunes más estudiadas en relación con la AT son aquellas en las que ocurre una mayor incidencia, como el lupus eritematoso sistémico (LES) y el síndrome antifosfolípido primario (SAF). El desarrollo de enfermedad cardiovascular en estas patologías implica factores genéticos, así como otros factores de riesgo adquiridos (p. ej. hipercolesterolemia, diabetes mellitus e hipertensión). Los componentes protrombóticos e inflamatorios de la respuesta inmune (principalmente el factor tisular y diversas citoquinas), el estrés oxidativo, así como elementos autoinmunes (p. ej. auto-anticuerpos, auto-antígenos y linfocitos autorreactivos) parecen estar también implicados en estos procesos².

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PATOLOGÍAS AUTOINMUNES: AUTO-AUTICUERPOS COMO FACTORES DE RIESGO ATEROTROMBÓTICO

En enfermedades autoinmunes como el SAF y el LES se presentan eventos coronarios agudos sin que medien factores de riesgo tradicionales previos que los justifiquen. El análisis de los mecanismos que llevan al desarrollo de una aterotrombosis prematura y/o acelerada en estas patologías permite establecer similitudes entre la aterogénesis y los procesos inflamatorios crónicos que caracterizan a estas enfermedades: incremento en la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio, aumento del reclutamiento de células proinflamatorias y activación de macrófagos, aumento en la expresión de citoquinas, factores de crecimiento y otros factores inflamatorios que interrelacionan los distintos tipos celulares. Así, la presencia de una enfermedad autoinmune constituye un factor de riesgo aterogénico de gran peso, ya que aumenta la probabilidad de un evento trombótico en mayor grado y en menor tiempo que los factores de riesgo tradicionales.

Estudios celulares y moleculares recientes han demostrado que dentro de la placa arteriosclerótica los mecanismos proinflamatorios y protrombóticos están íntimamente asociados. En enfermedades autoinmunes sistémicas se han propuesto numerosas teorías para explicar dichos mecanismos, aunque la patogénesis parece ser multifactorial.

La activación monocítica inducida por los anticuerpos antifosfolípido (AAF), presentes en pacientes con SAF y en un alto porcentaje de LES, se produce por una compleja interacción entre numerosos efectores intracelulares, responsables últimos del desarrollo de trombosis (Figura 1). Hace algunos años nuestro grupo describió que un proceso esencial es la inducción de la actividad procoagulante, mediante la activación del factor tisular (TF), el principal iniciador de la coagulación sanguínea³. La señalización intracelular asociada a dicha activación esta mediada por los receptores activados por proteasas (PAR, mediadores de respuestas críticas para la trombosis, hemostasia y procesos inflamatorios y participantes en el desarrollo de arteriosclerosis), cuya expresión se encuentra incrementada en los monocitos de los pacientes con SAF⁴. Estudios complementarios han demostrado que dicha señalización intracelular, inducida por los AAF, implica la activación constitutiva de MAPK y NFkappaB⁵, así como la promoción de la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y su receptor Flt1 en monocitos de estos pacientes⁶. De modo adicional, estudios proteómicos posteriores han conducido a la identificación de nuevas proteínas (cuya expresión se encuentra alterada por efecto directo de los AAF) implicadas en el desarrollo de trombosis y la activación de la respuesta inmune (p. ej., protein disulfuro isomerasa, anexina I,

anexina II, catalasa, ubiquitin-Nedd8, proteínas RhoA y Hsp60)⁷. La imbricación de todas estas proteínas y mecanismos intracelulares resulta, pues, en la inducción de un estado procoagulante y proinflamatorio en estos pacientes.

Los anticuerpos antifosfolípido y otros autoanticuerpos presentes en el SAF (como los anti-HDL y anti-apolipoproteína I), son también responsables del desarrollo de enfermedad cardiovascular y aterosclerosis a través de otros mecanismos complementarios que incluyen la formación de complejos anti-LDLox/anti-β2GPI, lo que facilita o acelera la absorción de LDLox por los macrófagos y su consecuente conversión en células espumosas. Además, tanto macrófagos como células endoteliales, adhieren β2GPI durante el proceso aterosclerótico, de modo que los anticuerpos promueven la adhesión de los macrófagos al endotelio mediada por moléculas de adhesión como ICAM-1, VCAM-1 o E-selectina⁸. De hecho, se ha demostrado una correlación positiva entre los títulos de anticuerpos anticardiolipina y anti-β2-glicoproteína 1 y la incidencia y gravedad del síndrome coronario agudo, el infarto de miocardio o el accidente cerebrovascular⁹.

En un estudio reciente desarrollado en nuestro laboratorio, en una cohorte de 43 pacientes con SAF¹⁰, pudimos demostrar, como en estudios previos, una correlación positiva entre los títulos de anticuerpos

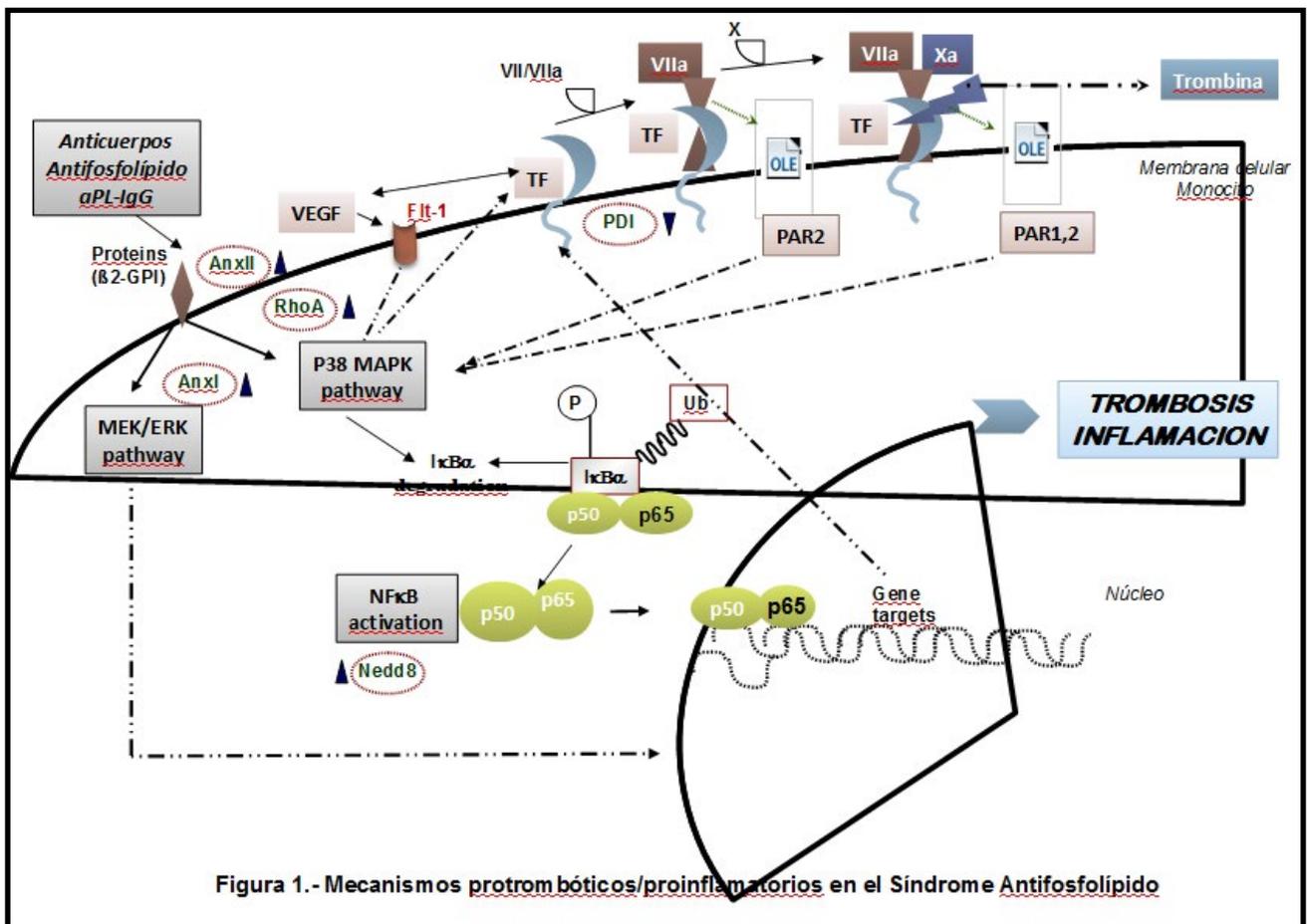


Figura 1.- Mecanismos protrombóticos/proinflamatorios en el Síndrome Antifosfolípido

anti-cardiolipina (aCL) y la ocurrencia de eventos trombóticos en estos pacientes. También demostramos una asociación positiva significativa entre los títulos de estos anticuerpos y la presencia de aterosclerosis precoz, medida como engrosamiento de la íntima media carotídea. Nuestros resultados confirman estudios previos desarrollados por el grupo de Ames et al.¹¹, que también demuestran un aumento en el engrosamiento de la íntima media carotídea asociada al título de aCL de isotipo IgG. Es más, nuestros datos apuntan a la existencia de una aterosclerosis prematura asociada al desarrollo de trombosis, de forma que en nuestra serie, 11 de los 12 pacientes con SAF que mostraban placas ateroscleróticas habían sufrido al menos un evento trombótico previo.

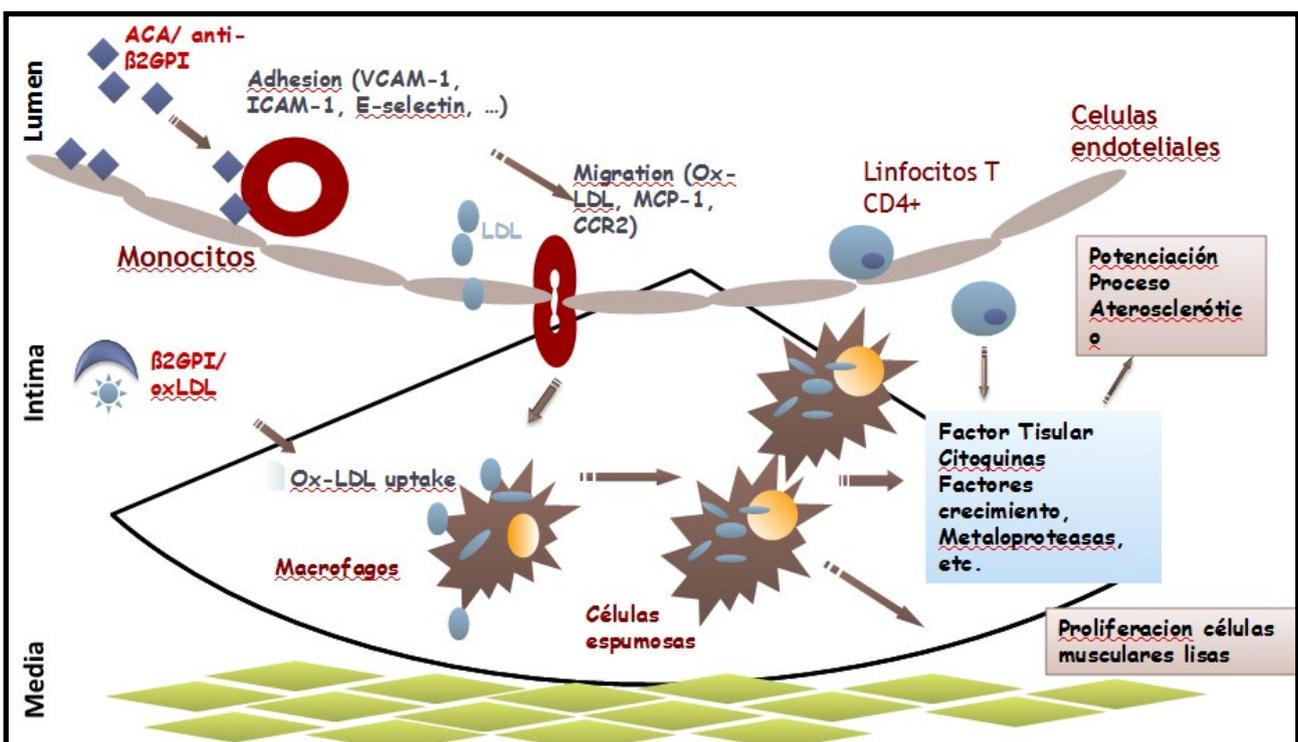
De modo resumido, la secuencia de inicio de formación de la placa aterosclerótica en estos pacientes implicaría (Figura 2): la activación de las células endoteliales por efecto de los anticuerpos aCL y la expresión de moléculas de adhesión que favorecería el reclutamiento de monocitos y linfocitos. Los monocitos activados migran hacia la íntima arterial, donde por acción de los complejos β 2GPI/LDLox se incrementaría la adsorción de LDLox, conduciendo a la formación de células espumosas. Estas células, junto con los linfocitos T, producirían citoquinas, factores de crecimiento, TF, etc., promoviendo la proliferación de las células musculares lisas y la potenciación del proceso aterotrombótico.

Aunque se ha demostrado una relación directa entre la presencia de AAF y el desarrollo de AT y enfermedad CV en pacientes LES, un porcentaje elevado de pacien-

tes lúpicos no presenta positividad para anticuerpos AAF (i.e. aCL o anti- β 2GPI). No obstante, estos pacientes también son susceptibles de sufrir eventos CV. El distintivo inmunológico de los pacientes lúpicos son los auto-anticuerpos contra proteínas nucleares y DNA de doble cadena (ANA, anti-dsDNA), principalmente los anticuerpos anti-dsDNA y los inmunocomplejos circulantes dsDNA/anti-dsDNA¹². En pacientes lúpicos se ha demostrado una correlación de la actividad de la enfermedad con los títulos de anti-dsDNA, adscribiendo así un papel patogénico a dichos anticuerpos¹³. En una cohorte de 85 pacientes, nuestro grupo ha demostrado recientemente una correlación significativa entre los niveles de anti-dsDNA, la actividad de la enfermedad (SLEDAI) y los niveles séricos de diversos marcadores inflamatorios¹⁴. Un estudio paralelo ha confirmado, in vitro, la modulación por anti-dsDNA de la expresión de moléculas asociadas a inflamación y trombosis, junto a la inducción de la disfunción endotelial¹⁵.

Se ha sugerido asimismo que el dsDNA junto a sus autoanticuerpos induce la producción en monocitos de IL-1, activando al inflamasoma NLRP3 a través de la síntesis de especies reactivas de oxígeno (ROS) y el eflujo de K⁺¹⁶. Un trabajo realizado en modelos animales y humanos ha demostrado igualmente la contribución de los anti-dsDNA a la patogénesis de la aterosclerosis¹⁷. En dichos estudios se demuestra que estos anticuerpos promueven la acumulación de colesterol en macrófagos y células musculares lisas, así como la dislipoproteinemia, la citotoxicidad y la liberación de citoquinas.

Figura 2. Implicación de los aPL en el desarrollo de Aterotrombosis en Síndrome Antifosfolípido.



LAS CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNE COMO PROTAGONISTAS DEL PROCESO ATERTROMBÓTICO Y POTENCIALES DIANAS TERAPÉUTICAS

Diversos tipos celulares del sistema inmune actúan como elementos clave en el desarrollo de enfermedad CV en SAF y LES. La activación e interconexión de estas células conduce a la producción de mediadores responsables de inflamación y aterotrombosis.

Los monocitos/macrófagos juegan un papel esencial en la patogenia de la aterotrombosis. Son, no obstante, un grupo celular heterogéneo, con funciones divergentes en inmunidad, aterogénesis y procesos reparativos. Así, en respuesta a estímulos específicos pueden promover la fagocitosis de lipoproteínas citotóxicas, la eliminación de cuerpos apoptóticos, la secreción de citoquinas anti-inflamatorias o la síntesis de proteínas reparadoras de la matriz, que estabilizan las placas ateroscleróticas vulnerables. Pero también pueden promover efectos deletéreos: además de modular el metabolismo lipídico, los monocitos secretan citoquinas inflamatorias, quimioquinas y especies reactivas de oxígeno que dirigen la patogenia. También producen TF y proteasas que contribuyen a la trombosis y la ruptura de la placa aterosclerótica¹⁸. Diversos estudios en pacientes SAF y LES han demostrado múltiples alteraciones en el estatus de activación y funciones secretoras de monocitos circulantes y tisulares, asociados al desarrollo de trombosis, la deregulación de la funcionalidad de los linfocitos T y la producción de autoanticuerpos. Asimismo, su capacidad fagocítica y actividad como células presentadoras de antígenos se encuentran alteradas en estos pacientes¹⁹. Por tanto, la modulación farmacológica de la actividad monocito/macrofágica representa una estrategia terapéutica potencial para la prevención de la aterotrombosis.

Los neutrófilos son células integrantes de la respuesta inflamatoria temprana. Tras un estímulo infeccioso o inflamatorio, estas células de corta vida media liberan ROS y RNs, se degranulan, secretan serín proteasas y otras enzimas, y producen NETs (trampas extracelulares de neutrófilos) constituidas por mallas de cromatina decondensada, histonas, péptidos antimicrobianos y enzimas. Estas estructuras dan origen a diversos estados patológicos que incluyen trombosis (por activación plaquetar e inducción de TF y factor vonWillebrand)^{20,21}, aterosclerosis (mediante la producción de ROS y la activación leucocitaria)²² y autoinmunidad (a través del aumento de la carga auto-antigénica)²³. Numerosas evidencias en la última década han implicado a los neutrófilos en el inicio y perpetuación del LES, así como en el daño orgánico resultante. Varios estudios, incluyendo uno reciente realizado por nuestro grupo, ha demostrado asimismo que los neutrófilos en pacientes LES son activados en el compartimento vascular, sobreexpresan moléculas de adhesión y ROS, y

secretan mediadores inflamatorios tales como citoquinas, defensinas, lactoferrina y otras proteínas bactericidas^{14,24,25}.

La inmunidad adaptativa afecta igualmente al inicio y la progresión de la aterosclerosis. Se desarrolla cuando antígenos como la LDLox y las proteínas de choque térmico son reconocidas por linfocitos T y B. Aún hay muy pocos datos en EAS en este campo. En pacientes con LES sólo un estudio ha identificado un desequilibrio en la presencia de células Th17/Treg asociado al desarrollo de aterosclerosis²⁶. Se ha identificado también un subtipo de linfocitos B (CD11bCD20+CD27+CD43+) denominadas células B-1 organizadoras, que están incrementadas en pacientes LES, producen IL10 y suprimen la activación de los linfocitos T, con un posible papel ateroprotector²⁷.

ESTRÉS OXIDATIVO Y ATERTROMBOSIS EN LA PATOLOGÍA AUTOINMUNE

Recientemente se ha demostrado que el estrés oxidativo ejerce un papel fundamental en la patogenia de la aterotrombosis. El estrés oxidativo podría definirse como el desequilibrio bioquímico propiciado por la producción excesiva de especies reactivas y radicales libres que genera daño oxidativo en las biomoléculas y que no puede ser contrarrestado por los sistemas antioxidantes.

En condiciones fisiológicas normales, las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno son producidas por la mitocondria como resultado del metabolismo aerobio, los peroxisomas celulares en procesos de detoxificación o la NADPH oxidasa de las células fagocíticas, como sistemas de señalización celular y como medio del sistema inmunitario para eliminar patógenos. Estas especies reactivas y radicales libres son luego eliminados o neutralizados por las defensas antioxidantes del organismo, tales como las enzimas catalasa o superóxido dismutasa y algunas vitaminas. Sin embargo, cuando este equilibrio se pierde, por procesos inflamatorios o infecciosos, por ejemplo, se incrementa la concentración de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, conduciendo a un daño en los componentes celulares, tales como los lípidos o las proteínas, alterando el metabolismo y crecimiento celular normal y dando lugar a alteraciones en el sistema de defensa, el envejecimiento o numerosas enfermedades (Figura 3).

En patologías autoinmunes como el SAF o el LES se ha demostrado que los anticuerpos aCL parecen jugar un papel relevante en la inducción de un estatus prooxidativo, a través de la inducción de la producción de óxido nítrico y anión superóxido, con la consecuente generación de peroxinitritos, potentes sustancias prooxidantes asociadas con disfunción vascular y aterogénesis²⁸. Los títulos de aCL también se han corre-

Figura 3. Fuentes y respuesta celular a Especies Reactivas de Oxígeno (EROs) y nitrógeno (ERNs).

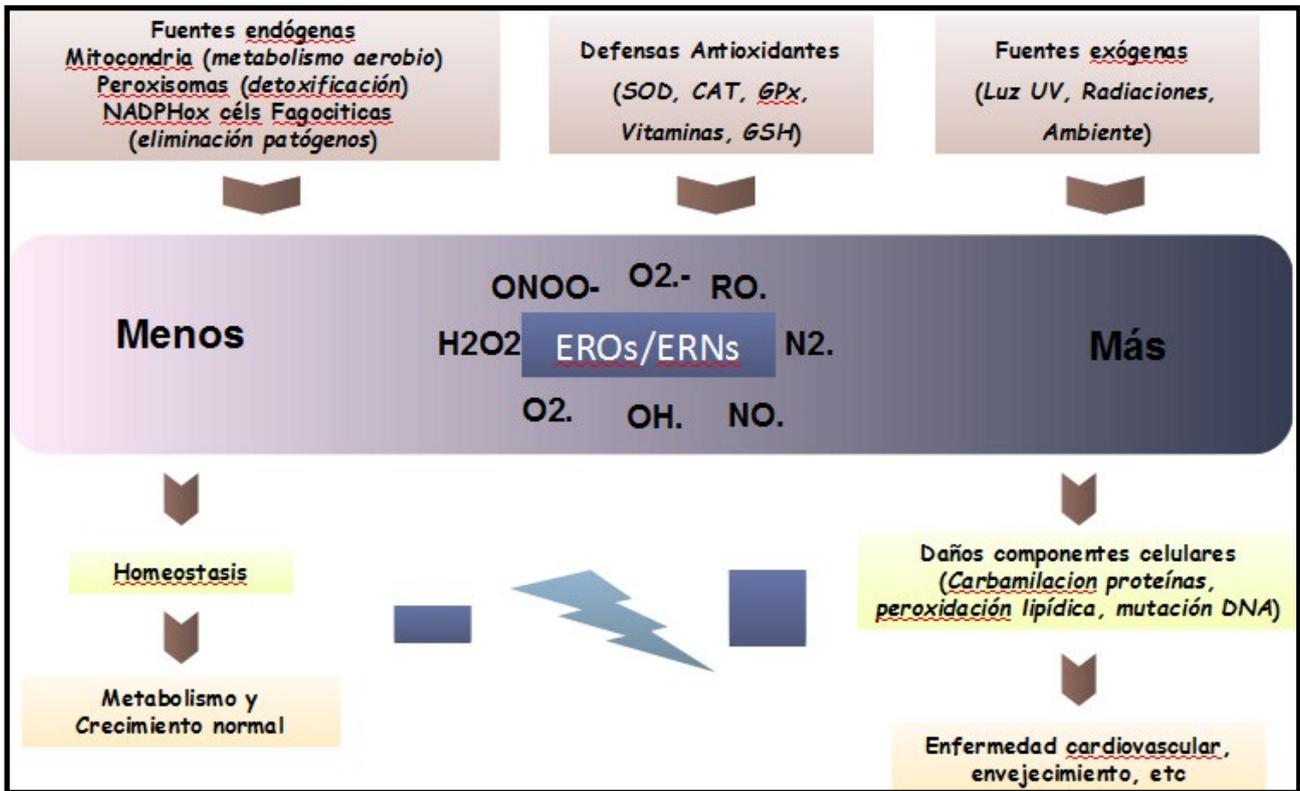
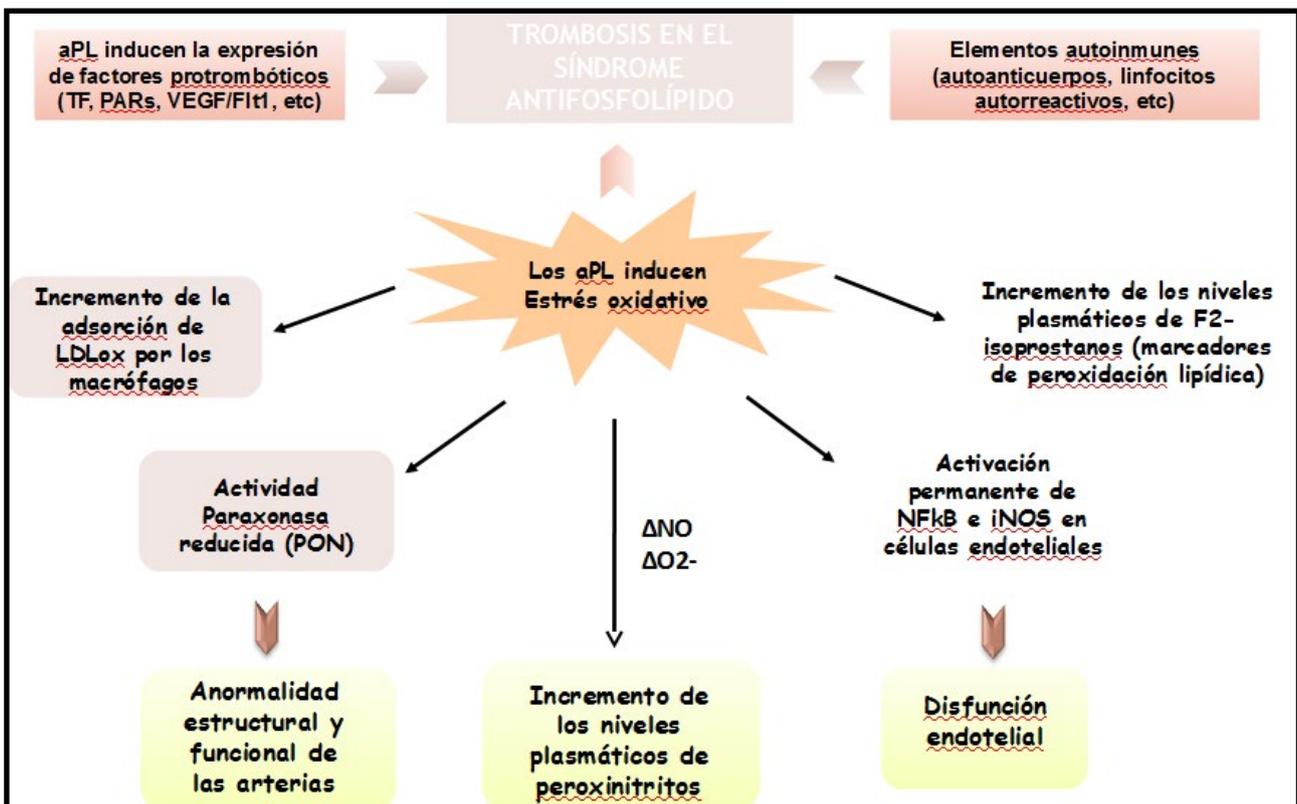


Figura 4. Mecanismos de inducción de estrés oxidativo en SAF y LES mediados por anticuerpos antifosfolípido.



lacionado con los niveles plasmáticos de F2-isoprostanos, marcadores de peroxidación lipídica *in vivo*. Otro mecanismo pro-aterogénico promovido por los AAF es la inducción de la adsorción de LDL oxidada por parte de los macrófagos. Este efecto concuerda con la reducción de la actividad paraoxonasa encontrada en estos pacientes. La paraoxonasa es una enzima antioxidante asociada a lipoproteínas de alta densidad (HDL) que previenen la oxidación de las LDL. Es más, la actividad de esta enzima se ha asociado a la presencia de alteraciones estructurales y funcionales del sistema arterial en pacientes APS. A nivel molecular estos autoanticuerpos promueven la activación constitutiva de NFκB, y consecuentemente la activación de la óxido nítrico sintasa, ambas responsables de la disfunción endotelial característica de estos pacientes (Figura 4). En el entorno del LES, estudios previos han confirmado asimismo que los linfocitos T muestran hiperpolarización mitocondrial, expresión incrementada de ROS, niveles reducidos de glutatión intracelular (GSH), alcalinización citoplásmica, y depleción de ATP, que media la reducción de apoptosis y sensibiliza a los linfocitos T a la necrosis²⁹.

MECANISMOS EPIGENÉTICOS INVOLUCRADOS EN LA REGULACIÓN DE LA ATERTROMBOSIS EN EL SÍNDROME SAF Y EL LES. PAPEL DE LOS MICRORNA

La complejidad de la aterotrombosis en los pacientes SAF/LES probablemente requiera de un sistema integrado de análisis de factores de riesgo CV y biomarcadores para identificar y tratar a los pacientes con alto riesgo. En este sentido, diversos estudios a nivel molecular han mostrado que existe una familia de RNA, denominada microRNA (miRNA) con una función esencial en un número creciente de procesos biológicos, a través de la regulación de la expresión proteica. Los miRNA son RNA cortos, de 21-25 nucleótidos, no codificantes, e implicados en la regulación génica, aunque el papel preciso de muchos de ellos es aún desconocido. Se han identificado más de 2000 miRNA en la especie humana, habiéndose demostrado su participación clave en numerosos procesos fisiológicos y patológicos (carcinogénesis, diferenciación hematopoyética, inmunidad innata y adquirida, oncogénesis, etc.)³⁰. Estudios recientes han demostrado que diversos miembros del cluster miR 17-92 (miR-20a y miR-19b), inicialmente identificados como reguladores de la angiogénesis tumoral, también regulan la expresión de TF en monocitos de pacientes con SAF y LES. Se ha observado una reducción en los mismos que se correlaciona significativamente con la sobre activación del TF³¹. La reducción en la expresión de estos miRNA podría pues contribuir

al estado protrombótico característico de pacientes SAF y LES. Se trata del primer trabajo que muestra que los miRNA pueden ser importantes moduladores del sistema hemostático y estar implicados en procesos fisiopatológicos en enfermedades autoinmunes sistémicas.

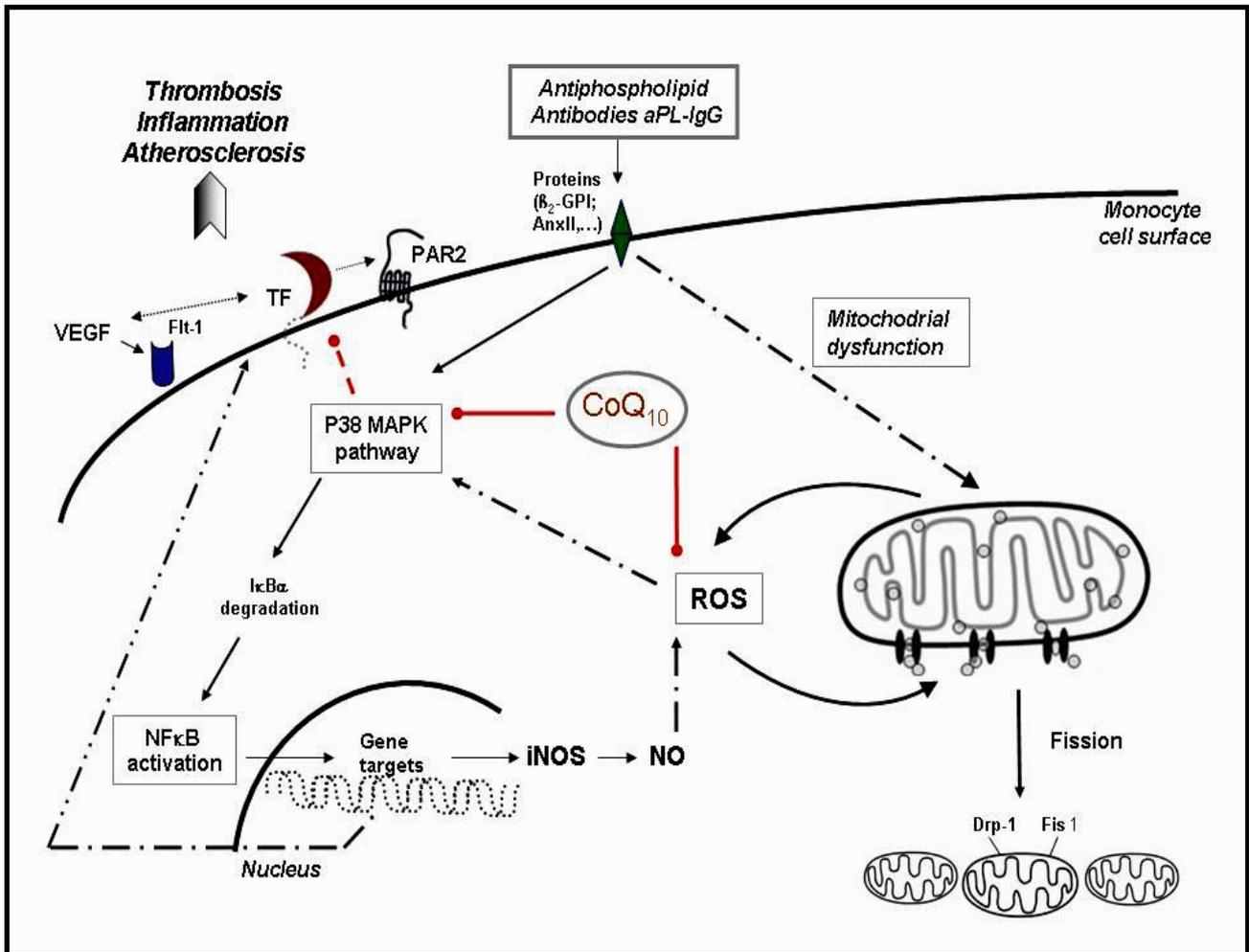
En un estudio posterior, nuestro grupo ha identificado y caracterizado diversos microRNAs asociados al desarrollo de enfermedad CV en SAF y LES. Dicho estudio, realizado en 23 pacientes SAF y 64 pacientes LES, ha permitido demostrar que: 1) la expresión de diversos miRNAs (miR-124a, -125a, -125b, -146a, -155 y -222) diferencialmente expresados en monocitos y neutrófilos de estos pacientes, correlaciona con marcadores de autoinmunidad, inflamación, trombosis y estrés oxidativo; 2) La biogénesis de dichos miRNAs se encuentra significativamente alterada en neutrófilos y asociada tanto a la presencia de un engrosamiento patológico de la íntima-media carotídea, como a la ocurrencia de eventos trombóticos. 3) Los anticuerpos aCL y anti-dsDNA regulan la patología CV en SAF y LES, al menos parcialmente, mediante la modulación de la biogénesis y la expresión de miRNAs. Dichos miRNAs podrían considerarse pues posibles biomarcadores de patología aterotrombótica en ambas enfermedades autoinmunes³².

OPCIONES TERAPEÚTICAS PARA EL MANEJO DE LA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR ASOCIADA AL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO Y EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Las opciones terapéuticas actuales para el tratamiento de SAF están limitadas a la anticoagulación a largo plazo con antagonistas de la vitamina K, que muestran falta de efectividad en numerosos pacientes, junto a un mayor riesgo de sangrado. Por otra parte, la actividad de la enfermedad en el LES no es siempre adecuadamente controlada por terapias convencionales^{33,34}. Se están investigando varias alternativas terapéuticas, incluyendo aquellas dirigidas contra IFNs de tipo 1 y otras citoquinas inflamatorias, las preventivas de coestimulación de linfocitos T, e inhibidores de la actividad de células plasmáticas. Varios marcadores de estrés oxidativo pueden representar igualmente nuevas dianas moleculares para el tratamiento de pacientes SAF y LES.

A medida que se obtiene más información sobre la fisiopatología de estas enfermedades, los receptores celulares involucrados y los mecanismos moleculares asociados, se han propuesto nuevas modalidades de tratamiento de la enfermedad CV en pacientes con SAF y LES, como la combinación de antiagregantes, estatinas, antioxidantes e inhibidores directos de trombina, entre otros (Figura 5).

Figura 5. Mecanismos moleculares asociados a la respuesta al tratamiento con CoQ10 en monocitos de pacientes SAF.



NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

Recientemente, se han introducido una nueva clase de anticoagulantes que actúan inhibiendo directamente a la trombina o son inhibidores directos del factor Xa: los denominados anticoagulantes orales directos (AOD). Dabigatran es un potente inhibidor directo de la trombina y bloquea su interacción con los sustratos. Los inhibidores directos del Factor Xa incluyen rivaroxaban, apixaban, y edoxaban. Estos agentes representan un avance sobre los antagonistas de la vitamina K (AVK), fundamentalmente porque mejoran la calidad de vida de los pacientes³⁵. Se administran a una dosis fija, tienen un efecto anticoagulante predecible, no interactúan con la dieta o el alcohol, hay pocos reportes de interacciones con drogas y no requieren monitorización rutinaria. Estos agentes han sido aprobados para la prevención de trombosis venosa profunda (TVP) en adultos

sometidos a cirugía ortopédica electiva, en la prevención de accidentes cerebrovasculares y embolismo sistémico en fibrilación auricular no valvular y para el tratamiento de TVP y embolismo pulmonar derivado de TVP aguda. Sin embargo, presentan algunas limitaciones como la falta de un test establecido de laboratorio para su monitorización (lo que hace difícil diferenciar el fallo de terapia vs. falta de efectividad), el ajuste de dosis en la insuficiencia renal y hepática, y el hecho de que deben ser evitados en el embarazo y la lactancia. Recientemente se ha comercializado un antídoto de dabigatran, el idaruzumab, que favorece el uso de dicho anticoagulante. Actualmente no hay datos disponibles sobre la eficacia de AOD en la prevención de trombosis en el SAF in vivo e in vitro. Los AOD pueden afectar la detección y la monitorización de anticoagulante lúpico, la vida media corta puede aumentar el riesgo de trombosis en caso de pobre adherencia al tratamiento, y los resultados de estudios en trombosis con anticoagulación prolongada (RELY) no se pueden trasladar al SAF.

Tres estudios clínicos se están realizando con el uso de AOD en el SAF: 1) El RAPS (Fase II-III) que se realiza en Inglaterra en pacientes con historia de trombosis en tratamiento con cumarínicos, comparando rivaroxaban vs. cumarínicos, 2) en España un estudio Fase III en 218 pacientes con SAF con eventos arteriales o venosos y 3) un ensayo italiano de pacientes con SAF con triple positividad de anticuerpos.

En conclusión, el papel de AOD en el SAF deberá ser valorado en estudios prospectivos y los AVK como warfarina y acenocumarol siguen siendo el tratamiento de anticoagulación oral en SAF. Sin embargo, el uso de AOD podría ser una opción en pacientes con intolerancia o alergia a AVK o con un pobre control de la anticoagulación³⁶.

TERAPIAS ANTIOXIDANTES: EFECTO DEL TRATAMIENTO CON COENZIMA Q10

Estudios celulares y moleculares recientes han demostrado que la producción excesiva de radicales de oxígeno y nitrógeno alteran biomoléculas tales como lípidos, proteínas y ADN, así como componentes celulares, siendo la maquinaria mitocondrial particularmente sensible al daño oxidativo. Es más, las especies reactivas de oxígeno derivadas de la mitocondria actúan como moléculas intracelulares de señalización que regulan numerosas funciones celulares.

En la mitocondria, la coenzima Q10 (CoQ10 o ubiquinona) es un componente vital de la cadena de transporte de electrones mitocondrial, con un papel crucial en la producción de ATP. Proporciona propiedades estabilizadoras a la membrana celular y actúa como antioxidante, con efectos celulares protectores. Entre dichos efectos, destaca la inhibición de la oxidación de LDL y de este modo la progresión de la aterosclerosis. Además, el CoQ10 reduce la producción de citoquinas proinflamatorias, así como la viscosidad sanguínea, efectos ambos beneficiosos en pacientes con fallo cardíaco y enfermedad arterial coronaria. Varios estudios han mostrado los efectos terapéuticos de la suplementación con CoQ10 en distintas condiciones clínicas, con especial énfasis en la enfermedad cardiovascular³⁷.

En este ámbito, un estudio realizado en nuestro laboratorio nos ha permitido demostrar que existe una alteración del estado redox intracelular en monocitos y neutrófilos de pacientes SAF (mediado por anticuerpos aCL) que regula el estatus inflamatorio y aterotrombótico y se halla directamente asociado a la dinámica y el metabolismo mitocondrial¹⁰.

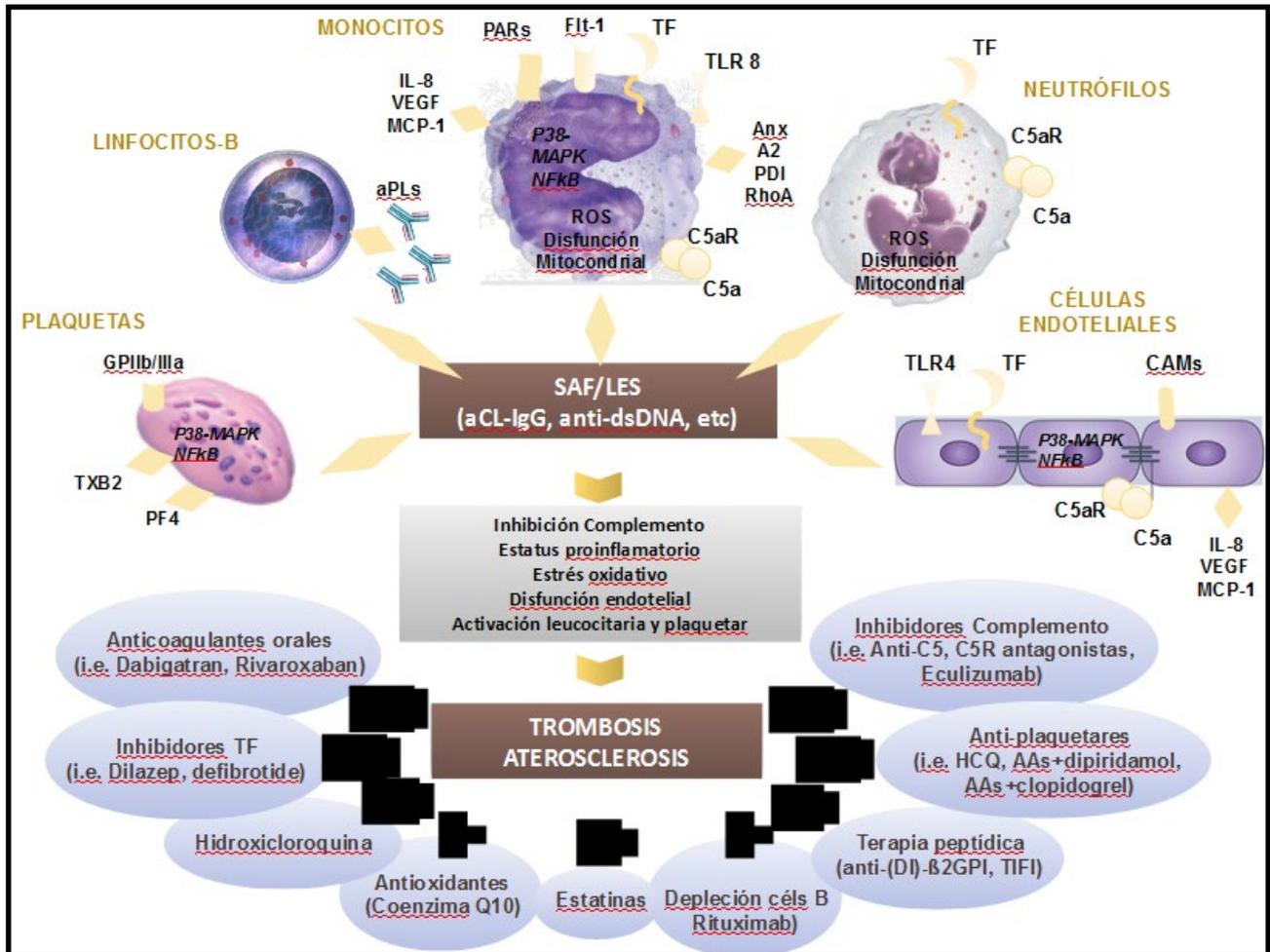
Asimismo, hemos demostrado que la administración in vitro de CoQ10 prevenía la fisión mitocondrial inducida por anticuerpos aCL y la producción de ROS y paralelamente, de proteínas proinflamatorias y protrombóticas. Así pues, el CoQ10 podría constituir un tratamiento complementario beneficioso en la prevención de la aterotrombosis en pacientes SAF (Figura 6). Los resultados de este estudio nos animaron a poner en marcha un ensayo clínico, subvencionado por la empresa KANEKA corporation. Se trata de un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado por placebo, en el que se han incluido 40 pacientes SAF. Los pacientes han sido aleatorizados al azar a recibir (de forma adicional a su terapia estándar) ubiquinol (forma reducida del CoQ10, 200 mg/día), o placebo durante un mes. Aunque se trata de un estudio aún en desarrollo, los resultados obtenidos hasta el momento han permitido demostrar que la suplementación con ubiquinol en pacientes SAF mejora la función endotelial y reduce el daño mitocondrial, el estatus oxidativo y la expresión de proteínas protrombóticas y proinflamatorias, particularmente en pacientes con un estatus pro-aterotrombótico más acusado. Por tanto, el ubiquinol podría constituir un tratamiento complementario beneficioso en la prevención de la aterotrombosis en este desorden autoinmune³⁸.

EFECTO DEL TRATAMIENTO IN VIVO CON ESTATINAS EN PACIENTES CON SAF Y LES

Numerosos estudios llevados a cabo en los últimos años sugieren que las estatinas, potentes inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metil glutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA), y utilizadas para el tratamiento de los niveles elevados de colesterol, poseen efectos beneficiosos sobre numerosas enfermedades cardiovasculares y autoinmunes. Estos efectos estarían asociados a una función pleiotrópica de estas moléculas sobre la disfunción endotelial, con propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras³⁹.

Con esta premisa, nuestro equipo de investigación se planteó evaluar en monocitos de pacientes con SAF (células clave en el desarrollo de trombosis y aterosclerosis), los efectos del tratamiento con fluvastatina sobre la expresión y regulación de las proteínas implicadas en el estado proinflamatorio/procoagulante característico de este síndrome⁴⁰. Dicho estudio se realizó en una cohorte de 42 pacientes con SAF e historia previa trombosis, que recibieron fluvastatina (20 mg/día) durante un mes. Tras un mes de tratamiento con fluvastatina, los monocitos de pacientes con SAF mostraron una inhibición sig-

Figura 6. Terapias alternativas para la prevención de aterotrombosis en pacientes SAF y LES.



nificativa en la expresión de TF, PAR1, PAR2, VEGF y Flt1. A nivel molecular, esta inhibición se asoció con la reducción de la proteólisis de IκBα y la inhibición de la actividad de NFκB. Los niveles medios de la forma fosforilada de p38-MAPK mostraron una reducción paralela. El análisis proteómico demostró cambios significativos en los patrones de expresión de proteínas implicadas en el desarrollo de trombosis: la fluvastatina inhibió la expresión de anexina II y de RhoA e indujo la expresión de la proteína disulfuro isomerasa.

Nuestros datos sugieren que las estatinas pueden regular, in vivo, la expresión de proteínas procoagulantes y proinflamatorias en monocitos de pacientes con SAF. La fluvastatina podría por tanto constituir una terapia alternativa con resultados prometedores en el tratamiento del SAF.

En un estudio posterior¹⁴, evaluamos la efectividad de la fluvastatina como fármaco antiinflamatorio/antioxidante en pacientes LES. Seleccionamos 27 pacientes, a los que se administró fluvastatina a una dosis de 20 mg/día durante un mes. Se obtuvieron

muestras de sangre antes del tratamiento y al final del mismo y se realizó un array de expresión a partir de ARN extraído de monocitos purificados.

El estudio de microarray mostró que alrededor de 800 genes sufrieron un cambio significativo en su perfil de expresión en monocitos de pacientes LES en respuesta al tratamiento con fluvastatina. Aproximadamente un 38 % de los genes alterados en su expresión se encontraban asociados a enfermedad CV y trombosis (inflamación, metabolismo lipídico, enfermedad vascular y hematológica, e interacción y señalización célula-célula, estrés oxidativo y actividad mitocondrial). Adicionalmente, en estudios de microscopía electrónica pudimos demostrar que la fluvastatina inducía biogénesis mitocondrial en los monocitos de los pacientes con LES, con la consiguiente mejora de la respiración y del metabolismo celular.

Estos resultados subrayan la eficacia del tratamiento con fluvastatina en los pacientes LES, particularmente en aquellos con un riesgo incrementado de aterotrombosis.

CONSIDERACIONES FINALES

En suma, la aterotrombosis en el SAF y el LES constituye una patología de carácter sistémico, en cuyo desarrollo interviene una compleja red de mediadores inmunológicos, procoagulantes, componentes inflamatorios y el estrés oxidativo, todos ellos conducentes a la inducción de la activación del complemento, el daño endotelial y la activación leucocitaria. La consecuencia es el desarrollo de trombosis y aterosclerosis en estos pacientes.

Actualmente, se están estudiando nuevas herramientas terapéuticas para la prevención de la patología CV asociada a estas enfermedades autoinmunes, tales como las estatinas, la hidroxicloroquina, inhibidores de IFN α , el coenzima Q10 etc. Los nuevos anticoagulantes orales (como el dabigatran o el rivaroxaban) y otras drogas antiplaquetarias pueden suponer también importantes avances en el tratamiento de estos pacientes.

En resumen, el tratamiento debería considerar la compleja red de factores implicados en la patología aterotrombótica, siendo la mejor estrategia una combinación de fármacos inmunosupresores, antiinflamatorios y antioxidantes, que tuviera en cuenta el perfil patológico y molecular específico de cada paciente autoinmune.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006 Feb;2(2):99-106.
2. Lopez-Pedrerera C, Barbarroja N, Villalba JM. Novel biomarkers of atherosclerosis and cardiovascular risk in autoimmune diseases: Genomics and proteomics approaches. *Proteomics Clin Appl*. 2009; 3(2):213-25.
3. Cuadrado MJ, Lopez-Pedrerera C, Khamashta MA, et al. Thrombosis in primary antiphospholipid syndrome: a pivotal role for monocyte tissue factor expression. *Arthritis Rheum*. 1997 May;40(5):834-41.
4. Lopez-Pedrerera C, Aguirre MA, Buendia P, et al. Differential expression of protease-activated receptors in monocytes from patients with primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2010 Mar;62(3):869-77.
5. Lopez-Pedrerera C, Buendia P, Cuadrado MJ, et al. Antiphospholipid antibodies from patients with the antiphospholipid syndrome induce monocyte tissue factor expression through the simultaneous activation of NF-kappaB/Rel proteins via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway, and of the MEK-1/ERK pathway. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):301-11.
6. Cuadrado MJ, Buendia P, Velasco F, et al. Vascular endothelial growth factor expression in monocytes from patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2006 Nov;4(11):2461-9.
7. Lopez-Pedrerera C, Cuadrado MJ, Hernandez V, et al. Proteomic analysis in monocytes of antiphospholipid syndrome patients: deregulation of proteins related to the development of thrombosis. *Arthritis Rheum*. 2008 Sep;58(9):2835-44.
8. Hasunuma Y, Matsuura E, Makita Z, Katahira T, Nishi S, Koike T. Involvement of beta 2-glycoprotein I and anti-cardiolipin antibodies in oxidatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages. *Clin Exp Immunol*. 1997 Mar;107(3):569-73.
9. Veres K, Lakos G, Kerenyi A, et al. Antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome. *Lupus*. 2004;13(6):423-7.
10. Perez-Sanchez C, Ruiz-Limon P, Aguirre MA, et al. Mitochondrial dysfunction in antiphospholipid syndrome: implications in the pathogenesis of the disease and effects of coenzyme Q(10) treatment. *Blood*. 2012 Jun 14;119(24):5859-70.
11. Ames PR, Antinolfi I, Scenna G, Gaeta G, Margaglione M, Margarita A. Atherosclerosis in thrombotic primary antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2009 Apr;7(4):537-42.
12. Means TK1, Latz E, Hayashi F, Murali MR, Golenbock DT, Luster AD. Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9. *J Clin Invest*. 2005 Feb;115(2):407-17.
13. Munoz LE1, Gaip1 US, Herrmann M. Predictive value of anti-dsDNA autoantibodies: importance of the assay. *Autoimmun Rev*. 2008 Sep;7(8):594-7.
14. Ruiz-Limon P, Barbarroja N, Perez-Sanchez C, Aguirre MA, Bertolaccini ML, Khamashta MA, Rodriguez-Ariza A, Almadén Y, Segui P, Khraiweh H, Gonzalez-Reyes JA, Villalba JM, Collantes-Estevéz E, Cuadrado MJ, Lopez-Pedrerera C. Atherosclerosis and cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: effects of in vivo statin treatment. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jul;74(7):1450-8.
15. Perez-Sanchez C, Aguirre-Zamorano MA, Galindo M, Ruiz-Limon P, Arias de la Rosa I, Barbarroja N, Jiménez-Gómez Y, Segui P, Collantes-Estevéz E, Cuadrado MJ, Lopez-Pedrerera C. Anti-Ds-DNA Antibodies Regulate Atherothrombosis in Systemic Lupus Erythematosus through the Induction of Netosis, the Prothrombotic and Proinflammatory Activities of Monocytes and the Endothelial Activation. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (suppl 10)).
16. Shin MS1, Kang Y, Lee N, Wahl ER, Kim SH, Kang KS, Lazova R, Kang I. Self double-stranded (ds)DNA induces IL-1 β production from human monocytes by activating NLRP3 inflammasome in the presence of anti-dsDNA antibodies. *J Immunol*. 2013 Feb 15;190(4):1407-15.

17. K. Mastej and R. Adamiec, The role of anti-dsDNA autoantibodies in the pathogenesis of atherosclerosis *Przegląd Lek.*, 2003; 60(11):748–50.
18. Woollard KJ1, Geissmann F. Monocytes in atherosclerosis: subsets and functions. *Nat Rev Cardiol.* 2010 Feb;7(2):77-86.
19. Katsiari CG1, Liossis SN, Sfrikakis PP. The pathophysiologic role of monocytes and macrophages in systemic lupus erythematosus: a reappraisal. *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Jun;39(6):491-503.
20. Fuchs TA1, Brill A, Wagner DD. Neutrophil extracellular trap (NET) impact on deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Aug;32(8):1777-83.
21. Kambas K1, Chrysanthopoulou A1, Vassilopoulos D2, Apostolidou E1, Skendros P3, Girod A4, Arelaki S1, Froudarakis M5, Nakopoulou L6, Giatromanolaki A7, Sidiropoulos P8, Koffa M9, Boumpas DT10, Ritis K11, Mitroulis I12. Tissue factor expression in neutrophil extracellular traps and neutrophil derived microparticles in antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis may promote thromboinflammation and the thrombophilic state associated with the disease. *Ann Rheum Dis.* 2014 Oct;73(10):1854-63.
22. Shao B1, Pennathur S, Heinecke JW. Myeloperoxidase targets apolipoprotein A-I, the major high density lipoprotein protein, for site-specific oxidation in human atherosclerotic lesions. *J Biol Chem.* 2012 Feb 24;287(9):6375-86.
23. Knight JS1, Carmona-Rivera C, Kaplan MJ. Proteins derived from neutrophil extracellular traps may serve as self-antigens and mediate organ damage in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2012 Dec 14;3:380.
24. Sthoeger ZM1, Bezalel S, Chapnik N, Asher I, Froy O. High alpha-defensin levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Immunology.* 2009 May;127(1):116-22.
25. Kaplan MJ1. Neutrophils in the pathogenesis and manifestations of SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2011 Sep 27;7(12):691-9.
26. Zhu M1, Mo H, Li D, Luo X, Zhang L. Th17/Treg imbalance induced by increased incidence of atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Rheumatol.* 2013 Jul;32(7):1045-52.
27. Griffin DO1, Rothstein TL. Human "orchestrator" CD11b(+) B1 cells spontaneously secrete interleukin-10 and regulate T-cell activity. *Mol Med.* 2012 Sep 7;18:1003-8.
28. Alves JD, Grima B. Oxidative stress in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a gateway to atherosclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2003 Oct;5(5):383-90.
29. Perl A1, Hanczko R, Doherty E. Assessment of mitochondrial dysfunction in lymphocytes of patients with systemic lupus erythematosus. *Methods Mol Biol.* 2012;900:61-89.
30. Pan W1, Zhu S, Yuan M, Cui H, Wang L, Luo X, Li J, Zhou H, Tang Y, Shen N. MicroRNA-21 and microRNA-148a contribute to DNA hypomethylation in lupus CD4+ T cells by directly and indirectly targeting DNA methyltransferase 1. *J Immunol.* 2010 Jun 15;184(12):6773-81.
31. Teruel R, Perez-Sanchez C, Corral J, et al. Identification of miRNAs as potential modulators of tissue factor expression in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2011 Oct;9(10):1985-92.
32. Pérez-Sánchez C, Aguirre MA, Ruiz-Limón P, Barbarroja N, Jiménez-Gómez Y, de la Rosa IA, Rodríguez-Ariza A, Collantes-Estévez E, Seguí P, Velasco F, Cuadrado MJ, Teruel R, González-Conejero R, Martínez C, López-Pedrería Ch. 'Atherothrombosis-associated microRNAs in Antiphospholipid syndrome and Systemic Lupus Erythematosus patients'. *Sci Rep.* 2016 Aug 9;6:31375.
33. Md Yusof MY1, Vital EM, Emery P. Biologics in systemic lupus erythematosus: current options and future perspectives. *Br J Hosp Med (Lond).* 2014 Aug;75(8):440, 442-7. doi: 10.12968/hmed.2014.75.8.440.
34. van Vollenhoven RF1, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrøm K, Aringer M, Bootsma H, Boumpas D, Bruce IN, Cervera R, Clarke A, Costedoat-Chalumeau N, Czirják L, Derksen R, Dörner T, Gordon C, Graninger W, Houssiau F, Inanc M, Jacobsen S, Jayne D, Jedryka-Goral A, Levitsky A, Levy R, Mariette X, Morand E, Navarra S, Neumann I, Rahman A, Rovensky J, Smolen J, Vasconcelos C, Voskuyl A, Voss A, Zakhárova H, Zoma A, Schneider M. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):958-67.
35. Arachchilage DJ1, Cohen H. Use of new oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2013 Jun;15(6):331.
36. Alba P.[New oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba.* 2015;72(1):5-6.
37. Leitinger N1. The role of phospholipid oxidation products in inflammatory and autoimmune diseases: evidence from animal models and in humans. *Subcell Biochem.* 2008;49:325-50.
38. Lopez-Pedrería Ch, Aguirre-Zamorano MA, Velasco F, Ruiz-Limon P, Barbarroja N, Jiménez Gómez Y, Abalos-Aguilera MC, Seguí P, Collantes-Estévez E, Fernández del Río L, González-Reyes JA, Villalba JM, Cuadrado MJ, Pérez-Sánchez C. In Vivo Ubiquinol Supplementation Reduces the Pro-Atherothrombotic Status in Antiphospholipid Syndrome Patients. Preliminary Results of a Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (suppl 10).
39. Lopez-Pedrería C1, Ruiz-Limon P, Aguirre MA, Rodríguez-Ariza A, Cuadrado MJ. Potential use of statins in the treatment of antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2012 Feb;14(1):87-94.
40. López-Pedrería C1, Ruiz-Limón P, Aguirre MÁ, Barbarroja N, Pérez-Sánchez C, Buendía P, Rodríguez-García IC, Rodríguez-Ariza A, Collantes-Estévez E, Velasco F, Khasmahta M, Cuadrado MJ. Global effects of fluvastatin on the prothrombotic status of patients with antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2011 Apr;70(4):675-82.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez
Enrique de Ramón Garrido

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

INMUNOGENICIDAD Y SEGURIDAD DE LA VACUNACION FRENTE A LA GRIPE EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMI- CO COMPARADOS CON SUJETOS CONTROLES SANOS: METANALISIS

Liao Z, Tang H, Xu X, et al. PLoS ONE 11(2):
e0147856

Mediante un meta-análisis de la literatura (OCEBM Levels of Evidence Working Group: nivel 2a), los autores evalúan la inmunogenicidad y seguridad de la vacunación frente a la gripe en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Se seleccionaron, en diferentes bases electrónicas, artículos de alta calidad, publicados entre 1978 y 2013, que habían comparado cohortes de pacientes con LES con población sana. Para establecer la inmunogenicidad se establecieron las tasas de seroprotección y seroconversión, así como los factores de incremento del título geométrico medio (TGM) de anticuerpos. Se consideraron también los efectos adversos y secundarios, incluidos brotes de actividad del LES. Se utilizaron los criterios estandarizados (CE) de las guías correspondientes para determinar si la vacuna de la gripe consigue una adecuada

inmunogenicidad en los pacientes con LES. Se seleccionaron en total 18 estudios con 1.966 pacientes con LES, de los que al menos 565 presentaban actividad baja-moderada, medida con SLEDAI, o situación estable. La tasa de seroprotección fue menor en los pacientes con LES que en la población general con las vacunas de H1N1 (odds ratio [OR] = 0.36, IC95%: 0.27–0.50) y H3N2 (OR = 0.48, IC95%: 0.24–0.93), pero no la de influenza B (OR = 0.55, IC95%: 0.24–1.25). La tasa de seroconversión también fue menor en los pacientes con vacunación H1N1 (OR = 0.39, IC95%: 0.27–0.57) e influenza B (OR = 0.47, IC95%: 0.29–0.76), pero no con la vacunación de H3N2 (OR = 0.62, IC95%: 0.21–1.79). No obstante, la vacunación frente a la gripe en los pacientes con LES casi alcanzó los CE de inmunogenicidad establecidos en las guías. El riesgo de efectos colaterales fue mayor para los pacientes con LES frente a los controles sanos (OR = 3.24, IC95%: 0.62–16.76). Entre los 1.966 pacientes con LES, 32 presentaron exacerbaciones leves de su enfermedad y 5, tuvieron efectos secundarios graves por otras razones. Los autores concluyen que la vacuna frente a la gripe es moderadamente protectora en pacientes con LES y sus efectos secundarios

no son graves y pueden controlarse, aunque deberían plantearse especialmente en situaciones de nula o baja-moderada actividad de la enfermedad.

Comentarios

En la medida en que los pacientes con LES pueden presentar brotes de actividad y graves complicaciones en el caso de padecer una gripe, es razonable plantear su vacunación en situaciones epidémicas de esta infección. No obstante, dada la situación inmune de base y el tratamiento inmunosupresor que pueden recibir los pacientes con LES, se cuestiona la eficacia y seguridad de dicha vacunación. Los diferentes estudios publicados desde hace 30 años indican que los pacientes con LES presentan, tras la vacunación de la gripe, respuestas ligeramente inferiores en términos de eficacia a las de la población general. También se cuestiona la seguridad de esta vacunación en pacientes con LES. Esta situación supone dificultades para el médico a la hora de indicar la vacunación a este grupo de pacientes, así como su aceptación por su parte (Sem Arthritis Rheum 2015;44:666). Esta revisión sistemática aclara aspectos relativos a la eficacia y seguridad de la vacunación frente a la gripe en el LES.

FALTA DE ADHERENCIA A LA MEDICACIÓN EN LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Mehat P, Atiquzzaman M, Esdaile JM, et al. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2017 Jan 13.

Los autores de esta publicación llevan a cabo una revisión sistemática de la literatura (OCEBM Levels of Evidence Working Group: nivel 1a) sobre la falta de adherencia a la medicación de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Utilizaron las bases de datos MEDLINE (1946-2015), EMBASE (1974-2015), y WEB OF SCIENCE (1900-2015). Se eligieron estudios de investigación originales sobre pacientes con LES y que evaluaban la falta de adherencia a los tratamientos de su enfermedad como variable resultado primaria. Analizaron los diseños de los estudios, su tamaño muestral, el tiempo de seguimiento, las fuentes de los datos, el tipo de problema de falta de adherencia estudiado, las medidas de adherencia y sus estimaciones y los determinantes de la adherencia evaluados mediante análisis multivariante. Tras la selección de los estudios, 11 de ellos cumplieron los criterios de inclusión. Los tamaños muestrales oscilaban entre 32 y 246 pacientes y los estudios se categorizaron según las fuentes de obtención de los datos como, autoregistros (5), dispositivos de monitorización electrónicos (1), registros clínicos de centros reumatológicos (3), e información sobre prescripción de los registros de farmacia (2). En total, el porcentaje de pacientes con falta de adherencia osciló entre 43% y 75%, con estudios que indicaban de forma consistente la falta de adherencia de aproximadamente la mitad de los pacientes. Los estudios también mostraron que un tercio de los pacientes dejaban el tratamiento a los 5 años de su inicio. Los factores determinantes de la falta de adherencia incluyeron, depresión, residencia rural, bajo nivel educativo y la polifarmacia. Los autores concluyen de este estudio que la falta de adherencia es frecuente en el LES y destacan la necesidad de intervenir para mejorar la situación

Comentarios

El LES es una enfermedad crónica que cursa con brotes periódicos de actividad, supone lesión de órganos y sistemas corporales relacionada con ésta o con el tratamiento que se utiliza, y que se va incrementando con el paso del tiempo. El tratamiento habitual de la enfermedad se dirige a la disminución de la actividad autoinmune y la prevención de la afectación orgánica establecida (Ann Rheum Dis 2012;71:1771) y suele mantenerse durante años. La adherencia al tratamiento es un concepto complejo que incluye diferentes dimensiones, como una incorrecta cumplimentación o su suspensión. La falta de adherencia al tratamiento puede deteriorar la situación del paciente y es frecuente en el LES, entre otras enfermedades autoinmunes sistémicas (Sem Arthritis Rheum 2009;38:396). Esta revisión sistemática aclara la alta frecuencia y los factores responsables de la situación, tales como la depresión, el entorno rural, un bajo nivel educativo y la polifarmacia, recordándonos la necesidad por parte del sistema sanitario de asegurar la adherencia al tratamiento de los pacientes.

REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS EN RED SOBRE EL RIESGO DE INFECCIONES GRAVES EN PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA TRATADOS CON GLUCOCORTICOIDES E INMUNOSUPRESORES

Singh JA, Hossain A, Kotb A, et al. *BMC Med* 2016 Sep 13;14(1):137.

En esta publicación se llevó a cabo una revisión sistemática (RS) y un meta-análisis en red (MAR) para comparar el riesgo de infecciones serias (RIS) en los tratamientos con inmunosupresores (IS) y glucocorticoides (GC) en la nefritis lúpica (NL) (OCEBM Levels of Evidence Working Group: nivel 1a). Un bibliotecario entrenado llevó a cabo dos revisiones, una en PubMed, buscando todos los ensayos clínicos (EC) sobre NL posteriores a la guía de 2012 del American College of Rheumatology (ACR) y

la revisión Cochrane de 2012 sobre tratamiento de la NL, hasta septiembre de 2013 y otra de todos los EC sobre LES de PubMed y SCOPUS, excluidos los de NL, desde su inicio hasta febrero de 2014. La búsqueda se actualizó en mayo de 2016. Los estudios seleccionados fueron revisados, y sus datos registrados, por dos sujetos de forma independiente, incluidos los de ACR y revisión Cochrane 2012. Con esta información realizaron una RS y un MAR bayesiano que incluyó todos los EC controlados aleatorizados (ECCA) de IS o GC en pacientes con NL, evaluando el RIS. Se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar la consistencia de los estimadores y se emplearon métodos de cadena Markov Monte Carlo para estimar los intervalos de confianza (IC) al 95%. Se seleccionaron 32 ECCA con 2.611 pacientes, con 26 ECCA de dos brazos, 5 con tres brazos y 1 de cuatro brazos. Se encontró que el tacrólimus se asociaba con menor RIS comparado con los GC, ciclofosfamida (CF), micofenolato de mofetilo (MFM), y azatioprina (AZA), con odds ratios (OR) de 0.33 (IC95%: 0.12-0.88), 0.37 (IC95%: 0.15-0.87), 0.340 (IC95%: 0.18-0.81), and 0.32 (IC95%: 0.12-0.81), respectivamente. Por el contrario, la CF a bajas dosis (BD), CF a altas dosis (AD), y los GC-AD se asociaron con mayor RIS, comparado con tacrólimus, con OR entre 4.84 y 12.83. La secuencia de MFM, seguido de AZA (MFM-AZA), se asoció con menor RIS comparado con CF-BD, CF-AD, CF-AZA o GC-HD con OR de 0.09 (IC95%: 0.01-0.76), 0.07 (IC95%: 0.01-0.54), 0.14 (IC95%: 0.02-0.71), and 0.03 (IC95%: 0.00-0.56), respectivamente. Los estimadores fueron similares en los análisis por parejas. Los análisis de sensibilidad no supusieron diferencias importantes de estos estimadores del efecto. La conclusión de los autores es que la combinación MFM-AZA tiene menos RIS en el tratamiento de la NL, comparado con otros IS o los GC. Estos datos pueden ayudar a los pacientes (importante recalcarlo) a tomar decisiones informadas sobre las distintas opciones que existen actualmente para el tratamiento de la NL.

Comentarios

Existen diferentes opciones para el tratamiento de la NL (Arthritis Rheum 2012;64:797). La infección es una complicación frecuente y grave en la NL (Best Pract Res Clin Rheumatol 2013;27:319). El conocimiento más exacto de su frecuencia puede conseguirse mediante la revisión sistemática de la información disponible en la literatura científica. El análisis cuantitativo de esa información se denomina meta-análisis.

El meta-análisis en red se considera el nivel más elevado en la jerarquía de las evidencias para la toma de decisiones y combina datos de estudios que han realizado comparaciones directas entre intervenciones alternativas con datos procedentes de comparaciones indirectas, lo que es una especie de triangulación, donde se busca aprovechar toda la información disponible, especialmente cuando, como suele ser el caso en demasiadas ocasiones, escasean

las comparaciones directas entre alternativas de tratamiento (Rev Esp Salud Pública 2014; 88:13). Permite obtener estimadores del efecto robustos para establecer las intervenciones más costo-efectivas. Su desarrollo reciente se ha conseguido con la disponibilidad de ordenadores de alta potencia (Biondi-Zoccai G. Network meta-analysis: Evidence synthesis with mixed treatment comparison. Nova Science Publishers, Inc., 2014. 406 p.).

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

¿BELIMUMAB EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO?

Yazici A, Yazirli B, Erkan D. Lupus. 2016. 0:1-2. DOI 10.1177/0961203316682102.

Se describen dos pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) primario tratados con belimumab, basado en experiencias in vitro que sugieren que las células B están implicadas en las manifestaciones clínicas del síndrome mediadas por anticuerpos antifosfolípidos. El bloqueo de células B con rituximab, anticuerpo quimérico monoclonal anti-CD20, se ha empleado con éxito en el SAF catastrófico. El factor activador de células B (BAFF), también conocido como factor estimulador de linfocitos B (BLyS), puede ser bloqueado mediante belimumab.

El primer paciente presentaba una hemorragia alveolar difusa recurrente e infiltrados alveolares progresivos; la biopsia mostró capilaritis neutrofílica necrotizante. Después de seis meses de tratamiento

con belimumab no se observaron nuevos episodios de hemorragia y se pudieron retirar los esteroides. Belimumab se suspendió en el mes 17, con estabilidad clínica, sin observarse cambios radiológicos.

El segundo paciente presentaba úlceras cutáneas recurrentes, mostrando la biopsia de piel paniculitis isquémica relacionada con microtrombosis. Después de cuatro meses de belimumab se observó curación de las úlceras originales y se pudieron retirar los esteroides. Belimumab se suspendió después de seis meses de tratamiento debido a una infección de otra de las úlceras que presentaba el paciente.

Ambos casos tenían anticoagulante lúpico positivo y títulos moderados-altos de anticardiolipinas, antecedentes de trombosis venosa con embolismo pulmonar y estaban anticoagulados (acenocumarol, rivaroxabán). No se observaron cambios en los títulos de anticuerpos antifosfolípidos en ninguno de los dos pacientes.

Comentarios

Este es el primer trabajo que comunica los resultados del uso de belimumab en el SAF primario. Los autores reseñan que a pesar de no haber logrado una remisión completa, se observó mejoría clínica y se pudieron retirar los esteroides, y sugieren que el fármaco podría tener una actividad análoga al rituximab en el manejo de las manifestaciones microtrombóticas en el SAF. Este artículo se puede complementar con la lectura de revisiones recientes sobre el manejo del SAF (Al Marzooqi Am Leone A, Al Saleh J, Khamashta M. Current status and future prospects for the treatment of antiphospholipid syndrome. Expert Rev Clin Immunol. 2016;12:927-35) y del SAF catastrófico (Rodríguez-Pinto I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: The current management approach. Best Practice and Research Clinical Rheumatology. 2016.30:239-49).

¿SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO DESPUÉS DE UNA INFECCIÓN?

Abdel-Wahab N, Lopez-Olivo MP, Pinto-Pataroyo GP, et al. *Lupus*. 2016;25:1520–31.

Se realiza una revisión sistemática de casos clínicos publicados que documentan el desarrollo de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) con o sin eventos clínicos de síndrome antifosfolípido (SAF) después de una infección.

Se incluyeron 259 publicaciones, con un total de 293 casos. Se identificaron tres grupos: 1. Pacientes que cumplían los criterios de clasificación de SAF (24,6 %). 2. Pacientes que desarrollaron AAF de modo transitorio asociados a fenómenos tromboembólicos (43,7 %). 3. Pacientes que desarrollaron AAF de modo transitorio sin clínica tromboembólica (31,7 %). La edad media fue de 34 años y el 52 % fueron hombres.

Globalmente, la infección precedente más frecuente fue la viral (55,6 %). En los pacientes que desarrollaron eventos tromboembólicos los virus más frecuentemente asociados fueron el VIH y el VHC: grupo 1, 17 %; grupo 2, 10 %. El parvovirus B19 (PVB19) fue el más común en pacientes con AAF sin clínica tromboembólica (grupo 3, 16 %).

Las infecciones bacterianas se observaron en el 37 %, frecuentemente asociadas a *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*, estreptococos y *Mycobacterium tuberculosis*. Las infecciones fúngicas (1,7 %) y parasitarias (4 %) fueron las menos frecuentes en los tres grupos. En los casos que desarrollaron SAF catastrófico, la infección más frecuente fue la debida al VHC.

En un 83 % de casos no se describieron otras enfermedades asociadas. En un 7,5 % existían enfermedades autoinmunes (se excluyeron los casos de LES), y neoplasias en un 2,4 %. En pacientes con enfermedades autoinmunes previas, las infecciones virales fueron las más frecuentes (82 %), en particular por PVB19 (32 %).

Las alteraciones hematológicas y la trombosis periférica fueron las manifestaciones de SAF más frecuentes

(grupos 1 y 2). Los anticuerpos anticardiolipina fueron los más prevalentes. Se realizó un seguimiento serológico de más de seis meses en 168 casos, de los que 120 (71 %) negativizaron los AAF. La positividad persistente se observó en 28 casos del grupo 1 (85 %) frente a 11 pacientes (14 %) en el grupo 2 y 9 casos (15 %) en el grupo 3

Comentarios

La necesidad de realizar una determinación de AAF varias semanas después de la positividad inicial para confirmar el criterio de clasificación de laboratorio en el SAF tiene que ver con la posibilidad de que esta positividad tenga un carácter transitorio. En este sentido, las infecciones, los fármacos y las neoplasias linfoides y sólidas son las situaciones más frecuentemente citadas como causas de positividad temporal de los AAF, asumiendo además que ello conllevaría no desarrollar fenómenos tromboembólicos. El estudio que comentamos revisa de modo exhaustivo la relación entre infección y desarrollo de AAF, señalándose los patógenos más frecuentemente implicados, entre los que destacan VIH, VHC y PVB19. Además, tiene particular importancia la descripción de una posible relación entre el desarrollo de infección y la presencia de clínica tromboembólica. Aunque la tendencia a lo largo de la evolución es a negativizar los AAF, los pacientes que cumplen criterios de clasificación del SAF muestran una positividad persistente en un elevado número de casos.

Como lecturas complementarias se sugieren estudios sobre AAF y su relación tanto con la toma de fármacos (Jeffrey S. Dlott JS, & Robert A. S. Roubey RAS. *Drug-Induced Lupus Anticoagulants and Antiphospholipid Antibodies*. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14:71–8) como con la presencia de neoplasias (Pham Ch, Shen YM. *Antiphospholipid Antibodies and Malignancy*. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2008;22:121–30. Font C, Vidal L, Espinosa G et al. *Solid cancer, antiphospholipid antibodies, and venous thromboembolism*. *Autoimmun Rev*. 2011;10:222–7).

MEJORES RESULTADOS DEL EMBARAZO EN MUJERES CON SAF TROMBÓTICO QUE EN MUJERES CON SAF OBSTÉTRICO

Mayer-Pickel K, Eberhard K, Lang U, et al. *Clinic Rev Allerg Immunol*. DOI 10.1007/s12016-016-8569-0.

Estudio retrospectivo que analiza la evolución de 37 embarazos en 19 pacientes con diagnóstico previo de SAF obstétrico (SAF-O) frente a 37 embarazos en 21 pacientes con SAF trombótico (SAF-T, sin antecedentes obstétricos previos).

En el grupo SAF-O se observó una mayor proporción de pérdidas fetales precoces (32,4 % vs. 13,5 % en SAF-T, $p < 0,010$), sin diferencias en la presentación de preeclampsia (18,9 % en ambos grupos). El porcentaje de embarazos a término fue ligeramente superior en el grupo SAF-T (75,7 % vs. 59,5 % en SAF-O, NS). Se consideró que se administró un tratamiento adecuado en prácticamente todos los casos de SAF-T, mientras que un 19 % de embarazos con SAF-O no recibieron ningún tratamiento. Globalmente, los anticuerpos más frecuentes fueron el anticoagulante lúpico (AL) y la triple positividad. El AL fue más frecuente en mujeres con SAF-T (67,6 % vs. 29,7 % SAF-O, $p < 0,010$), mientras que la triple positividad lo fue en el SAF-O (40,5 % vs. 13,5 %, $p < 0,010$). Se observó una mayor proporción de LES en el grupo SAF-T (56,8 % vs 32,4 % en SAF-O, $p < 0,010$).

Comentarios

Aunque es difícil valorar en un estudio retrospectivo las diferencias de comportamiento gestacional en los grupos que fueron motivo de estudio, en las gestantes con SAF obstétrico se observó una mayor proporción de pérdidas fetales precoces y una tendencia a presentar menor número de gestaciones a término. Este hecho pudo deberse en parte a que las pacientes con SAF trombótico que quedaron embarazadas recibieron un tratamiento más adecuado con bajas dosis de AAS y HBPM frente a las gestantes con SAF obstétrico.

Respecto al momento de presentación de las complicaciones obstétricas, estas pueden ser precoces y tardías, lo que podría tener interés terapéutico. Desde el punto de vista patogénico, en una reciente revisión (Schreiber K, Hunt BJ. *Pregnancy and Antiphospholipid Syndrome. Seminars in Thrombosis and Hemostasis.* DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1592336>) se establece que la explicación más verosímil para las pérdidas fetales en el SAF es que sean debidas a trombosis de la vasculatura uteroplacentaria y a infarto de la placenta. Sin embargo, en ocasiones estos cambios vasculares se encuentran ausentes. En este sentido, se cree que la patogénesis de las pérdidas preembriónicas recurrentes en el SAF difiere de la responsable de las pérdidas fetales tardías. Especialmente en la

primera situación, pérdidas precoces, se han descrito los efectos de los AAF sobre la invasión del trofoblasto, la apoptosis y la producción de hormona gonadotropina coriónica humana (hCG), impidiendo la adecuada implantación del embrión; en estos casos los componentes del complemento, en particular la activación del C5, y los neutrófilos parecen mediar el daño tisular.

En relación con el tratamiento antitrombótico durante la gestación, puede resultar de interés la lectura del artículo de Arachchilage DR, Machin SJ, Cohen H. *Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome.* *Thromb Haemost* 2015; 113: 13-19. En este trabajo se revisan las evidencias sobre la importancia de los criterios no clasificatorios clínicos y de laboratorio en el contex-

to del SAF obstétrico. Los criterios clínicos no clasificatorios incluyen los siguientes: 1. Dos abortos no explicados. 2. Tres abortos no consecutivos. 3. Preeclampsia tardía (posterior a semana 34). 4. Desprendimiento de placenta, prematuridad (posterior a semana 34). 5. Dos o más fracasos no explicados de fertilización in vitro. Entre los criterios no clasificatorios de laboratorio se incluyen: 1. Positividad a títulos bajos de anticuerpos anticardiolipina o de anti-beta-2 GPI. 2. Presencia de positividad intermitente de AAF en mujeres con manifestaciones obstétricas clásicas del SAF. La revisión de la evidencia disponible lleva a los autores a concluir que estas pacientes se benefician del tratamiento clásico con AAS y HBPM, mejorando el pronóstico gestacional con mayor tasa de embarazos a término.

ESCLERODERMIA



Norberto Ortego Centeno
Raquel Ríos Fernández

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

HEMODYNÁMICA DE EJERCICIO Y SUPERVIVENCIA. MÁS EVIDENCIAS A FAVOR DE LAS -PRUEBAS DE ESTRÉS

Stamm A, Saxer S, Lichtblau M, et al. *Eur Respir J.* 2016 Dec; 48(6):1658-1667. PubMed PMID: 27824602.

El presente trabajo viene a rellenar un hueco en el campo de los estudios realizados en pacientes con ES a fin de detectar de forma precoz la HAP. Los autores parten de enfermos

remitidos para estudio de posible HP (disnea de esfuerzo y/o DLCO baja o CVF/DLCO >1,6, sin motivo aparente), y que son sometidos a cateeterismo derecho. De forma rutinaria, aparte de la hemodinámica en reposo, son sometidos a un cateterismo de esfuerzo (pedaleo en supino limitado por síntomas, comenzando con 10 Watt e incrementos de 10 Watt cada 3 minutos, con una cadencia de 60 revoluciones-min-1). Se excluyeron los pacientes que no podían pedalear, aquellos con hipertensión postcapilar (PCP >15 mmHg en re-

poso o >20 mmHg con el ejercicio) o con otras causas de HP (CVF <60%). Los pacientes fueron seguidos en el tiempo (mediana de 33 meses [15-55]) y se clasificaron en 3 grupos: 1) HAP precapilar en reposo si PAPm ≥ 25 mmHg y PCP ≤ 15 mmHg en reposo (HAP rep; n=17); 2) HAP con ejercicio si PAPm <25 mmHg en reposo con PAPm >30 mmHg y RV > 3 UW en el pico de ejercicio (HAP esf n=28); 3) sin HP (HAP no; n=27). La tasa de supervivencia libre de trasplante en pacientes HP no a 1, 3 y 5 años fue 100%, 93% y 93% vs.

100%, 93% y 82% en los pacientes con HP esf. Sorprendentemente la supervivencia entre los pacientes con HAP rep y HAP esf no fue distinta y coincide con los hallazgos de otros estudios que demuestran que los pacientes con HP esf acaban desarrollando HAP rep en un alto porcentaje (20%), en 2,3 años (Am J Respir Crit Care Med 2009; 179: 151–157). El tiempo de supervivencia libre de trasplante se relacionó con la PAPm máxima y el incremento de esa presión, pero no con la PAPm en reposo. No se observó que los pacientes con HAPes evolucionaran mejor en caso de recibir tratamiento específico, pero este no era el diseño del estudio, que fue retrospectivo.

Comentarios

Al presente artículo le acompaña un editorial magnífico (Eur Respir J. 2016 Dec;48(6):1549-1552) que recomendamos, y sobre el que nada podemos añadir. Aunque sigue habiendo muchas dudas respecto a la HAP con el ejercicio, parece claro que es una herramienta útil para detectar de forma precoz a los pacientes que van a desarrollar una HAP en reposo en el futuro próximo. Además, estos autores demuestran que el pronóstico no es en absoluto benigno. Un dato a resaltar es que los enfermos que desarrollan HAP esf mostraron una mayor PCP esf, lo que podría indicar que presentan una enfermedad oculta de corazón izquierdo. Algo que se especula puede justificar, al menos en parte, el peor pronóstico que tienen los pacientes con HAP asociada a la ES frente a los pacientes con HAP idiopática.

CALPROTECTINA EN HECES EN ESCLERODERMIA

Autoimmunity Reviews 14 (2015) 547–554. I. Marie, A.-M. Leroi, J.-F. Menard, et al

En el trabajo que comentamos los autores, procedentes de un hospital de Francia, analizan, de forma prospectiva: 1) la prevalencia de niveles elevados de calprotectina (CP) en pacientes con ES no seleccionados;

2) los factores relacionados con niveles elevados; y 3) la relación entre niveles de CP y síntomas digestivos y afectación gastrointestinal incluida la presencia de sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado (SIBO) detectada utilizando test del aliento con glucosa H₂/CH₄.

Tres de cada cuatro (74,4%) pacientes tenían niveles anormales de CP (>50 µg/g); algo más de la mitad (54,4%) exhibieron niveles de CP muy elevados (>200 µg/g). Se encontró una marcada correlación entre los niveles anormales de CP y la puntuación GSS (global symptom score), el compromiso esofágico y el retraso en el vaciado gástrico. Además, encontraron una fuerte asociación entre niveles anormales de CP y la presencia de SIBO, con la correlación más alta entre la presencia de SIBO y el nivel de CP ≥ 275 µg/g (curva ROC 0,97 \pm 0,001 (CI: 0,93-0,99; $p < 10^{-6}$). La sensibilidad del nivel CP ≥ 275 µg/g para la predicción de SIBO fue 0,93, y la especificidad 0,95. Por último, la erradicación de SIBO se obtuvo en el 52,4% de los pacientes con una mejora significativa de los síntomas intestinales. Finalmente, después de 3 meses de cursos rotatorios de tratamiento antibiótico alternativo, la erradicación de SIBO se asoció con una disminución significativa de los niveles de CP. El presente estudio subraya que los niveles anormales de CP se correlacionan con trastornos gastrointestinales, especialmente SIBO. Los autores concluyen que la determinación de niveles de CP puede ser una prueba útil para identificar el grupo de pacientes de alto riesgo para SIBO que requieren que deben someterse a test del aliento. Además, sería útil para evaluar la erradicación de SIBO, ya que la terapia con antibióticos a largo plazo es costosa y conlleva riesgos como el inicio de pseudocolitis membranosa y resistencia a antibióticos relacionados con SIBO.

Comentarios

El trabajo parece interesante al permitirnos, con una técnica sencilla, identificar a los pacientes con ES en riesgo de desarrollar sobrecreci-

miento bacteriano. Además, en los casos que este exista, nos permite monitorizar la respuesta al tratamiento.

La fibrosis combinada a enfisema, en pacientes con ES, puede confundirnos a la hora de valorar una posible hipertensión pulmonar.

EL COCIENTE CVF/DLCO NO SOLO AUMENTA EN CASOS DE HAP

K. M. Antoniou, G. A. Margaritopoulos, N. S. Goh, et al.
ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY. Vol. 68, No. 4, April 2016, pp 1004–1012

En los últimos años se ha llamado la atención sobre una nueva forma de EPI en pacientes con ES, el síndrome combinado de fibrosis/enfisema. La DLCO se relaciona con la extensión de la EPI, pero también con el desarrollo de HAP. De hecho un cociente CVF/DLCO >1,6 es predictor del desarrollo de HAP. En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, el desarrollo de enfisema se relaciona con una falsa normalización de la CVF, una acusada caída de la DLCO y por tanto del cociente CVF/DLCO. En este trabajo los autores se plantean estudiar la prevalencia de fibrosis/enfisema, en una serie de 333 pacientes con EPI asociada a ES y su repercusión en las pruebas funcionales. Los autores encontraron datos de enfisema en el 12,3% de los pacientes con EPI, el 19,7% de los fumadores y el 7,5% de los no fumadores. Curiosamente la intensidad del tabaquismo necesaria para desarrollar el síndrome fue muy baja, tan solo 15 paquetes-año. Los pacientes con el síndrome mostraron una importante reducción de la DLCO (>10%), para el mismo grado de fibrosis, tanto en fumadores como en no fumadores, con un incremento del cociente CVF/DLCO del 40%; por el contrario, la CVF apenas se modificó. Los autores extrapolan sus resultados al algoritmo DETECT que, según ellos, debería adaptarse a pacientes con EPI en

los que, un incremento del cociente CVF/DLCO podría deberse más a un enfisema que al desarrollo de HAP. La elevada prevalencia de este patrón fibrosis/enfisema en pacientes con ES, que se observa, además, tanto en pacientes fumadores como no fumadores, lleva a

los autores a hipotetizar sobre un mecanismo patogénico común.

Comentarios

El artículo parece muy práctico. Con frecuencia nos encontramos con pacientes con un cociente CVF/DLCO elevado que no tienen datos

de HP en la ecografía. Bueno, pues en estos pacientes tenemos que fijarnos en la TAC que posiblemente muestre datos de fibrosis/enfisema. Hay que destacar, además, que este patrón afecta fundamentalmente a la DLCO y prácticamente nada a la CVF.

VASCULITIS



José Luis Callejas Rubio
Manuela Moreno Higuera

Unidad de Enfermedades Autoinmunes
Sistémicas. Hospital San Cecilio. Granada

VASCULITIS INDUCIDA POR EL EJERCICIO: NO TODO VAN A SER EFECTOS BENEFICIOSOS

Espitia O, Dréno B, Cassagnau E, et al. Am J Clin Dermatol 2016;17(6):635-42.

La vasculitis inducida por el ejercicio (VIE) es una forma no infrecuente de vasculitis, de carácter benigno, que afecta a personas sanas, muchas veces mal diagnosticada, que ocurre fundamentalmente después de un ejercicio prolongado en ambiente cálido. La patogenia no es bien conocida, probablemente multifactorial, combinándose unos niveles altos de temperatura (corporal y ambiental), una activación celular inducida por el ejercicio, alteraciones en el flujo sanguíneo y estasis venoso. Durante la realización de ejercicio físico, tanto de baja intensidad prolongado como con la actividad física intensa, se producen cambios en el sistema inmunológico, destacando el aumento de inmunocomplejos circulantes y la activación del sistema del complemento. Por otro lado,

se produce una gran liberación de energía que se convierte en calor, y si el ejercicio se realiza en ambiente caluroso, los mecanismos de control de temperatura pueden verse alterados, pudiendo producirse hipertermia muscular. Todo ello puede acentuarse por el metabolismo anaeróbico muscular con la producción de ácido láctico y la dificultad para la eliminación de calor por la especial distribución de la grasa de las piernas. Finalmente el aumento del flujo sanguíneo, la presencia de fenómenos de turbulencia hemodinámica en pequeños vasos y el estasis venoso durante largos periodos en pie, pueden contribuir a su desarrollo.

Los autores presentan su serie de 16 casos diagnosticados de VIE y una revisión en la literatura de 99 casos más, describiendo las manifestaciones clínicas, los tratamientos y las evoluciones. Clínicamente la VIE cursa con afectación cutánea, fundamentalmente en forma de erupción macular eritematosa o púrpura palpable, no dolorosa, y en casi todos los casos a nivel de ambas piernas. En la mayoría, el factor

desencadenante fue una marcha prolongada, en ambiente caluroso, aunque también se ha descrito en relación con ciclismo, danza y tras una actividad deportiva intensa. En la mitad de los casos las lesiones cutáneas ocurrieron durante el ejercicio y en la otra mitad, en las horas siguientes a su práctica. En los casos en que se llegó a realizar una biopsia cutánea los hallazgos fueron compatibles con una vasculitis leucocitoclástica. El estudio inmunológico con ANA, ENAS, factor reumatoide, crioglobulinas, test de alergia y electroforesis de proteínas fue normal en todos los casos. En la mayoría de los casos se resolvieron en unos pocos días. Respecto al tratamiento, algunos pacientes evolucionaron favorablemente sin tratamiento, otros con corticoides tópicos y en casos aislados con corticoides orales. Respecto a la prevención de nuevas crisis, se recomendó en todos los pacientes ropa ligera y evitar el ejercicio en zonas calurosas. Respecto al papel de las medias de compresión en la mayoría de los casos hubo mejoría, pero también se han

descrito exacerbaciones. No parece que los fármacos venotónicos, los antipalúdicos o el drenaje linfático manual tengan beneficios claros. El 84,2 % de los pacientes presentaron al menos una recurrencia, con una media de 3 recidivas/paciente durante un seguimiento de 3 años y con una relación prácticamente casi constante con el calor, sin ser obligatoria la exposición al sol.

Comentarios

Este artículo nos parece interesante porque pensamos que la VIE es muchas veces una entidad que no tenemos en cuenta. La anamnesis, una vez más es fundamental, siendo clave interrogar sobre la práctica deportiva y la exposición a ambientes calurosos. Saber que el cuadro es autolimitado y benigno por un lado, que la recurrencia es la norma y prevenir los factores ambientales desencadenantes es crucial para un buen afrontamiento de la enfermedad, especialmente para pacientes adictos a la actividad deportiva.

RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN PACIENTES CON VASCULITIS

Ungprasert P, Koster MJ, Thongprayoon C, et al. *Clin Rheumatol*. 2016 Nov;35(11):2741-2747.

Revisión sistemática y metanálisis cuyo objetivo es investigar la posible asociación entre la vasculitis y el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), ya que si bien la trombosis venosa es una manifestación conocida de la enfermedad de Behçet, los datos sobre otras vasculitis son limitados. Dos investigadores evaluaron de forma independiente los estudios publicados indexados en MEDLINE, EMBASE y Cochrane, hasta Abril de 2016 utilizando los términos para cada tipo de vasculitis conjuntamente con los de TEV. Los criterios de inclusión fueron: a) estudios observacionales publicados como originales para evaluar la

asociación entre vasculitis y TEV; b) presencia de odds ratios, riesgo relativo, razón de riesgo o tasa de incidencia estandarizada con un intervalo de confianza del 95 %; c) como comparadores para estudios de cohortes y transversales se utilizaron participantes sin vasculitis, y para estudios de casos y controles, participantes sin TEV.

Del total de 4876 artículos encontrados, sólo 7 cumplieron con los criterios de inclusión. 3 tipos de vasculitis tenían al menos un estudio que comparó el riesgo de TEV con la población general y existía un aumento estadísticamente significativo del riesgo de TEV en ellas: a) granulomatosis con poliangeitis (GPA): RR combinado 3,94, IC del 95 %:1,11-14,01; b) panarteritis nudosa (PAN): RR combinado 3,00, IC del 95 % 2,20-4,09; c) arteritis de células gigantes (ACG): RR 2,26, IC del 95 %: 1,38-3,71. La heterogeneidad estadística fue alta con un I² del 97 %, un 72 % y un 73 %, respectivamente.

Aunque los factores de riesgo clásicos para TEV pueden contribuir, existe una persistencia del aumento de TEV en estos pacientes. Tampoco las trombofilias hereditarias ni la presencia de anticuerpos antifosfolípido han demostrado un aumento del riesgo trombogénico entre pacientes con PAN, GPA y ACG. Por tanto, se piensa que la inflamación crónica puede desempeñar un papel predisponente al perpetuar la disfunción endotelial y promover la hipercoagulabilidad. Además, existe una mayor frecuencia de eventos que se correlaciona con el momento del diagnóstico (previo o 2-12 meses posteriores) y la actividad de la vasculitis.

Los autores concluyen que existe un aumento significativo del riesgo de TEV en los pacientes con PAN, GPA y ACG, pero que los resultados deben ser interpretados con precaución dadas las limitaciones del estudio (mayoría de estudios basados en el registro médico con posibles errores de diagnóstico, una heterogeneidad estadística elevada, metanálisis de estudios

observacionales que sólo pueden demostrar una asociación pero no establecer causalidad).

Comentarios

Aunque consideramos que será preciso realizar más estudios que evalúen el riesgo trombogénico real de estos pacientes, nos ha parecido un artículo interesante para nuestra práctica habitual, tanto para considerar el riesgo de TEV al diagnóstico y durante el seguimiento de estos pacientes, como para considerar éstas vasculitis dentro de la etiología de la TEV.

HIPOCOMPLEMENTEMIA EN VASCULITIS ASOCIADA A ANCA: MARCADOR DE MAL PRONÓSTICO Y PUERTA ABIERTA AL TRATAMIENTO CON ECULIZUMAB

Fukui S, Iwamoto N, Umeda M, et al. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(37):e4871.

En las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) parece que la activación de la vía del complemento puede jugar un papel fundamental en su etiopatogenia. La activación de la vía alternativa induce inflamación vascular y parece estar relacionada con el depósito de C3d y con el complejo de ataque de membrana en la biopsia renal. Por otro lado, es conocido que la activación del factor C5 está relacionada con el desarrollo de glomerulonefritis, y su bloqueo, en modelos murinos, protege frente a la glomerulonefritis inducida por ANCA con especificidad frente a mieloperoxidasa. La relación del complemento con manifestaciones clínicas y su pronóstico no está bien definida. El objetivo de este trabajo es valorar si los pacientes con VAA e hipocomplementemia presentan manifestaciones clínicas diferentes y un pronóstico peor que aquéllos que tienen un complemento normal.

Se incluyeron un total de 81 pacientes recientemente diagnosticados de VAA (11 con granulomatosis eosinofílica con po-

liangeítis, 14 con granulomatosis con poliangeítis, 53 poliangeítis microscópicas y 3 vasculitis limitadas al riñón). Se definió hipocomplementemia si los valores de C3, C4 o CH50 eran inferiores a los límites inferiores de normalidad al diagnóstico de la enfermedad. Se diagnosticó hemorragia alveolar si el paciente presentaba hemoptisis y/o insuficiencia respiratoria más uno de los siguientes test positivos: radiografía, TAC o BAL. La microangiopatía trombótica se diagnosticó siguiendo las guías para el diagnóstico y tratamiento de la púrpura trombocitopénica trombótica y otras microangiopatías trombóticas. La actividad se definió por BVAS, considerándose remisión un BVAS de 0, y recidiva una reaparición o empeoramiento de la enfermedad con BVAS >0 y la afectación de al menos un órgano mayor, una manifestación que comprometiera la vida o ambos. En el momento del diagnóstico 17 pacientes (20 %) tenían hipocomplementemia, presentando este grupo de forma significativa mayor prevalencia de afectación cutánea (50 % vs. 12 %) hemorragia alveolar difusa (38 % vs. 8 %) y microangiopatía trombótica (19 % vs. 0 %). No hubo diferencias significativas en el título de los ANCA. En las biopsias renales, los pacientes con hipocomplementemia presentaron significativamente más depósitos de inmunocomplejos. Durante el seguimiento no se observó diferencias significativas en las recidivas, pero sí un aumento en la mortalidad. Los autores concluyen que los pacientes con VAA con hipocomplementemia en el momento del diagnóstico tienen un perfil clínico diferente, con mayor prevalencia de afectación cutánea, hemorragia alveolar difusa y de microangiopatía trombótica, y que presentan un riesgo de muerte superior.

Comentarios

Nos parece interesante el artículo por dos motivos: primero por mostrar al complemento, no ya sólo como marcador de riesgo de

complicaciones graves de las VAA como la hemorragia pulmonar y la microangiopatía trombótica, sino como marcador pronóstico. Segundo y más importante, que en este grupo de pacientes probablemente fármacos biológicos que actúan a través de la vía del complemento, (como eculizimab, un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la activación terminal del complemento en C5, previene la formación de C5a y complejo de ataque de membrana, y que es efectivo en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna) podrían ser una alternativa en el tratamiento.

BVAS COMO MARCADOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES INGRESADOS EN UCI: BVAS CONTRA LOS APACHE

Biscetti F, Carbonella A, Parisi F, et al. *Medicine* (Baltimore). 2016;95(48):e5506.

Los pacientes con vasculitis sistémicas presentan con frecuencia complicaciones, atribuidas o no a la propia vasculitis, que motivan su ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Existen numerosas escalas para valorar la gravedad y la mortalidad de los pacientes en UCI, destacando APACHE-II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) y SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). El papel de escalas de actividad propias de las vasculitis, tipo BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) como marcador de riesgo de mortalidad en pacientes que ingresan en UCI no está bien establecido.

El objetivo de este estudio fue valorar BVAS como marcador de mortalidad en pacientes con vasculitis que ingresaban en la UCI y compararlo con otras escalas clásicas de mortalidad como APACHE-II.

Se incluyeron un total de 18 pacientes (8 granulomatosis con poliangeítis, 5 poliangeítis microscópica, 2 Takayasu, 1 granulomatosis eosinofílica con poliangeítis y 1

vasculitis pulmonar e intestinal). Se determinó BVAS a su ingreso. Los motivos que determinaron el ingreso fueron 9 (59 %) sepsis, 3 (16,6 %) insuficiencia respiratoria, 2 (11,1 %) shock cardiogénico, 1 (5,55 %) neumonía adquirida en la comunidad. El grupo control fueron pacientes ingresados en UCI, seleccionado por edad y comorbilidades. Los pacientes se clasificaron en supervivientes y no supervivientes tras su paso por UCI. Las intervenciones terapéuticas aplicadas fueron el uso de ventilación mecánica no invasiva (33,3 %), ventilación invasiva (16,6 %), fármacos vasopresores (38,8 %), fármacos inotrópicos (27,7 %) y diálisis (33,3 %). De los 18 pacientes, 8 (44 %) sobrevivieron y 10 (55,6 %) murieron en UCI. Los pacientes con vasculitis que fallecieron en UCI presentaban al ingreso un mayor BVAS ($p < 0,001$), unos niveles más altos de creatinina ($p = 0,06$) y unos niveles más bajos de hemoglobina ($p = 0,09$). Sorprendentemente, APACHE-II no mostró diferencias entre supervivientes y no supervivientes. Se realizó una curva ROC y BVAS de 8 fue el mejor punto de corte para predecir la mortalidad en UCI.

Los autores concluyen que BVAS es una excelente escala para estudiar el riesgo de mortalidad en UCI en pacientes con vasculitis sistémicas.

Comentarios

Aunque el tamaño muestral es bajo, y en el estudio se mezclan diferentes tipos de vasculitis, nos parece interesante al demostrar la importancia que tienen estas escalas ya no sólo para valorar la actividad sino, como en este caso, para predecir la mortalidad de los pacientes que ingresan en UCI. Llama la atención también la superioridad con respecto a otras escalas, como APACHE-II, probablemente porque no está diseñada específicamente para vasculitis sistémicas. En este caso más que el séptimo de caballería, dispuestos de BVAS frente a los "los APACHE".

OFTALMOLOGÍA



Encarnación Jiménez Rodríguez
Paloma Rivera de Zea

Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga.

SIROLIMUS INTRAVÍTREO EN UVEÍTIS NO INFECCIOSAS

Kaustubh Mulay, Mark R. Wick. *Seminars in Diagnostic Pathology* 33 (2016) 148-155.

El estudio 1 de SAKURA es el primer ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble enmascarado y multinacional, para estudiar la eficacia y seguridad del sirolimus intravítreo en el tratamiento de las uveítis no infecciosas del segmento posterior (uveítis posteriores, intermedias o panuveítis). Se incluyeron 347 pacientes con uveítis no infecciosa del segmento posterior, definida como haz vítreo >1+. Tras 30 días de cribado, los pacientes eran aleatorizados en tres grupos de tratamiento: sirolimus intravítreo a dosis de 44, 440 o 880 µg, administrado en inyección de 20 µl en el ojo estudiado en los días 1, 60 y 120. El principal factor que se estudió para comprobar la eficacia del fármaco fue el porcentaje de pacientes con haz vítreo 0 a los cinco meses sin el empleo de terapia de rescate. Como resultados secundarios, se estudiaron la proporción de pacientes con haz vítreo 0 o 0,5+ que tomaban una dosis de prednisona >5 mg/día o equivalente al inicio del estudio y que había sido reducida a una dosis de prednisona <5 mg/día o equivalente en el mes 5, y la agudeza visual (AV). Una mayor proporción de sujetos con sirolimus intravítreo en dosis de 440 µg (22,8%) y 880 µg (16,4 %) consiguieron la primera meta del es-

tudio, frente a un 10,3 % de grupo de dosis de 44 µg. Por otra parte, un 52,6 % de los pacientes tratados con 440 µg y un 43,1 % de los pacientes tratados con 880 µg consiguieron un haz vítreo de 0 o 0,5 con una pauta descendente de glucocorticoides o equivalente, mientras que en los pacientes tratados con 44 µg, el porcentaje fue del 35,0 %. Respecto a la agudeza visual, el 80,4 %, 80,0 % y 79,0 % de los pacientes en el grupo de 440, 880 y 44 µg, respectivamente, mantuvo o mejoró su AV en el quinto mes. La proporción de pacientes que recibieron terapia de rescate antes del final del estudio fue de 14,0 % en el grupo de 440 µg de dosis, versus 18,1 % en el grupo de 880 µg y 22,2 % en el grupo de 44 µg. Como efecto adverso, el más frecuente fue la iridociclitis. La inflamación ocular (predominantemente uveítis) y la catarata, tuvieron una tendencia dosis dependiente. En general, el fármaco fue bien tolerado, aunque el estudio recoge todos los efectos adversos que aparecieron y los oculares graves (un caso de endoftalmitis, un caso de glaucoma, y un caso de infiltrados retinianos, así como dos casos de uveítis).

Comentarios

Las inyecciones intravítreas de sirolimus de 440 µg cada dos meses demuestran mejorías significativas de la inflamación ocular en pacientes con uveítis no infecciosas del segmento posterior, frente a las inyecciones de 44 µg del mismo fármaco. En el mes 5,

más del 50 % de los pacientes con dosis de 440 µg presentaron una disminución estadísticamente significativa de la inflamación, desde un haz vítreo medio de 2+ a 0 o 0.5+. La dosis de 880 µg demostró ser numéricamente superior, pero no estadísticamente significativa de la de 44 µg en todos los parámetros valorados al final del estudio. Un factor que nos parece importante, es que la duración de la uveítis era diferente al comienzo del estudio en cada grupo de tratamiento: 55,8 meses en el grupo de 44 µg, 38,8 meses en el grupo de µg y 48,6 meses en el grupo de 880 µg. Los autores no lo consideran un dato clínicamente relevante por incluir sólo pacientes con uveítis activa en el estudio y porque alegan que la duración de la enfermedad no se tiene por qué correlacionar con su gravedad, pero nosotros pensamos que la duración de la enfermedad es un dato a tener en cuenta, ya que también podría traducir, por ejemplo, posible refractariedad a otros tratamientos. Por otra parte, la dosis de 440 µg parece demostrar la mayor propensión de mantenimiento de AV en los pacientes con buena AV al inicio del tratamiento, y mayor mejoría en pacientes con baja AV al inicio. Además, este grupo de pacientes de 440 µg de dosis presentó la mayor proporción exitosa de pacientes con disminución de la dosis de glucocorticoides o equivalente al final del estudio. Para terminar, una limitación importante del estudio sería la comparación del sirolimus intravítreo

con un grupo placebo, no con un grupo con dosis baja del fármaco (44 µg). En conclusión, el estudio 1 SAKURA demuestra la mejoría del hazo vítreo así como la preservación de la AV en pacientes con uveítis posterior no infecciosa tratados con sirolimus intravítreo,

además de la reducción de la necesidad de otros tratamientos sistémicos con corticosteroides y/o fármacos inmunosupresores. No se encontraron efectos sistémicos clínicamente relevantes, aunque sí una baja incidencia de efectos adversos oculares, la mayoría de

ellos también relacionados con el tratamiento esteroideo. Esperamos que futuros estudios nos aporten mayor conocimiento de esta nueva posibilidad terapéutica que se nos abre para los pacientes con uveítis no infecciosas del segmento posterior.

INMUNOLOGÍA



Francisco Javier Muñoz Vico²

Servicio de Inmunología. Hospital Torrecárdenas. Almería

UNA VARIACIÓN GENÓMICA EN TNFAIP3 SE ASOCIA A LINFOMA EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Nocturne G, Tarn J, Boudaoud S et al. Ann Rheum Dis 2016;75: 780-783.
doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207731

El síndrome de Sjögren primario (pSS) es la enfermedad autoinmune con mayor riesgo de linfoma (razón de incidencia estandarizada: 7,1-15,57), cuya forma más frecuente es MALT (linfoma asociado a mucosas). Uno de los factores predictores de linfoma es una elevada actividad sistémica de la enfermedad. La activación de NFκB es el mecanismo fundamental de inflamación a nivel celular.

El factor A20, controlador central de activación de NFκB y codificado por el gen TNFAIP3, podría estar implicado en la linfomagénesis en pSS. Entre las evidencias que la apoyan figura por una parte el papel de la delección somática de TN-

FAIP3 en la génesis de células linfomatosas (sobre todo MALT) y por otra la asociación entre polimorfismos de esta proteína y varias enfermedades autoinmunes. Los autores han demostrado previamente que un 77% de individuos con pSS y MALT tienen anomalías germinales y somáticas de TNFAIP3. Existen, por tanto, evidencias de que las mutaciones somáticas que promueven la activación constitutiva de la vía NFκB es un factor crítico en desarrollo de linfoma fuera del contexto de autoinmunidad. Con ello los autores, bajo la hipótesis de que, en un contexto de estímulo continuo de los linfocitos B autoinmunes, una anomalía germinal de los genes que controlan NFκB puede favorecer la transformación de estas células, han valorado la asociación entre una variante exónica funcional germinal de TNFAIP3 (rs2230926) y la aparición de linfoma asociado a pSS.

Se han incluido pacientes de dos cohortes: la primera del Reino

Unido (UKPSSR: 308 controles y 590 pacientes incluyendo 31 con linfoma) y la segunda de Francia (ASSESS: 3448 controles y 589 pacientes incluyendo 47 con linfoma). Se ha realizado un genotipado sobre sangre periférica, y se ha analizado mediante tests de casos-contróles (Fisher) en cada cohorte por separado. A continuación se ha realizado un metanálisis agrupando los enfermos de las dos cohortes.

No se observaron diferencias en la aparición de la variante rs2230926 en controles respecto a pacientes de pSS en ninguna de las dos cohortes lo que indica que la variante no se asocia a pSS. Sin embargo, la variante rs2230926G se asocia a linfoma en ambas cohortes (OR: 2.74 IC = 1.07-7.03 comparando con pSS sin linfoma, y OR: 3.12 IC = 1.16-8.41 comparando con controles sanos).

Se realizó un análisis multivariante que incluye los factores predictores clásicos de linfoma, en los

pacientes en los que se disponía de datos, para valorar si la variante exónica se asocia a linfoma de forma independiente de aquéllos. Al considerar sólo los factores estables en el tiempo sólo se asocian de forma independiente los bajos niveles de C4 y la variante exónica rs2230926. Sin embargo, al incluir factores clínicos sólo se encuentra asociación con el linfoma la historia de inflamación parotídea, bajos niveles de C4 y crioglobulinemia.

Comentarios

Se observa que la variante no se asocia con la aparición de pSS pero sí con el linfoma, de forma transversal en ambas cohortes estudiadas. Este alelo constituye una anomalía germinal sutil que afecta negativamente al control de la vía de activación de NFκB en las células B que están continuamente estimuladas en el órgano diana de la enfermedad, y que incrementa el riesgo de linfoma. Está presente en un 6-12% de los caucásicos normales, e induciría un nivel ligeramente incrementado de inflamación, lo que podría tener consecuencias importantes en las células B, sobre todo en epitelio. De hecho, ratones cre-lox que han perdido TNFAIP3 (A20) en mucosas desarrollan enfermedades autoinmunes. Por tanto, un control adecuado de la activación de NFκB puede ser necesario para evitar una proliferación clonal B.

LA SINERGIA ENTRE DEFECTOS EN LOS PUNTOS DE CONTROL DE LA TOLERANCIA INMUNE MEDIADOS POR LYN Y AIRE DESENCADENAN PROCESOS AUTOINMUNES ORGANOESPECÍFICOS

Proekt I, Miller CN, Jeanne M, et al. Journal of Clinical Investigation, 2016; 126: 3758-3771. doi: 10.1172/JCI81031

El regulador Aire promueve tolerancia inmune central. Independientemente del síndrome poliglandular

autoinmune tipo 1, que se debe a un defecto completo del gen, se han descrito mutaciones dominantes negativas asociadas a enfermedades autoinmunes, pero con penetrancia incompleta, por lo que deben existir defectos en otros puntos de control de la tolerancia.

En ratones, defectos en la tirosín-quinasa Lyn se asocian a fenómenos autoinmunes graves similares al lupus eritematoso (SLE) por incrementar en células dendríticas (DC) la respuesta a estímulos vía TLR. Esta enzima capacita la función de receptores inhibidores de membrana que contienen motivos ITIM. En humanos no se ha descrito relación directa entre SLE con anomalías en el gen Lyn, pero sí con variaciones genéticas en receptores inhibidores cascada abajo de Lyn, como el receptor FcγRIIb (SLE), y la acetilesterasa de ácido siálico (varias enfermedades).

Bajo la hipótesis de la existencia de una interacción entre un defecto de tolerancia central, mediado por Aire y un defecto en la tolerancia periférica relacionado con Lyn, y basándose en la observación de que ratones resistentes a autoinmunidad (cepa C57BL/6), con una mutación Aire dominante negativa en G228W (línea AireGW/+), manifiestan una leve inflamación en glándulas salivares y lacrimales, los autores generaron una línea doble mutante deficitaria en Lyn (línea AireGW/+ Lyn-/-).

Los ratones dobles negativos desarrollaban infiltrados linfoides similares a los hallados en ratones AireGW/+, pero a diferencia de éstos, de los ratones Aire+/-Lyn-/- y de los AireGW/+Lyn±, un 48% desarrollaron selectivamente una uveítis de inicio temprano (5-6 semanas) muy destructiva, sin elevación de marcadores de SLE (anti-dsDNA). En ratones Aire-/- la frecuencia es del 6%.

Al igual que los ratones Aire-/-, y a diferencia de los Aire+/-, estos ratones cursan con una expansión de linfocitos T CD4+ específicos frente al péptido P2 de IRBP (autoantígeno retiniano que tiene una expresión tímica controlada por AIRE) en

órganos linfoides (ganglios y bazo) y focos inflamatorios retinianos. Mediante la técnica Cre-Lox se generaron ratones AireGW/+ con delección de Lyn en células específicas. Sólo los ratones con delección de Lyn en DC sufrían uveítis (no así cuando la delección ocurre en linfocitos B o neutrófilos), y está en relación con una mayor presentación antigénica de IRBP a células CD4+ por parte de las DC (que muestran un fenotipo activado: mayor expresión de CD86, IL6 e IL12).

Comentarios

Este estudio muestra cómo la asociación de un defecto en tolerancia T central y una alteración en la presentación antigénica periférica por las DC pueden hacer sinergia para desencadenar una enfermedad autoinmune órgano-específica. El déficit de Lyn en DC da lugar a una activación incrementada de células T que reconocen un autoantígeno retiniano regulado por Aire las cuales, en individuos con defecto en Aire, han escapado de la delección tímica. Las DC son reguladores claves de la tolerancia T, y este trabajo muestran que la señalización por Lyn juega un papel crítico en la promoción de tolerancia, y cómo colabora esta proteína con los mecanismos de tolerancia central para mantener a raya las posibles T autorreactivas (los ratones Aire-/-Lyn+/- no desarrollan uveítis, aunque sí tienen T circulantes anti-IRBP).

La ausencia de otras manifestaciones autoinmunes en estos ratones sugiere que diferentes combinaciones de alelos de susceptibilidad pueden favorecer la aparición de distintas formas de autoinmunidad órgano-específica. Esta interacción entre mecanismos de tolerancia innata y adaptativa ayudaría a explicar los rasgos organoespecíficos que aparecen en enfermedades sistémicas como SLE o AR: sujetos con defectos en los puntos de control de tolerancia innata puede desarrollar enfermedades órgano-específicas si interactúan con un defecto subyacente en un punto de control de tolerancia adaptativa como Aire.

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.

EL COCIENTE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS EN PACIENTES CON SARCOIDOSIS

Dirican N, Anar C, Kaya S et al. *Clin Respir J* 2016; 10:32-9

El cociente neutrófilos/linfocitos (NLR), definido como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos, es un biomarcador efectivo de inflamación que se está usando cada vez más para evaluar el grado de afectación y la gravedad en distintos procesos: desde pacientes quirúrgicos a enfermedades inflamatorias crónicas, diferentes cánceres o enfermedades cardiovasculares. Según los autores de este trabajo, hasta la fecha no se había estudiado el valor de NLR en pacientes con sarcoidosis.

Es un trabajo retrospectivo acerca de 116 pacientes con sarcoidosis estudiados entre 2008 y 2013 de una universidad y un hospital turcos. Con vistas al estudio se dividieron en dos grupos según el estadio radiológico: el primero incluye pacientes en estadio 0-I, el segundo pacientes en estadio II-III (ninguno de los pacientes de la serie estaba en estadio IV). Los datos de uno y otro grupo se compararon con los de 56 individuos sanos. Se valoraron las siguientes determinaciones, en el momento del diagnóstico (antes de todo tratamiento), en los tres grupos: velocidad de sedimentación globu-

lar (VSG), recuento hematológico (leucocitos, neutrófilos, linfocitos), volumen plaquetario medio (VPM), amplitud de distribución eritrocitaria (RDW), NLR, proteína C-reactiva (PCR) y enzima conversor de angiotensina (ECA). Se apreció una diferencia significativa en los resultados, entre los tres grupos, para NLR ($p < 0,001$) y VSG ($p < 0,01$) y una diferencia significativa entre el grupo control y todos los pacientes con sarcoidosis, independientemente de su estadio, para VPM ($p = 0,03$). No se encontraron diferencias para los niveles de RDW ($p = 0,725$), PCR ($p = 0,634$) ni ECA ($p = 0,239$) entre los grupos. El punto de corte para NLR y VPM para la predicción de sarcoidosis se determinó en 2,0 y 8,95 respectivamente. Para estos valores, mediante análisis de curvas ROC, la sensibilidad fue de 80 % y la especificidad de 59 % para NLR (con un valor predictivo positivo y negativo de 80 % y 83 % respectivamente). Para VPM la sensibilidad fue de 34 % y la especificidad del 85 % (valor predictivo positivo de 58% y 39% respectivamente). Además de que los valores de $NLR \geq 2$ eran más frecuentes en pacientes con sarcoidosis ($p < 0,001$), los niveles más elevados fueron también más frecuentes en pacientes con manifestaciones extrapulmonares ($p = 0,031$). Por el contrario, el valor de VPM no discriminaba entre controles y los dos grupos de pacientes separadamente.

Comentarios

Los autores analizan también otros parámetros (pruebas funcionales respiratorias, PCR, VSG, interleuquina-2, proteína amiloide, ECA...) y concluyen que el NLR es el marcador con mayor sensibilidad (además de muy económico, reproducible y fácil de determinar) para establecer gravedad y el pronóstico evolutivo de pacientes con sarcoidosis.

MÁS ACERCA DEL COCIENTE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS EN SARCOIDOSIS. HIPERTENSIÓN PULMONAR

Mirsaeidi M, Mortaz E, Hesham, Omar HR, et al. *Tanaffos* 2016; 15:44-7

Diricani et al, en el trabajo que comentamos también en estas páginas, llaman la atención acerca de la utilización del cociente neutrófilos/linfocitos (NLR) como biomarcador diagnóstico, pronóstico y de actividad en pacientes con sarcoidosis.

El artículo de Mirsaedi et al está dirigido a la posible utilidad del NLR, para rastreo y detección de hipertensión pulmonar (HP) en sarcoidosis (HP-S). Parten de la base de que la HP es una vasculopatía en la que la inflamación juega un gran papel. En los pacientes con sarcoidosis, en los que el NLR suele estar, de por sí,

elevado, una HP asociada potenciaría aún más esa elevación debido al mayor grado de inflamación. El estudio, retrospectivo, se realizó sobre 107 casos de sarcoidosis en la Universidad de Illinois, desde enero de 2010 a enero de 2015. El diagnóstico de HP se obtuvo mediante ecocardiografía transtorácica cuando la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) fue >25 mm Hg, excluyendo disfunción sistólica (FE ≤ 40 mmHg). Se estableció el diagnóstico de HP-S en 28 pacientes (26 %) del total. No se realizó comprobación por cateterismo cardíaco.

Los pacientes con HP-S, eran significativamente mayores ($57,1 \pm 8,8$ vs. $51,9 \pm 9,3$ años; $p=0,011$), tenían más frecuentemente bronquiectasias (21,4 % vs. 5,1 %; $p=0,012$), menor FVC % ($84,1 \pm 24,8$ % vs. $96,4 \pm 18,4$ %; $p=0,014$), menor FEV1% ($74,5 \pm 27,9$ vs. $92,8 \pm 22$ %; $p=0,002$) y menor DLCO% ($60,8 \pm 18,2$ % vs. $69,3 \pm 20,7$ %; $p=0,088$). En ellos era mayor el recuento de neutrófilos ($5,5 \pm 2,4$ vs. $4,7 \pm 1,8$, $p=0,098$), menor el de linfocitos ($1,6 \pm 0,6$ vs. $1,8 \pm 0,8$; $p=0,221$) y mayor el NLR ($4,1 \pm 2,9$ vs. $3,2 \pm 2,4$, $p=0,120$).

Se estableció un NLR > 3.5 como punto de corte más discriminante. Fue más frecuente en los casos de HP-S (50 % vs. 24 %; $p=0,016$) con sensibilidad de 50 % y especificidad de 78 %, valor predictivo positivo de 41,9 % y negativo de 81,4 %. En modelo multivariado, el NLR >3.5 se asoció independientemente con HP (OR 3,254; IC 95% 1,094-9,678; $p=0,034$). No se observó una asociación significativa entre HP y otros marcadores de inflamación (VSG o PCR).

Los autores concluyen que un grado de inflamación más intensa, en pacientes con sarcoidosis, puede estar asociado al desarrollo de HP. El NLR, tomando como punto de corte un valor $>3,5$ no resultó útil para su detección, dada su baja sensibilidad. Sin embargo, con una especificidad del 78% (y valor predictivo negativo de 81,4%) puede resultar un marcador, muy asequible y fácil de determinar, de gran utilidad para descartar HP-S.

Comentarios

Otros autores comprobaron previamente la asociación de niveles elevados de NLR e hipertensión arterial pulmonar (HAP; ver comentario en otra sección de este número). La frecuencia de HP-S en la serie de Mirsaedi et al, aunque no se realizó comprobación mediante cateterismo, está dentro de los amplios márgenes comunicados previamente. Márgenes que oscilan según la gravedad de la fibrosis existente ya que la HP-S depende más bien del daño estructural pulmonar (como la HP del grupo III de la clasificación de 2015; aunque la HP-S está incluida en bloque en el grupo V, de mecanismo múltiple) que de una arteriopatía propiamente dicha (semejante al grupo I, o de HAP). Por tanto, pensamos que el mayor nivel de NLR en HP-S no depende tanto de inflamación arterial (como suponen los autores), sino de un grado mayor de inflamación pulmonar. De hecho, sus pacientes con HP tienen datos de mayor lesión parenquimatosa que los no hipertensos. Además, la cifra media de PAPs en el grupo HP-S, no es muy elevada: 41,1 mmHg (lo que presupone una presión arterial pulmonar media [PAPm] de aproximadamente 27 mm, según la fórmula de Chemla). Es decir, difícilmente atribuible a lesión proliferativa vascular propiamente dicha. No obstante estamos de acuerdo con los autores en que el NLR puede resultar de interés para descartar la presencia de HAP-S cuando su valor es inferior a 3,5 de una forma fácil, económica y reproducible.

PROPENSION A LAS FRACTURAS EN SARCOIDOSIS

Bours S, de Vries F, van den Bergh JPW et al. Risk of vertebral and non-vertebral fractures in patients with sarcoidosis: a population-based cohort. *Osteoporos Int* 2016; 27:1603-10.

El objetivo de este estudio es determinar si los pacientes con sarcoidosis (SCD) tienen un riesgo

de fractura (RdF) superior a la de la población general (sugerido en trabajos previos sobre pocos pacientes), en una serie muy amplia, y valorar el efecto que puede ejercer sobre su producción el tratamiento con glucocorticoides (GCC). Se valoraron retrospectivamente 5.722 pacientes con SCD, incluidos en una base de datos holandesa desde enero de 1988 a septiembre de 2012, comparados con 28.704 controles emparejados por edad y sexo. En el grupo SCD se detectaron 406 pacientes con al menos una fractura; 203 fracturas osteoporóticas (37 vertebrales, 22 de cadera, otras como antebrazo o húmero) y 263 no osteoporóticas. Cuando se compararon con los controles, el RdF no fue diferente para todo tipo de fractura (RR 0,90; IC 95 % 0,80-1,02), para fractura osteoporótica (RR 1,02; IC 95 % 0,85-1,23) o para fractura no osteoporótica (RR 0,89; IC 95 % 0,76-1,03). No obstante, el RdF vertebral clínica estaba incrementado (RR 1,77; IC 95 % 1,06-2,96) mientras que el RdF no vertebral estaba ligeramente disminuido (RR 0,87; IC 95 % 0,77-0,99). El consumo, en 6 meses previos, de GCC sistémicos condicionó (respecto a no expuestos) un incremento del RdF de cualquier tipo (RR 1,50; IC 95 % 1,20-1,89) y de fractura osteoporótica (RR 1,47; IC 95 % 1,07-2,02). Este incremento se comprobó ya con dosis <5 mg/día o con acumulada <1820 y no hubo mayores incrementos al aumentar las dosis diarias o acumuladas. Cuando se realizó un ajuste para tratamiento con medicación antiosteoporótica (cuyo consumo era superior en pacientes con SCD) no se alteró RdF estimado (por ejemplo, para todo tipo de fractura fue de 0,91; IC 95% 0,81-1,3).

Comentarios

La verdad es que, en relación con el RdF, en la SCD pasan cosas bastante raras. En trabajos previos (Božić I, Damjanović S, Macut D. Clinical significance of osteodensitometry in patients with sarcoido-

sis. Med Pregl 2013; LXVI, Suppl 1: 67-71) se comprobó que, en ellos, las fracturas aparecen de forma desproporcionada con la densidad mineral ósea (DMO), es decir, con valores normales o casi normales. Sabemos que osteoporosis (OP) significa no solo DMO baja sino también distorsión de la microarquitectura trabecular (lo que explica que el tratamiento con fluoruros incrementa la DMO y, paradójicamente, el RdF, por su efecto de desestructuración trabecular [Haugenauer D, 2000]). Quizás esto ocurra en la SCD: distorsión sin pérdida de DMO. Por lo tanto, una DMO no asegura un RdF bajo. Según el trabajo que comentamos el RdF vertebral está incrementado, pero no el de otro tipo.

La explicación sería que, como en la OP menopáusica, en la SCD predomina la afectación del hueso trabecular sobre la del cortical. Muy bien pero... ¿cómo se explica la disminución, baja pero significativa, en la frecuencia de fractura no vertebral? Los autores del trabajo dicen sencillamente que no lo saben, aunque comentan que puede tratarse simplemente de una diablura de la estadística. Los GCC, como era de esperar, incrementan el RdF, pero ya a dosis muy bajas y, asombrosamente, este riesgo no aumenta con el incremento de dosis. Más paradojas: se ha comunicado que una dieta pobre en calcio incrementa, como era de esperar, el RdF en estos pacientes; sin embargo, en

este trabajo, el tratamiento anti-ostoporótico no tuvo influencia. Por último, unos niveles disminuidos de vitamina D constituyen un factor de riesgo para OP; aquí no: unos niveles elevados de 25(OH) D y de 1,25(OH)D se asocian a incremento del RdF en los pacientes con SCD (Hamada K, 1999; Saidenberg-Kermanac' N, 2014) que, por otra parte, suelen tener elevada su producción por los monocitos activados en las lesiones granulomatosas. Posiblemente, niveles elevados de vitamina D expresan una mayor actividad inflamatoria, responsable en parte de la OP en estos pacientes.

En resumen: un amplísimo trabajo que nos da algunas respuestas y plantea muchas incógnitas.

PEDIATRÍA



Marisol Camacho Lovillo
María José Lirola Cruz

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

AVANZANDO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA OSTEOMIELITIS MULTIFOCAL RECURRENTE

Roderick et al. Pediatric Rheumatology (2016) 14:47

Estudio retrospectivo en un hospital terciario del Sureste de Inglaterra en el que revisan los niños menores de 18 años diagnosticados de osteomielitis multifocal recurrente (CRMO) en su centro, entre 2005 y 2012.

Durante este periodo diagnostican 41 pacientes, cuya media de edad al inicio de los síntomas fue de 9 años (1-13) con un retraso diagnóstico (tiempo entre el inicio de síntomas y el diagnóstico) de 15 meses (1-92). Los diagnósticos diferenciales al inicio del cuadro fueron osteomielitis infecciosas, neoplasias, histiocitosis, alteraciones musculoesqueléticas inespecíficas, artritis idiopática juvenil e infecciones virales. En el 54 % de los pacientes la clínica de presentación fue unifocal. Los sitios más frecuentes de presentación fueron tibia y clavícula. Se realizó

biopsia ósea a 32 pacientes (78 %). La RNM de cuerpo entero detectó lesiones en el sitio de los síntomas en 7/8 pacientes con radiografías normales. En 14 pacientes se realizó gammagrafía ósea. En 3/14 la gammagrafía detectó lesiones en localizaciones en las que no había síntomas. En los 37 pacientes en los que se hizo RNM de cuerpo entero, el 29 % de las lesiones que se detectaron estaban asintomáticas. El 54 % de los pacientes recibieron antibiótico intravenoso, 34 % pacientes solo precisaron tratamiento con AINES.

El grupo propone unos criterios, no validados, para el diagnóstico de CRMO: presencia de clínica típica y hallazgos radiológicos característicos más criterio 1 (multifocal, o unifocal si la localización es la clavícula, con PCR < 30g/L) o criterio 2 (unifocal diferente a clavícula o PCR >30 g/L con biopsia en la que se observan cambios inflamatorios sin asilamiento bacteriológico). En su serie, 34/41 pacientes podrían haber sido diagnosticados en base al criterio 1 sin necesidad de biopsia.

Comentarios

La CRMO se considera una enfermedad autoinflamatoria más que autoinmune. La prevalencia real es desconocida, probablemente por su infradiagnóstico. El diagnóstico generalmente es de exclusión y los pacientes suelen requerir biopsia para descartar infecciones y neoplasias.

En muchas ocasiones los pacientes son diagnosticados de osteomielitis infecciosas, recibiendo antibióticos intravenosos y sufriendo hospitalizaciones innecesarias, así como múltiples pruebas de imagen o biopsias repetidas. Esto conlleva un retraso diagnóstico en la mayoría de casos, como vemos en la serie presentada (15 meses). Los criterios diagnósticos, propuestos por los autores, permitirían diagnosticar a un gran porcentaje de niños con una forma de

presentación típica, sin necesidad de realizar biopsia.

En esta entidad son de gran utilidad tanto la gammagrafía ósea como la RNM de cuerpo entero, para detectar lesiones silentes o no detectadas mediante radiografías convencionales.

Aun es necesario validar estos criterios, necesarios, ya que tampoco existe actualmente diagnóstico genético.

CONSENSO DE LOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN PARA LA ENFERMEDAD DE BEHÇET PEDIÁTRICA DE UNA COHORTE OBSERVACIONAL PROSPECTIVA: EEBP

Isabelle Koné-Paut, Fahrad Shahram, Martha Darce-Bello, et al. *Ann Rheum Dis* 2016;75:958–964.

La enfermedad de Behçet (EB) es una entidad que comparte hallazgos clínicos de enfermedad autoinflamatoria y de vasculitis. Aunque generalmente se diagnostica en la edad adulta, los primeros síntomas pueden aparecer a edades tempranas y manifestarse de forma completa antes de los 16 años de edad en el 4-26 % de los casos. Sin embargo carecemos de unos criterios diagnósticos adecuados y validados de la EB en el niño cuya sensibilidad y especificidad nos

permitan diferenciarla de otras entidades con sintomatología similar (enfermedades autoinflamatorias, enfermedad inflamatoria intestinal e inmunodeficiencias).

El “Estudio de la enfermedad de Behçet Pediátrica” (EEBP) se marca como objetivo primario establecer una cohorte prospectiva de pacientes pediátricos que presenten un conjunto mínimo de síntomas de EB. Además pretenden: identificar un subgrupo de pacientes con EB pediátrica confirmada en un proceso de adjudicación por el consenso de expertos internacionales; definir la historia natural de EB: tipo de síntomas y aparición cronológica; probar la concordancia de los criterios internacionales de clasificación de EB en el adulto con la clasificación de expertos desarrollada, luego definir una clasificación pediátrica; realizar una validación externa de la nueva clasificación pediátrica utilizando datos de pacientes con otras enfermedades autoinflamatorias como controles negativos (Eurofever).

Hallazgos: En total, 42 centros de 12 países incluyeron 230 pacientes. Se pudieron analizar los datos de 219 (relación M / F = 1). Los expertos clasificaron a 156 pacientes (71,2 %) como EB confirmada. Los varones con mayor frecuencia presentaron síntomas cutáneos, oculares y vasculares y las mujeres más a menudo aftosis genital. La edad al inicio de la enfermedad y la afectación cutánea y vascular fueron menores para los niños europeos que los no europeos. La aftosis bucal fue el signo de presentación del 81 % (179/219) de los pacientes. El tiempo medio de aparición del segundo síntoma fue $2,9 \pm 2,2$ años. Las clasificaciones internacionales no concordaban con la clasificación de expertos.

La clasificación pediátrica que proponen los autores contiene seis categorías, la presencia de 3 síntomas (cada uno en una categoría distinta) definiría la EB pediátrica. Todas las categorías de síntomas tienen el mismo peso.

Clasificación de consenso de la enfermedad de Behçet pediátrica

	Al menos 3 episodios/año	Valor
Aftosis oral recurrente	Típicamente con cicatriz	1
Aftosis o úlceras genitales	Foliculitis necrotizante, lesiones acneiformes, eritema nudoso	1
Afectación cutánea	Uveítis anterior, uveítis posterior, vasculitis retiniana	1
Afectación ocular	Con la excepción de cefalea aislada	1
Signos neurológicos	Trombosis venosa y/o arterial, aneurisma arterial	1
Signos vasculares	Epoprostenol	1

Comentarios

Los principales puntos fuertes del EEBP son la colaboración internacional y su diseño prospectivo que evalúa la historia natural de

la EB. Además, es el primer intento de enfatizar las limitaciones de los criterios de adultos para la población pediátrica e introducir las principales características de la

EB pediátrica de la mayor cohorte de pacientes publicada. Se trata de la primera clasificación de EB pediátrica, útil para futuros ensayos terapéuticos.

EMBARAZO EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Ma Ángeles Aguirre Zamorano

Servicio de Reumatología. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

PLASMAFÉRESIS, INMUNOGLOBULINAS I.V. Y BETAMETASONA: UN PROTOCOLO COMBINADO PARA TRATAR EL BLOQUEO CARDIACO CONGÉNITO. UN ESTUDIO PROSPECTIVO.

Ruffatti A, Cerutti A, Favaro M, et al. Clin Exp Rheumatol. 2016; 34:706-13.

El Bloqueo cardiaco congénito (BCC) es una afectación autoinmune causada por la transmisión transplacentaria de anticuerpos maternos SSA/Ro (52-kd o 60-kd) y SSB/La (48-kd) que inducen inflamación y fibrosis del nodo auriculoventricular. Los primeros signos de BCC se detectan entre las 18-24 semanas de gestación. El objetivo del estudio es evaluar una pauta combinada de fármacos para tratar el bloqueo cardiaco congénito (BCC). Los autores estudian, prospectivamente, la evolución del embarazo en 12 pacientes consecutivas con anticuerpos anti-SSA/Ro \pm anti-SSB/La, en las

que se había detectado BCC. El protocolo de tratamiento fue plasmaféresis semanal, inmunoglobulinas intravenosas quincenales (IVIG) y 4 mg de betametasona diarias. El tratamiento se inició precozmente tras detectar el BCC. Se administró IVIG a los recién nacidos poco después del nacimiento. Seis de los fetos presentaron bloqueo auriculoventricular de 2º grado y 6 de 3º grado. Dos de los fetos con un bloqueo de 2º grado revirtieron a un bloqueo de 1º grado y uno a una conducción auriculoventricular normal. La situación se mantuvo estable durante todo el embarazo en los otros tres casos de bloqueo de 2º grado. Los 6 fetos con bloqueo de 3º grado se mantuvieron estables durante el embarazo y se confirmaron al nacer. Después de una media de 37,6 meses \pm 19,6 SD post-nacimiento, los bebés con BCC de 1º grado, ritmo sinusal normal, y 2 con bloqueo de 2º grado al nacimiento, se mantuvieron estables. Durante el seguimiento (29 meses \pm 19,8 SD), se implantaron marcapasos en tres de los seis lactantes con bloqueo de 3º grado.

La conclusión del estudio es que esta terapia combinada parece ser eficaz y segura en el tratamiento de BCC de 2º grado, mientras que su eficacia en el tratamiento de BCC de 3º grado aún está por establecerse.

Comentarios

La mejoría en el BCC parece posible si se inicia precozmente el tratamiento, cuando la inflamación del nodo auriculoventricular y el miocardio es aún reversible. También es muy importante el tratamiento con IVIG tras el nacimiento ya que puede haber progresión del BCC tras el parto. No se observaron efectos secundarios relevantes con el tratamiento de IVIG y plasmaféresis. Es llamativo y probablemente debido a los corticoides, la alta incidencia de crecimiento intrauterino retardado, rotura prematura de membranas y oligohidramnios por lo que los autores, de acuerdo a un reciente y amplio estudio publicado, recomendarían administrar 4 mg/día de betametasona solo durante 1 mes tras la detección del BCC, disminuyendo progresivamente la dosis durante el embarazo hasta suspender.

RECOMENDACIONES EULAR SOBRE SALUD MATERNA Y EL MANEJO DE LA PLANIFICACIÓN FAMILIAR, REPRODUCCIÓN ASISTIDA, EMBARAZO Y MENOPAUSIA EN PACIENTES CON LES Y/O SAF

Andreoli, L; Bertias, G K; Agmon-Levin, N; et al. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jul 25. [Epub ahead of print]

Recomendaciones realizadas por expertos en el campo del LES y SAF, realizando una revisión sistemática de la literatura seguida por el método Delphi modificado.

Los expertos aconsejan hablar con la paciente con LES y/o SAF sobre planificación familiar tan pronto sean diagnosticadas. Para reducir complicaciones en el embarazo, se debe estratificar el riesgo en cada paciente incluyendo

la actividad de la enfermedad, el perfil de anticuerpos, la morbilidad previa vascular o gestacional, la hipertensión y el uso de fármacos (haciendo énfasis en los beneficios de la hidroxiquina y los antiplaquetarios/anticoagulantes). Es importante evaluar la actividad de la enfermedad, la función renal y los marcadores serológicos para diagnosticar los brotes de la enfermedad y monitorizar la evolución del embarazo. La monitorización fetal incluye el ecodoppler y biometría fetal, particularmente en el 3º trimestre, para detectar insuficiencia placentaria y los fetos pequeños para edad gestacional.

La contracepción hormonal y el tratamiento hormonal sustitutivo pueden utilizarse en pacientes con enfermedad estable o inactiva y con bajo riesgo de trombosis. La preservación de la fertilidad con análogos de gonadotropinas, debe realizarse antes del tratamiento con

agentes alquilantes. Las pacientes con una enfermedad estable o inactiva pueden someterse a técnicas de reproducción asistida. En el caso de pacientes con anticuerpos antifosfolípido o diagnóstico de SAF, deben recibir tratamiento con AAS y/o anticoagulación.

En cuanto al cribado de cáncer ginecológico, estas pacientes se consideran similares a la población general haciendo hincapié en una alta vigilancia de lesiones cervicales premalignas si han estado expuestas a inmunosupresores.

La vacuna contra el papillomavirus se puede administrar en pacientes con enfermedad estable..

Comentarios

Unas excelentes recomendaciones realizadas por expertos que nos pueden ayudar al manejo de todos los aspectos de la salud reproductiva y ginecológica de la mujer con LES y/o SAF.

SÍNDROME DE SJÖGREN



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

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

TRASTORNOS DEL SUEÑO Y SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO: REVISIÓN DE LA LITERATURA

Hackett KL, Gotts ZM, Ellis J, et al. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Dec 24. doi: 10.1093/rheumatology/kew443.

El objetivo de este estudio consistió en identificar los trastornos del sueño (TS) más frecuentes y su

sintomatología derivada más importante en los pacientes con Síndrome de Sjögren primario (SSp). Para ello se llevó a cabo una revisión sistemática que incluyó 9 estudios que reunían los siguientes criterios de inclusión: artículos en inglés (sin incluir estudios de casos ni revisiones) que compararan a pacientes con SSp con un grupo control (compuesto por sujetos sanos o con otras enfermedades reu-

matológicas/autoinmunes) y cuyos resultados guardaran relación con los TS. Se observó que los pacientes con SSp presentaron mayor prevalencia de autopercepción de TS que los controles sanos, no resultando significativa la diferencia encontrada al ser comparados con otros pacientes reumatológicos/autoinmunes. Igualmente, se encontraron resultados contradictorios y no concluyentes en relación

a las variables tiempo nocturno en cama y tiempo nocturno durmiendo. En cuanto al tiempo hasta dormirse, éste resultó significativamente más prolongado en el SSp siempre y cuando los estudios emplearan métodos de valoración objetiva (polisomnografía) para la medición de esta variable. Por otra parte, tanto la eficacia del sueño (porcentaje de tiempo nocturno en cama durmiendo) como en el número de despertares nocturnos resultaron significativamente menor y mayor, respectivamente, en pacientes con SSp en comparación con un grupo control. Por último, la somnolencia diurna se encontró significativamente incrementada en los pacientes con SSp al ser comparados tanto con controles sanos como con otros pacientes reumatológicos/autoinmunes. Entre los síntomas y las comorbilidades más frecuentemente asociadas a los TS de estos pacientes destacaron los relacionados con la sequedad de mucosas, los dolores osteoarticulares, la sudoración, la nicturia y las hipopneas-apneas obstructivas del sueño (SAOS).

Comentarios

El cansancio se halla presente hasta en el 75 % de los pacientes con SSp y se asocia fuertemente con una merma importante de la calidad de vida y la capacidad funcional. Dada la alta prevalencia y el gran impacto del cansancio en estos pacientes, son muchos los estudios que han investigado los posibles factores etiopatogénicos implicados en su desarrollo, encontrándose que los TS podrían ser uno de ellos. La importancia de identificar precozmente dichos trastornos reside en que muchos de ellos son tratables e incluso curables, con la subsiguiente mejora de la calidad de vida en estos pacientes. En esta revisión queda patente que los TS (valorados tanto objetiva como subjetivamente) y la somnolencia diurna son frecuentes en los pacientes con SSp, por lo que los autores recomiendan su búsqueda y abordaje precoz con actuaciones que irían desde sencillas

recomendaciones para mejorar la higiene del sueño o los síntomas de sequedad hasta terapias cognitivo-conductuales contra el insomnio y el dolor o uso de CPAP para el tratamiento del SAOS.

RIESGO DE ASMA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO: UN ESTUDIO DE COHORES RETROSPECTIVO

Te-Chun S, Hsuan-Ju C, Chang-Ching W, et al. BMC Pulmonary Medicine 2016;16:152

Los pacientes con Síndrome de Sjögren primario (SSp) pueden desarrollar manifestaciones pulmonares tales como enfermedades respiratorias, enfermedad pulmonar intersticial y bronquiolitis folicular. Los pacientes con una afectación pulmonar significativa podrían tener un riesgo hasta 4 veces mayor de muerte. Por lo que reconocer estas condiciones es fundamental para su seguimiento y tratamiento. Hay estudios previos que describen la relación entre SSp y riesgo de alteraciones respiratorias, como hiperreactividad bronquial (HRB) y asma. Sin embargo, no hay estudios suficientes o de diseño adecuado que comparen el riesgo de asma entre pacientes con SSp y población general. Este es el objetivo de este estudio.

Para llevarlo a cabo utilizaron datos de pacientes recogidos en 2 registros, ambos incluidos en el National Health Insurance. Establecieron 2 cohortes: una cohorte de 4725 pacientes con SSp y otra cohorte de población general sin SS con 18900 sujetos. Para cada paciente con SSp se asignaron 4 sujetos sin SSp ajustado por edad, sexo y comorbilidades. Se realizó el diagnóstico de asma cuando tuvieron al menos 2 episodios en el plazo de 1 año con prescripción de tratamiento para el mismo. El tiempo de seguimiento del estudio fue de 12 años.

La prevalencia de rinitis alérgica, sinusitis crónica, dermatitis atópica, EPOC y ERGE fue 3,2 % mayor en el grupo de SSp. Así mismo, los datos demostraron que el riesgo de asma estaba incrementado en el grupo de pacientes con SSp. Tras estratificar por edad también se demostró que la incidencia de asma aumentaba con la edad en ambos grupos.

El asma puede clasificarse en fenotipos en función de sus características. Un importante número de estudios han demostrado que algunos adultos con asma podrían no asociarse a alergia. Estos pacientes se clasifican como asma no alérgico o de aparición tardía y suelen responder peor al tratamiento con corticoides inhalados. Los pacientes con SSp con HRB tienen características similares a este grupo de pacientes. Amin et al. encontraron que el número de neutrófilos, mastocitos y linfocitos T en las vías aéreas fue mayor en pacientes con SSp que en sujetos sanos, mientras que el número de eosinófilos fue similar. Stalenheim et al demostraron que el tratamiento con budesonida inhalada fue menos efectiva en estos pacientes. Por todo esto, concluyeron que los cambios estructurales en las vías aéreas relacionados con HRB eran similares en pacientes con SSp y pacientes asmáticos, de tal forma que sería razonable incluir a los pacientes con SSp e HRB y síntomas respiratorios relacionados en un fenotipo concreto de asma.

Comentarios

En base a estos datos deberíamos tener en cuenta los distintos síntomas respiratorios que presenten nuestros pacientes con SSp para poder hacer un diagnóstico precoz de asma. Dado que parece que el asma tiene un fenotipo concreto en el SSp, es fundamental identificarlo y tenerlo en cuenta a la hora de la elección del tratamiento. Aún así, se necesitarían más estudios para investigar esta relación específica entre SSp y asma alérgica y no alérgica.

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.

FRECUENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN MIOPATIAS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS

Sanges S, Yelnik CM, Sitbon O, et al. Pulmonary arterial hypertension in idiopathic inflammatory myopathies. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(39):e4911. doi: 10.1097/MD.0000000000004911).

El grupo francés realiza una extensa revisión de la literatura, que incluye además sus propios casos, acerca de la rara asociación de miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) con hipertensión arterial pulmonar (HAP).

Entre 5.323 pacientes con HAP, estudiados prospectivamente, procedentes del Registro Francés (que recoge casos de 27 centros), detectan inicialmente 34 con MII. Excluyendo aquellos que presentaban concomitantemente una enfermedad pulmonar intersticial (EPI) extensa (31), una conectivopatía de superposición (15: 12 con esclerodermia, 2 con enfermedad mixta del tejido conectivo, 1 con lupus) u otra causa de hipertensión pulmonar (tromboembolismo en 2, enfermedad pulmonar en 2, VIH en 1), el número de pacientes con HAP/MII se redujo a tres (0,056 %); todos ellos con dermatomiositis (DM). En todos ellos, el diagnóstico de HAP fue posterior al de DM, tuvo carácter grave y condicionó un marcado empeoramiento funcional. Los autores agrupan sus 3 casos con otros 6 descritos previamente en la literatura (mencionan algunos casos más, que no superan la docena, pero no los incluyen en este grupo por insuficiencia de datos) y los comparan con 35 pacientes con MII sin HAP. Los pacientes con HAP/

MII eran fundamentalmente del subtipo DM (78 % vs. 46 %; $p = 0,02$), con afectación cutánea (87 % vs. 43 %; $p = 0,04$), positividad de anticuerpos anti-SSA (50 % vs. 15 %; $p = 0,05$), sin diferencias en cuanto a anticuerpos específicos de miositis, y microangiopatía periférica (83 % vs. 36 %; $p = 0,06$). Las características de la afectación pulmonar fue semejante en ambos grupos pero los pacientes con HAP/MII tendían a unos niveles menores de CK ($p = 0,11$). El tratamiento combinó glucocorticoides/inmunosupresores (que fue insuficiente para controlar la HAP) así como terapia habitual para HAP.

Comentarios

Aunque las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) constituyen el grupo más frecuente de entidades asociadas a HAP (es, decir, grupo I de la clasificación de Niza), las MII raramente presentan dicha asociación. En nuestra propia serie, sensiblemente más reducida, de 130 casos de HAP, la frecuencia observada fue de 1,53 % (2 casos); ambos con DM. Este porcentaje representa una diferencia muy significativa ($p < 0,006$) respecto al observado en el Registro Francés (0,056 %), incluso si se añaden a él los 6 "casos extra" ($p < 0,03$), posiblemente debido a que nuestra actividad está dirigida marcadamente a pacientes con EAS. Recomendamos, por tanto, valorar, en todo paciente con DM, las posibilidades de desarrollo de una HAP. Las características anatomopatológicas del pulmón (valoradas en la necropsia de uno de nuestros pacientes) fueron idénticas a las que se describen en pacientes con HAP idiopática.

COCIENTE NEUTRÓFILOS LINFOCITOS EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Özpelit E, Akdeniz B, Emre Özpelit ME et al. *J International Med Res J Int Med Res.* 2015 Oct;43(5):661-71

Los autores turcos parecen tener una especial debilidad por la valoración del cociente neutrófilos/linfocitos (NLR) en diferentes aspectos de la patología (véanse otros dos trabajos que comentamos en la sección de Sarcoidosis, en este mismo número de Cuadernos).

Özpelit y colaboradores valoran prospectivamente el significado del NLR, en situación basal, como predictor de mortalidad a largo plazo en 101 pacientes adultos consecutivos con hipertensión arterial pulmonar HAP, realizando su determinación coincidiendo con la realización del cateterismo cardíaco derecho (CCD) entre enero de 2008 y junio de 2014.

Los pacientes fueron sometidos a la secuencia habitual de estudio de HAP (valoración clínica, analítica, radiológica y ecocardiográfica que marcan las guías, estableciendo el diagnóstico definitivo mediante CCD)

Los pacientes se estratificaron en tres grupos según el valor del NLR de acuerdo con tres terciles: 1er tercil: $\leq 2,2$; 2º tercil: 2,3-3,5; y 3er tercil: $\geq 3,6$.

Durante un seguimiento de $36,8 \pm 2,6$ meses, el número de fallecimientos, la clase funcional (CF), el nivel de péptido natriurético cerebral (BNP) o de proteína C reactiva (PCR) y la presencia de derrame

pericárdico se incrementó cuando se observaron unos valores basales de NLR con tendencia al tercer tercil, a la vez que descendió la tasa de hemoglobina y el desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE) descendieron.

Aunque en el análisis univariado los niveles elevados de NLR se asociaron con mortalidad, mediante análisis multivariado NLR no permaneció como predictor independiente de mortalidad. Mientras que sí lo fueron la CF basal, el TAPSE, el nivel de BNP y el derrame pericárdico.

Concluyen los autores que NLR se relaciona con los citados predictores y que, por lo tanto, es un marcador simple, muy útil para establecer precozmente la gravedad de la enfermedad en pacientes con HAP.

Comentarios

Como ya comentábamos en otro lugar, el NLR se considera un marcador de inflamación, como tantos otros. Se ha comprobado el valor pronóstico de NLR, como comentan los autores, en diversas entidades dentro de la patología cardiaca (infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, endocarditis infecciosa, y tromboembolismo pulmonar). Otros trabajos comprobaron la elevación de NLR en pacientes con HAP en comparación con controles (Yildiz A et al, 2013) o sus niveles especialmente elevados en pacientes con HAP asociada a sarcoidosis (Mirzaei M et al, 2016; trabajo comentado en este mismo número de Cuadernos). El aspecto original de este artículo es que enfo-

can el nivel de NLR como marcador pronóstico. Ciertamente, NLR no actúa como factor independiente sino que está relacionado con otros suficientemente conocidos como tales. Su ventaja, con respecto a ellos es su facilidad de determinación, su reproducibilidad, y su coste realmente insignificante, lo que nos permite una apreciación, general desde el primer momento, de “por donde pueden ir las cosas” y extremar el cuidado y las actuaciones pertinentes sin demora en aquellos pacientes con NLR elevado antes de contar con marcadores más sofisticados. Los autores hacen una serie de consideraciones muy interesantes sobre el papel que puede tener la inflamación en el terreno de la HAP; un motivo más para leer detenidamente este trabajo.

DIGESTIVO



María del Pilar Martínez Tirado¹
Adelina García Robles²

¹F.E.A. Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.
²F.E.A. Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Jaén.

USTEKINUMAB COMO TERAPIA DE INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

Feagan BG, Sandborn WJ, Jacobstain D, et al. N Engl J Med 2016; 375: 1946-1960.

La Comisión Europea autorizó en Noviembre de 2016 el uso de Ustekinumab en el tratamiento de la Enfermedad de Crohn (EC) activa de moderada a grave. Previamente, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) emitió la recomendación para su aprobación en el tratamiento de la EC activa de moderada a grave, basándose en los resultados de los estudios que muestra el artículo que nos ocupa.

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal frente a la subunidad p40 de las interleucinas (IL) 12 y

23, ya aprobado previamente para el tratamiento de la psoriasis y artritis psoriásica.

Se describen tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes adultos con EC activa de moderada a grave: Dos estudios de inducción de 8 semanas (UNITI-1 y UNITI-2) seguidos de un estudio de mantenimiento, de 44 semanas de tratamiento (IM-UNITI).

En los dos estudios de inducción, se aleatorizó a los pacientes a recibir una dosis única intravenosa de Ustekinumab de 130 mg o ajustada aproximadamente a 6 mg/Kg, frente a placebo: El UNITI-1 incluyó 741 pacientes que cumplían criterios de no respuesta primaria o secundaria o intolerancia a antagonistas de factor de necrosis tumoral (anti-TNF). El UNITI-2 incluyó 628 pacientes que

no habían obtenido respuesta al tratamiento convencional, incluidos corticosteroides e inmunomoduladores, y no habían recibido tratamiento con anti-TNF, o lo habían recibido y sí habían respondido. En ambos estudios de inducción, el criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes con respuesta clínica (definida como una disminución de la puntuación Crohn Disease Activity Index-CDAI de >100 puntos o un CDAI <150 puntos) en la semana 6, y en ambos estudios se analizaron los datos de eficacia hasta la semana 8.

Tanto en UNITI-1 como en UNITI-2, la tasa de respuesta en la semana 6 entre los que recibieron 130 mg de Ustekinumab o 6 mg/Kg vía IV, fue significativamente mayor que los que recibieron placebo: en UNITI-1: 34.3%, 33.7% y 21.5% respectivamente (P<0.003). En UNITI-2: 51-

7%, 55.5% y 28.7% respectivamente ($P < 0.001$). La respuesta clínica y la remisión fueron significativas a partir de la semana 3.

Los pacientes que completaron los estudios de inducción se incluyeron en el estudio de mantenimiento (IM-UNITI), donde 397 pacientes con respuesta a Ustekinumab fueron aleatorizados a recibir un tratamiento subcutáneo (SC) de mantenimiento de 90 mg de Ustekinumab cada 8 semanas, cada 12 semanas, o placebo. El criterio de valoración principal fue la remisión en la semana 44 (CDAI < 150 puntos).

En los grupos que recibieron dosis de mantenimiento de Ustekinumab cada 8 semanas y cada 12 semanas, 53.1% y 48.8% respectivamente permanecieron en remisión en la semana 44, frente al 35.9% de los que recibieron placebo ($P = 0.005$ y $P = 0.04$ respectivamente).

Los pacientes que no mostraron respuesta clínica con Ustekinumab en la semana 8 de los estudios de inducción UNITI-1 y UNITI-2 (476 pacientes) pasaron a la parte no aleatorizada del estudio IM-UNITI y recibieron una dosis adicional de 90 mg vía SC. 8 semanas después, el 50.5% de los pacientes logró respuesta clínica y continuaron con dosis de mantenimiento cada 8 semanas, manteniendo la respuesta una mayoría (68.1%) y alcanzando la remisión el 50.2% en la semana 44.

Comentarios

Los resultados de los estudios UNITI-1, UNITI-2 y IM-UNITI publicados en el artículo han sido lo suficientemente concluyentes para favorecer la autorización por la Comisión Europea del uso de Ustekinumab en EC moderada a severa, siendo el primer tratamiento biológico para esta en-

fermedad que actúa sobre las IL-12 y IL-23.

Se ha demostrado que ambos regímenes de inducción con Ustekinumab (130 mg o 6 mg/Kg) son superiores a placebo, independientemente al tratamiento previo o a la respuesta a anti-TNF, siendo mayores tasas de respuesta y remisión con la dosis de 6 mg/Kg.

Los autores destacan que los beneficios de Ustekinumab durante la inducción se observan ya en la semana 3, siendo paralelo a la respuesta clínica, el descenso en los niveles de PCR y calprotectina fecal, que permanecieron disminuidos de forma significativa también durante la fase de mantenimiento.

En cuanto a la seguridad, la tasa de efectos adversos fue similar a los observados en el tratamiento con Ustekinumab de la psoriasis y de la artritis psoriásica.

DERMATOLOGÍA



Ricardo Ruiz Villaverde ¹

¹ FEA Dermatología. Complejo Hospitalario de Granada.

Daniel Sánchez Cano ²

² FEA Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Granada.

LOS ENFERMOS CON ENFERMEDAD CUTÁNEA RELACIONADA CON IGG4 PUEDEN TENER MANIFESTACIONES SISTÉMICAS PECULIARES

Bennett AE, Fenske NA, Rodriguez-Waitkus P, et al. Int J Dermatol. 2016 Nov; 55(11):1184-1195.

La etiopatogenia de la ER-IgG4 permanece poco aclarada, y una de las grandes incógnitas es la del papel que tiene la inmunoglobulina que le da nombre a la enfermedad. La IgG4 es el subtipo de inmunoglobulina G menos frecuente comprendiendo entre el 1-4%, y tiene un papel menos conocido, con menor capacidad de activar la vía clásica del complemento, y por tanto de generar una

respuesta inflamatoria efectiva. La afectación cutánea se antoja clave para establecer un diagnóstico apropiado. La afectación cutánea primordial se centra en cabeza y cuello con diferentes patrones de afectación sistémica. La infiltración por plasmocitos y la fibrosis estoriforme son hallazgos básicos a considerar.

Comentarios

Excelente revisión de la enfermedad Ig G4 que aborda una guía de práctica clínica fundamental. La histopatología supone el pilar básico para el diagnóstico de la ER-IgG4 y ha desempeñado un papel fundamental en el reconocimiento de la ER-IgG4 como enfermedad multiorgánica. Existen 3 características morfológicas principales (un denso infiltrado

linfoplasmocítico, fibrosis con patrón estoriforme y flebitis obliterativa), las cuales en ocasiones se pueden acompañar de un discreto o moderado infiltrado eosinofílico y de flebitis no obliterativa. En la actualidad hay tres procesos cutáneos básicos a considerar: Plasmocitosis cutánea, pseudolinfoma e hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia y enfermedad de Mikulicz. El diagnóstico diferencial principal deberá realizarse con los síndromes con elevación de la IL-6 donde la Enfermedad de Castleman multicéntrica es el principal referente. El rituximab (RTX) se postula como un fármaco prometedor en la ER-IgG4 gracias a los resultados obtenidos con este anticuerpo monoclonal quimérico. Se ha publicado la experiencia con el uso de RTX en 10

pacientes con ER-IgG4. El 90% de los pacientes mostró respuesta clínica al primer mes de tratamiento. Además los 10 pacientes pudieron suspender la prednisona y el tratamiento inmunodepresor asociado. Enfermedad sistémica multiorgánica a revisar.

PIODERMA GANGRENOSO: UN SÍNDROME AUTOINFLAMATORIO

Marzano AV, Borghi A, Meroni PL, et al. Br J Dermatol. 2016 Nov;175(5):882-891.

El pioderma gangrenoso (PG) está considerado como una dermatosis neutrofílica que puede aparecer de forma independiente o bien en el contexto de un síndrome autoinflamatorio, siendo los más frecuentes: PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acné) y SAPHO (synovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteitis). Recientemente se ha incorporado a nuevo síndromes: PASH (pyoderma gangrenosum, acné and suppurative hidradenitis). El nexa en común de todas estas entidades radica en la ausencia de autoanticuerpos y linfocitos T auto-reactivos. Los avances en la fisiopatología del PG han centrado los hallazgos en la sobreexpresión de IL-1b y sus receptores. De la misma manera la sobreexpresión de IL-17 está bien catalogada.

Comentarios

El concepto de enfermedad autoinflamatoria sistémica fue propuesto en 1999 por el Dr. Kastner, del National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS), para agrupar unas enfermedades con manifestaciones clínicas y bases fisiopatológicas aparentemente similares (episodios febriles e inflamatorios recurrentes). En esta excelente revisión se establece el papel del PG en los síndromes autoinflamatorios con un repaso acertado de su fisiopatología y las implicaciones terapéuticas que se derivan de ella, entre ellas el uso de los fármacos anti IL-1b (Anakinra y Canakinumab) o anti IL17 (Secukinumab e Ixekizumab).

METFORMINA EN EL ACNÉ Y LA HIDROSADENITIS SUPURATIVA

De Quintana Sancho A, Barco Nebreda D. Piel 2016; 31(7). 449-51.

El predominio de casos de hidradenitis supurativa (HS) en el sexo femenino, la asociación con el síndrome de ovario poliquístico así como la mejoría experimentada por muchas pacientes tras la menopausia, han sugerido una posible influencia hormonal. La metformina, aun llevando muchos años entre nosotros, presenta una utilidad vigente en varias enfermedades dermatológicas, especialmente en aquellas asociadas a hiperinsulinemia e hiperandrogenismo, entre ellas la hidrosadenitis. Con respecto a los efectos adversos de la metformina destacan los problemas gastrointestinales (náuseas, vómitos y/o diarrea), que disminuyen si se realiza un aumento gradual de la dosis y se reparte la dosis en 2 o 3 tomas diarias.

Comentarios

La HS es considerada en la actualidad una enfermedad inflamatoria del folículo pilosebáceo en la que subyace un desequilibrio del sistema inmunológico, en una persona predispuesta genéticamente. El manejo terapéutico en la actualidad ha experimentado una interesante revolución desde la incorporación en nuestro arsenal terapéutico de los anti-TNF infliximab y adalimumab a dosis equivalentes a la enfermedad de Crohn, pero su elevado coste ha hecho que se investiguen otras alternativas que bien, como complemento o tratamiento de mantenimiento, aporten algo significativo para el control de la enfermedad. Es cierto que no debe ser considerado como tratamiento en monoterapia de forma estándar tras el fracaso de la terapia sistémica básica: combinación de rifampicina y clindamicina, pero posiblemente en pacientes seleccionados sí sirva para favorecer el control puntual con terapia antibiótica tópica y/o sistémica.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



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

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

¿NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS?: SOLICITAR AUTOANTICUERPOS

Song JS, Hwang J, Hoon-Suk Cha H-S et al. Yonsei Med J 2015; 56:676-83).

Es un estudio de autores coreanos acerca del valor que puede tener

determinación de autoanticuerpos en una serie de 32 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) supuestamente idiopática.

Se investigó en ellos la positividad frente a un panel de 11 autoanticuerpos. Bien asociados con miositis (AAM; frecuentemente encontrados en enfermedades del tejido conectivo [ETC] asocia-

das con miositis), que incluyen anti-Ro52, anti-U1RNP, anti-PM/Scl-100 y -75, y anti-Ku o, bien específicos de miositis (AEM): anti-sintetasa (anti-Jo-1 [histidil-], anti-PL-7 [treonil-], anti-PL-12 [alanil-], anti-EJ [glicol-] y anti-OJ [isoleucil-] tRNA sintetasa), anti-Mi-2, y anti-partícula de reconocimiento de señal (anti-SRP).

Doce de los pacientes (38 %) fueron Ac+ para alguno de 9 (con excepción de anti-Mi-2 y anti-PM-Scl 100. Los anticuerpos antisintetasa (Jo-1, EJ, OJ, PL-7 y PL-12) estuvieron presentes en 7 (22 %). El grupo Ac+ presentaba, con mayor frecuencia “manos de mecánico” (33 %; $p = 0,027$), menor capacidad vital forzada, de difusión de CO y de capacidad pulmonar total ($p = 0,022$; $0,006$; y $0,008$ respectivamente) y niveles más elevados de lactato deshidrogenasa ($p = 0,046$) en sangre, en comparación con el grupo Ac-.

Aconsejan los autores que se investigue intensamente la presencia de autoanticuerpos relacionados con miositis en los pacientes diagnosticados de EPI idiopática si incluyen determinadas características, como “manos de mecánico”, artralgia y autoanticuerpos insuficientes (ANAs “en bloque” o factor reumatoide) para clasificarlos dentro de una enfermedad del tejido conectivo (ETC) asociada.

Comentarios

Aunque se trata de una serie de reducido tamaño recomendamos la lectura de este trabajo por su concisa y clara exposición sobre interrelaciones entre EPI, ETCs (más específicamente miopatías inflamatorias idiopáticas [MII]) y variantes de autoanticuerpos. Especialmente en pacientes con corta evolución ya que, como afirman los autores, hasta un 18 % de pacientes que se diagnostican de MII asociada a EPI, no presentan sintomatología muscular en el momento del diagnóstico.

Ciertamente, cabía sospechar la presencia de “algo más allá del pulmón” en un buen número de casos supuestamente “idiopáticos”

en esta serie, en la que la positividad de AAM/AEM es sustancialmente más alta que la publicada con anterioridad (oscilante entre 6 y 24 %, aunque es cierto que el panel de anticuerpos empleado aquí es más amplio que el que se comunica en otros trabajos. En el grupo Ac+, 33 % de los pacientes presentaban “manos de mecánico” (ninguno de los pacientes Ac-) y una mayor frecuencia “casi significativa” de sintomatología articular (25 % vs. 15 %; $p = 0,81$); curiosamente, no se analizó la frecuencia de fenómeno de Raynaud. Además, la positividad de otros autoanticuerpos determinados previamente al estudio en el conjunto de la serie (ANA, 68,75 %; ANCA, 38 %; FR 21 %) era muy alta. Coincidimos con los autores en la necesidad de profundizar en el estudio de los pacientes con EPI (tanto valorando al máximo posibles síntomas y signos de afectación extrapulmonar como solicitando una valoración analítica tan extensa como se crea posible) para descubrir una conectivopatía subyacente (MII y esclerosis sistémica fundamentalmente) y ello por varias razones: primero porque una detección precoz de una EAS asociada permite establecer un tratamiento más precoz de esta y mejorar su pronóstico; en segundo lugar, las EPI asociadas a EAS tienen un pronóstico y una respuesta al tratamiento mucho mejor que las formas idiopáticas; por último, el patrón de autoanticuerpos nos señala variantes diferentes que justifican una mayor individualización del tratamiento.

ESOFAGOMANOMETRIA EN MIOPATIAS INFLAMATORIAS IDIOPATICAS

Casal-Domínguez M, Pinal-Fernández I, Mego, M, et al. Muscle & Nerve 2017; Accepted Article, doi: 10.1002/mus.25507).

La disfagia y otros trastornos de la deglución son síntomas que se

presentan con una elevada frecuencia en pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) para cuya correcta interpretación se han empleado métodos manométrico, radiológicos o técnicas isotópicas.

Comentamos un minucioso, complejo y denso trabajo realizado en el Hospital Vall d'Hebron, de Barcelona, institución con una larga y acreditada experiencia en el estudio de MII sobre 53 pacientes consecutivos de su cohorte, desde 2008 hasta 2015: 21 con polimiositis (PM), 24 con dermatomiositis (DM), 5 con miositis asociada a cáncer (MAC) y tres con síndrome de superposición (SdS): dos de estos últimos con rasgos de esclerosis sistémica (ES) y el otro con rasgos de lupus (LES). Se valoró en todos ellos la clínica esofágica (según protocolo previamente establecido), la presencia de diferentes autoanticuerpos así como los niveles de CK y la participación de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) mediante parámetros espirométricos y radiológicos. Según el patrón de autoanticuerpos se identificaron diferentes grupos: 15 pacientes presentaban un síndrome antisintetasa (SAS), 10 eran positivos para anti-TIF1Y (entre ellos 3 de los 5 con MAC), 8 para anti-PM/Scl (entre ellos los 2 con SdS/ES) y 16 para anti-Ro52; un solo paciente, con SdS/LES, fue Ku positivo. Los niveles máximos de CK fueron inferiores en los pacientes con DM que en el resto y la EPI fue muy prevalente en los pacientes con SAS (93 %) y anti-PM/Scl (88 %) y no se detectó en los pacientes anti-TIF1Y.

El estudio se centra en la eficacia de la manometría de alta resolución (MAR), un nuevo método que describen minuciosamente (caracterizado por permitir la detección de anomalías motoras de manera muy específica en segmentos muy cortos del esófago con mayor precisión que otras técnicas), en pacientes con MMI, tanto dermatomiositis (DM) como polimiositis (PM) relacionando sus hallazgos con los subgrupos clíni-

cos y serológicos mencionados.

Las múltiples interrelaciones de los datos manométricos y clínico-serológica son demasiado complejas para resumirlas aquí y merecen un estudio detallado del trabajo. En resumen, 24 (45 %) pacientes presentaron alteraciones manométricas que no se correlacionaban con ninguna sintomatología esofágica ($p = 0,8$). Las ondas fallidas (34 % vs. 0 %; $p = 0,004$) y disminución de la presión del esfínter esofágico superior (50 vs. 70 mmHg; $p = 0,03$) fueron más comunes en PM que en DM. El esófago hipercontráctil ("Jackhammer esophagus"; una alteración consistente en contrac-

ciones peristálticas de gran amplitud en el esófago distal) fue más común en pacientes con positividad para anticuerpos anti-TIF1Y (30 % vs. 9 %; $p = 0,04$), marcador fuertemente asociado con cáncer, y la afectación del esfínter esofágico inferior (47 % vs. 25 %; $p = 0,03$) lo fue en pacientes con SAS. Un hecho importante fue la observación de una correlación entre afectación esofágica y gravedad de la EPI así como la frecuente afectación de la musculatura esofágica distal (de fibra lisa; hecho común en ES pero menos comentado en MII) en pacientes con SAS. Al contrario, dicha afectación no se detectó en pacientes

con positividad PM/Scl a pesar de que presentan rasgos comunes con la ES.

Comentarios

Concluyen los autores que la afectación esofágica es muy común en pacientes con MII pero se correlaciona muy mal con la sintomatología esofágica. En segundo lugar, determinados grupos clínicos y serológicos poseen diferentes rasgos manométricos. Por último, es de gran interés la observación de los autores acerca de la relación entre alteraciones funcionales respiratorias y los trastornos motores esofágicos independientemente del grupo de anticuerpos.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS



Juan González Moreno
Inés Losada López

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Son Llàtzer. Palma.

ANAKINRA PARA PACIENTES CON FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR RESISTENTES A LA COLCHICINA: ENSAYO CLÍNICO

Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E et al. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Nov 11.

A día de hoy la colchicina es el único tratamiento aprobado para tratar pacientes con fiebre mediterránea familiar (FMF). A pesar de que la mayor parte de pacientes responden a esta medicación, entre 10-20% de los pacientes se consi-

deran resistentes a la colchicina, o lo que es lo mismo, que presentan, bajo este tratamiento, al menos un brote mensual o que son intolerantes a las dosis máximas de colchicina (2-3 mg/día). Basados en la evidencia que existe sobre el rol de la IL-1Beta en la etiopatogenia de la FMF y en los casos publicados mostrando el beneficioso efecto del anakinra en pacientes con FMF resistente a colchicina, este grupo israelí diseña un ensayo clínico unicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo enfrentando anakinra con placebo en pacientes no respondedores a

las dosis máximas de colchicina. Es el primer ensayo clínico usando anakinra en pacientes con FMF.

Los autores estudian la respuesta a dosis habituales de anakinra (100 mg/d SC) enfrentándola con placebo durante 4 meses en 25 pacientes adultos con FMF (14 mujeres). De éstos 12 recibieron anakinra y 13 placebo (los grupos estaban bien emparejados en cuanto a las principales características clínicas, demográficas y epidemiológicas). Los objetivos primarios fueron ver la diferencia entre fármaco y placebo en el número total de brotes durante el

periodo de estudio y la diferencia entre ambos en conseguir menos de un brote mensual. Entre los objetivos secundarios destacan estudiar las diferencias en ambos grupos entre brotes en diferentes regiones (abdominal, pleural, articular o cutánea), reactantes de fase aguda y efectos adversos.

Durante el estudio todos los pacientes recibían colchicina de base como recomiendan las guías, y todos la recibían a dosis de entre 2 y 3 mg/día (dosis máximas) salvo 2 pacientes en el grupo placebo y 1 en el grupo de anakinra, que lo recibían a 1.5 mg/día.

En total 7 pacientes abandonaron el estudio (todos en el grupo placebo) y principalmente por fallo de tratamiento. En el grupo de anakinra 7 pacientes presentaron un 90% de reducción en el número de brotes y 5 mejoraron pero en menor grado. De este modo los objetivos primarios a favor de anakinra se consiguieron: menos brotes en cualquier localización (1.7 vs 3.5, $p=0.037$) y más pacientes con menos de un brote al mes (6 vs 0, $p=0.005$) a favor del grupo de anakinra. En cuanto a los objetivos secundarios se evidenció que la diferencia en el número de brotes solo era estadísticamente significativa para brotes articulares (0.8 vs 2.1, $p=0.019$). Además los pacientes en el grupo de anakinra presentaron mayor incremento de la calidad de vida (según escala VAS). Se realizó asimismo un análisis de supervivencia para evaluar el tiempo a presentar 4 brotes, lo cual se alcanzaba significativamente más rápido en el grupo placebo ($p=0.015$). En cuanto a la seguridad, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a efectos adversos. Cabe destacar en este último aspecto que el placebo utilizado contenía el mismo vehículo que el anakinra, el que se ha relacionado principalmente con la reacción cutánea típica en el lugar de inyección del fármaco.

Los autores concluyen que el anakinra parece ser un fármaco seguro y efectivo para el trata-

miento de pacientes con FMF resistente a colchicina reduciendo el número de brotes en cualquier localización, en particular de los brotes articulares, y mejorando la calidad de vida de estos pacientes.

Comentarios

Este ensayo clínico, aunque pequeño, refuerza el papel que las moléculas anti IL-1 van adquiriendo en la FMF en particular y en las enfermedades autoinflamatorias en general. Si bien es el primer ensayo con anakinra en pacientes con FMF, ya otro anti IL-1, el rilonaceptm se utilizó con éxito en otro pequeño ensayo clínico similar a éste.

Uno de los hallazgos remarcables es la aparente afinidad del fármaco para tratar las manifestaciones articulares, más frecuentes en este ensayo clínico quizás por ser las menos respondedoras al tratamiento con colchicina. De hecho los autores sugieren la terapia "dual" (colchicina-anakinra) de inicio para pacientes con FMF con manifestaciones predominantemente articulares.

Cabe recordar, como así hacen los autores, que las guías sobre el tratamiento de la FMF recomiendan el uso de colchicina a las dosis máximas toleradas a todos los pacientes con FMF, independientemente del uso de otros fármacos concomitantes. Esto se basa en las observaciones previas de que este fármaco reduce drásticamente el desarrollo de amiloidosis asociada a FMF, la complicación más grave e irreversible de la enfermedad.

Las principales limitaciones del estudio son la pequeña muestra (que aún así permite diferencias estadísticamente significativas), el corto periodo de seguimiento (que impide evaluar la seguridad a largo plazo del fármaco) y que no fue diseñado para el aumento progresivo de dosis de anakinra a pacientes con menor respuesta al fármaco, lo que podría mejorar su eficacia.

La escasez de ensayos clínicos en FMF y en las enfermedades

autoinflamatorias en general, que se debe principalmente a tratarse de enfermedades de baja prevalencia, hace que ensayos clínicos como éste puedan ser el pilar para la autorización de nuevos fármacos y la alimentación de nuevas líneas de investigación para estas enfermedades, a pesar de las limitaciones intrínsecas de su metodología.

CANAKINUMAB EN PACIENTES CON SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO AL RECEPTOR DE TNF (TRAPS), ACTIVO, RECURRENTE O CRÓNICO: ESTUDIO ABIERTO EN FASE II

Gattorno M, Obici L, Cattalini M et al. Ann Rheum Dis. 2017 Jan;76(1):173-178.

El síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS) es una enfermedad autosómica dominante, autoinflamatoria, que resulta de variantes en el receptor 1A del gen (TNFRSF1A). Esta entidad se caracteriza por fiebre recurrente, mialgias, dolor abdominal, rash, cefalea, síntomas oculares y en algunos casos amiloidosis AA. El diagnóstico es complejo, por la heterogeneidad genética y la variabilidad clínica.

Los antiinflamatorios no esteroideos disminuyen la fiebre, pero no aportan más beneficios en pacientes con TRAPS y los inmunomoduladores convencionales no han demostrado eficacia. En relación a los fármacos anti-TNF, el etanercept ha sido el de elección, debido a la mejoría de los síntomas y a la disminución de los reactantes de fase aguda, sin embargo, muchos pacientes abandonan el tratamiento por la sensación subjetiva de ineffectividad. Por el contrario, infliximab y adalimumab pueden precipitar brotes, por lo que estarían desaconsejados.

La fisiopatología del TRAPS no es bien conocida, si bien se ha visto una excelente respuesta a

corto plazo al fármaco anti-IL1 anakinra, lo que sugiere que la subunidad de la IL-1 IL-1 β podría ser una diana terapéutica adecuada. Canakinumab es un anticuerpo monoclonal de alta afinidad anti-IL-1 β que se une específicamente a esta citocina y neutraliza su actividad biológica mediante el bloqueo de la interacción de la IL-1 β con los receptores. Estudios de casos han demostrado buena respuesta a canakinumab en pacientes con TRAPS.

Este estudio en fase II se diseñó para evaluar la eficacia y seguridad de canakinumab en la inducción de la remisión completa o parcial a los 15 días tras la primera dosis en pacientes con TRAPS activo. Se trata de un estudio abierto, de un solo brazo y multicéntrico. Se incluyeron pacientes con TRAPS activo recurrente o crónico, que tuviesen la mutación del gen TNFRSF1A confirmada. El estudio consistía en un período de tratamiento de 4 meses, seguido de un período de seguimiento sin tratamiento de 5 meses y en caso de recidiva, se incluían en un nuevo período de tratamiento de 24 meses. Pacientes de >40 kg fueron tratados con canakinumab 150mg subcutáneo cada 4 semanas y se permitía un re-tratamiento con una dosis de 300mg a los 8 días en ausencia de respuesta y a criterio del médico responsable. Pacientes de \leq 40 kilos recibían canakinumab 2mg/kg cada 4 semanas y de nuevo pudiendo recibir una dosis extra de 4mg/kg en la misma situación. En la fase de tratamiento prolongado el tratamiento se administraba cada 8 semanas.

En cada visita los investigadores tenían que rellenar una escala de 0-4 (PGA, Physician's global assessment scale) en la que se analizaba la severidad de diferentes ítems clínicos (rash, dolor muscular, dolor abdominal y manifestaciones oculares). La proteína C reactiva (PCR) y el amiloide A sérico (SAA) también se determinaron en todas las visitas.

El objetivo primario era la remisión completa o al menos casi

remisión completa a los 15 días. La definición de remisión completa, casi completa y de recidiva se basó en datos clínicos (PGA) y serológicos (PCR y SAA).

Objetivos secundarios de eficacia incluyeron la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión completa o casi completa en el día 8 de tratamiento, la remisión clínica o serológica en los días 8 y 15, el tiempo hasta alcanzar la remisión determinado por el médico y el tiempo hasta la recidiva tras la finalización del tratamiento.

Así mismo todos los pacientes tenían que completar una escala de calidad de vida (HRQoL) tanto en el momento de la inclusión como durante el tratamiento y seguimiento.

Se trataron en total 20 pacientes y todos ellos tuvieron que ser incluidos en la fase de tratamiento prolongado. En total 18 pacientes completaron todo el período (2 se perdieron en el seguimiento). La edad media de los pacientes fue de 34,6 años (65% mujeres), de los cuales 6 eran menores de 18 años. El 95% de los pacientes recibían tratamiento previo para el TRAPS (sobre todo anakinra en 13 pacientes y/o corticoides en 10), que debía de ser suspendido según el protocolo del estudio. Los pacientes eran incluidos si cumplían criterios de TRAPS activo, pero antes de desarrollar un brote grave.

El objetivo primario de respuesta completa o casi completa a los 15 días se alcanzó en 19 de 20 pacientes. Así mismo, todos los pacientes salvo uno se mantuvieron en remisión clínica durante los 4 meses de tratamiento. El tiempo medio hasta la remisión clínica fue de 4 días. Además, a los 15 días de tratamiento el canakinumab mejoró todos los signos y síntomas de TRAPS y los RFA y SAA se normalizaron y se mantuvieron negativos a lo largo del período de tratamiento, así como al final del estudio. A tener en cuenta, que todos los pacientes recidivaron tras la fase de seguimiento sin tratamiento. El tiempo medio hasta

la recidiva fue de 91,5 días, pero todos los pacientes, tras la reintroducción del fármaco, a las 2 semanas nuevamente habían respondido. A todos los pacientes incluidos en el período de tratamiento prolongado se les modificó el tratamiento a cada 8 semanas y la evolución en general fue buena (35% recidivaron, pero únicamente 1 paciente precisó aumento de dosis a 300mg cada 8 semanas).

En relación a las escalas de calidad de vida, todos los pacientes partían de niveles menores de calidad de vida comparados con la población general, con rápida mejoría tras el inicio del tratamiento con canakinumab y manteniéndose los resultados en la fase sin tratamiento.

El fármaco fue bien tolerado, aunque todos los pacientes describieron al menos un efecto secundario: nasofaringitis, dolor abdominal, cefalea o dolor orofaríngeo. Efectos adversos más serios como pericarditis, dolor abdominal, diarrea, obstrucción intestinal, vómitos, infección de vía respiratoria superior, meniscopatía, hipertrigliceridemia o hipercaliemia ocurrieron en 7 pacientes.

Comentarios

El canakinumab produjo una rápida mejoría clínica, serológica y de calidad de vida en pacientes pediátricos y adultos con TRAPS activo. Todos los pacientes recidivaron tras la suspensión del fármaco, sin embargo volvieron a responder tras su reintroducción.

Los resultados de este estudio concuerdan con reportes de casos publicados previamente y refuerzan la importancia de la IL-1 β como diana terapéutica en el TRAPS. Sin embargo, cabe destacar ciertas limitaciones. La primera limitación es la falta de un grupo control, aspecto deseable para apoyar el uso de este fármaco en pacientes con TRAPS. En segundo lugar hay que destacar el pequeño tamaño muestral, ya que solo se incluyeron 20 pacientes, aunque hay que tener en cuenta la baja prevalencia de esta entidad, lo que

dificulta el reclutamiento. Así mismo, quedaría por definir bien cual sería el esquema terapéutico recomendado, dado que en este estudio pacientes que a los 8 días de tratamiento no habían respondido, podían ser retratados con una dosis extra a criterio del médico. Ade-

más en el estudio no se especifica que número de pacientes precisan ser retratados a los 8 días, por lo que habría que matizar la posología recomendada. Así mismo, los pacientes con brotes graves son excluidos, por lo que no se podría utilizar en estos casos.

A pesar de las limitaciones, este estudio aporta resultados interesantes y prometedores para el tratamiento de pacientes con TRAPS y es un primer paso para el diseño de un ensayo clínico que avale el uso de canakinumab en pacientes con TRAPS.

GENÉTICA



Javier Martín Ibañez
Marialbert Acosta Herrera
Lourdes Ortiz Fernández

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

EL ANÁLISIS COMBINADO DE CINCO ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS IDENTIFICA 27 NUEVOS LOCI DE SUSCEPTIBILIDAD Y RESALTA PATRONES ESPECÍFICOS DE ENFERMEDAD EN LAS REGIONES COMPARTIDAS

Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL et al. Nat Genet 2016, en prensa.

En este trabajo Ellinghaus y colaboradores evaluaron los efectos pleiotrópicos de genes implicados en la susceptibilidad genética de cinco enfermedades autoinmunes, como son la espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, psoriasis, colangitis esclerosante primaria y colitis ulcerosa. Para ello, meta-analizaron datos de asociación obtenidos con la plataforma de genotipado ImmunoChip (Illumina, San Diego, CA) en más de

86.000 individuos de ascendencia europea. Los autores analizaron cambios de una única base o SNPs (de sus siglas en inglés 'Single Nucleotide Polymorphisms') y realizaron un metanálisis basado en subconjuntos, para explorar de manera exhaustiva diferentes combinaciones entre diferentes enfermedades con señales de asociación. Con esta metodología evidenciaron 166 loci significativos a nivel genómico (p -valor $< 5 \times 10^{-8}$) fuera de la región del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Tres de estos loci (MIR1208, CCL21-FAM205A y UBASH3A) no se habían descrito previamente como loci de riesgo para ninguna de las cinco enfermedades y constituyen nuevos loci de susceptibilidad compartidos. De la misma manera, analizaron cada enfermedad por separado identificando 24 loci adicionales, resultando un total de 169 loci fuera del CMH.

La anotación funcional de estas variantes reveló que más del 86 % de ellas se encuentran en regiones no codificantes o intergénicas. Además, se identificaron 16 variantes codificantes en genes que previamente se habían asociado a enfermedades de base inmunológica. Ocho de estas variantes (localizadas en PTPN22, GPR35, MST1, CD6, NOD2, TYK2 y CARD9) se habían asociado con anterioridad a alguno de los fenotipos incluidos en el estudio. Adicionalmente revelaron que 132 de estas variantes constituyen SNPs que afectaban a la expresión génica (eQTLs, de sus siglas en inglés 'expression Quantitative Trait Loci') según estudios realizados en sangre periférica. Así mismo, los autores observaron un enriquecimiento en modificaciones epigenéticas (en concreto modificación de histonas, proteínas que ayudan al ensamblaje del material genético y cuyas modificaciones pueden

también afectar a la expresión de los genes) y en mecanismos de regulación del sistema inmunitario y del sistema hematopoyético. Sorprendentemente, haciendo uso de estos datos y una búsqueda bibliográfica adicional, fueron capaces de identificar nueve dianas terapéuticas potenciales para el tratamiento de estas enfermedades autoinmunes.

Comentarios

Este estudio se basa en la observación de numerosos genes de susceptibilidad compartidos entre diferentes enfermedades autoinmunes. Esto plantea la posibilidad de una taxonomía molecular subyacente que difiere de la clasificación tradicional basada en la clínica y que puede emerger con diseños de este tipo, en los que se combinan diferentes enfermedades con loci de susceptibilidad comunes y con una aparente etiología compartida dada su alta tasa de comorbilidad y agregación familiar. Los autores sugieren que ésta alta tasa de comorbilidad se debe principalmente a fenómenos de pleiotropía (alelos de riesgo compartidos entre diferentes enfermedades) y a mecanismos moleculares fisiopatológicos compartidos. Asimismo, presentan la hipótesis de que los pacientes con síndromes concomitantes son genéticamente diferentes de aquellos que no los tienen. A manera de ejemplo, los autores defienden que la colangitis esclerosante primaria concomitante con enfermedad inflamatoria intestinal (IBD de sus siglas en inglés 'Intestinal bowel disease') es una única entidad que comparte algunos factores genéticos con colitis ulcerosa pero que difiere de los fenotipos clásicos de IBD, y esta hipótesis está apoyada por las diferencias clínicas que muestran estas enfermedades.

Serán necesarios más estudios transversales de una amplia gama de fenotipos y dirigidos a todo el genoma que ayuden a una nueva clasificación molecular de las enfermedades basada en sus perfiles genéticos.

IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS A ESCLEROSIS SISTÉMICA MEDIANTE EL USO DE SECUENCIACIÓN DE EXOMAS

Gao L, Emond MJ, Louie T, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68:191-200.

En los últimos años, gracias a la realización de estudios de asociación de genoma completo ó GWAS, se ha producido un gran avance en el conocimiento de las bases genéticas de la esclerosis sistémica (Systemic Sclerosis, SS). Sin embargo, a pesar de que se han descrito numerosos loci asociados con el riesgo de desarrollar la enfermedad, es necesario el uso de estrategias innovadoras para tratar de identificar la heredabilidad que permanece desconocida. Los GWAS están diseñados para analizar variantes comunes del genoma, por lo que las variantes raras (con una frecuencia menor de 0,5 %) o de baja frecuencia (0,5-5 %) son un terreno casi inexplorado en este tipo de patologías. Una estrategia usada para identificar variaciones raras, que pudieran ser deletéreas y por lo tanto desempeñar un papel relevante en la enfermedad, es la secuenciación de exoma completo (whole exome sequencing, WES). El objetivo de estos dos trabajos era identificar y determinar el papel de variantes raras en SS a través del uso de WES.

El trabajo de Gao L y col., es el primer estudio publicado que aplica WES para el estudio de SS. En él, se lleva a cabo la secuenciación de exomas de 78 pacientes de SS. Los datos obtenidos se compararon con los de 3179 individuos sanos procedentes de un panel de referencia. Tras analizar la distribución de las frecuencias de las variantes raras entre casos y controles, identificaron la asociación del gen ATP8B4. De las 64 variantes funcionales examinadas en este gen, los autores sugieren que una de ellas, la variante F436L (la cuál conlleva el cambio del aminoácido fenilalanina por una leucina en la posición 436 de la proteína) sería la responsable de la asociación con la enfermedad. Posteriormente, validaron la asociación de

F436L en una cohorte independiente de 415 pacientes y 2848 controles. Así, los autores de este trabajo describen por primera vez la asociación del gen ATP8B4 con el riesgo de desarrollar SS.

En el trabajo de Mak AC y col., se analizó el exoma de 32 pacientes diagnosticados de esclerosis sistémica cutánea difusa (dcSSc) y 17 controles sanos. En este estudio los autores identifican nuevas variantes genéticas asociadas con la enfermedad. Algunas de estas variantes se encuentran en genes y rutas metabólicas que, hasta la fecha, no habían sido relacionados con enfermedades inmunomediadas. Por otro lado observan que dos genes (BANK1 y TERT) que habían sido descritos como asociados con la enfermedad en estudios previos, se encuentran enriquecidos en variantes deletéreas en los pacientes de dcSSc.

Comentarios

Estos dos trabajos, además de ser los primeros en aplicar esta novedosa tecnología al estudio de SS, arrojan nueva información sobre el conocimiento de las bases genéticas de SS describiendo nuevos genes y/o rutas moleculares que pueden contribuir al riesgo o a la severidad de padecer la enfermedad. Sin embargo, estos estudios no están exentos de limitaciones. Con esta aproximación solo se analizan las regiones codificantes de los genes, dejando gran parte del genoma sin estudiar. Además, ciertas regiones codificantes podrían no estar cubiertas debido a la incompleta anotación del genoma humano. Por otro lado, la capacidad de detectar variaciones estructurales como variaciones de número de copias, translocaciones, etc. es escasa. Otra limitación es que el número de individuos analizados en ambos estudios no es muy elevado lo que conlleva que el poder estadístico de dichos estudios no sea el óptimo.

Serán necesarios estudios realizados en cohortes con mayor número de individuos para validar los resultados obtenidos. Así, también se necesitarían estudios que intenten definir los mecanismos funcionales que subyacen tras las asociaciones encontradas.

ENFERMEDAD DE BEHÇET



Ana Celia Barnosi Marín

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Torrecárdenas. Almería.

EL TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN OFTÁLMICA DEL BEHÇET DIFIERE SEGÚN LA ESPECIALIDAD

Alan Gary Palestine, Jason Roy Kolfenbach, and Daniel J. Ozzello
Journal of Clinical Rheumatology • Volume 22, Number 6, September 2016

Los investigadores de este trabajo estudian las preferencias de los reumatólogos y oftalmólogos en el tratamiento de la enfermedad ocular en la enfermedad de Behçet y los factores que influyen en las decisiones a la hora de elegir el tratamiento.

Los autores encuestan a 852 reumatólogos y 934 oftalmólogos por e-mail con respecto a su elección terapéutica para un hipotético paciente con enfermedad de Behçet ocular. Se pidió a los encuestados que seleccionaran las terapias de primera y segunda elección, y luego, que volvieran hacer la selección asumiendo que no habría problemas con el costo o la autorización previa por el seguro. Los posibles tratamientos fueron implantes de dexametasona o fluocinolona, metotrexate, ciclosporina, micofenolato de mofetilo, infliximab, adalimumab, rituximab y otros. Comentar que más del 95% de los que respondieron las encuestas ejercían en Estados Unidos.

Respondieron 132 médicos (7,4 %), 68 reumatólogos y 64 oftalmólogos. La azatioprina y el metotrexate fueron elegidos por los reumatólogos como primera opción en el 40 % de los casos, y solo en el 14 % los oftalmólogos. Los anti-TNF fue el tratamiento más común

de primera elección tanto para los reumatólogos como para los oftalmólogos. Si se eliminaban los obstáculos del coste y autorización en la elección del tratamiento por el organismo competente, la elección por los anti-TNF aumentaba de forma significativa ($p < 0,0001$ y $0,008$, respectivamente). Significativamente más reumatólogos que oftalmólogos escogieron el metotrexate ($p < 0,025$) y azatioprina ($p < 0,005$) como tratamiento de primera elección. Si se eliminaba la barrera del coste y/o seguro, los reumatólogos eran más propensos a elegir azatioprina en comparación con los oftalmólogos ($p < 0,02$), y los oftalmólogos tenían más probabilidades de elegir implantes de esteroides locales ($p < 0,02$).

Estos autores concluyen que las decisiones terapéuticas están influenciadas por la especialidad médica y las preocupaciones relacionadas con el costo y la autorización previa por las entidades aseguradoras.

Comentarios

¿Esto se puede extrapolar a nuestro medio? Desde mi punto de vista sí, y por varios motivos. Por un lado están los criterios económicos que dirigen nuestras sociedades y consecuentemente nuestras actuaciones. La prevalencia de las uveítis no es la de artritis reumatoide, por lo que el número de tratamientos con anti-TNF que salen de las dos consultas no es el mismo, por lo que la presión que pueda tener un reumatólogo al prescribir un anti TNF no es la misma que la que pueda tener

un oftalmólogo; por otro lado los reumatólogos llevan muchos años utilizando los inmunosupresores tradicionales, lo que también puede afectar a la hora de la elección. Y por otra parte están las diferencias entre las opiniones de expertos de las Sociedades Americanas de Uveítis y de las del EULAR. En el 2014 los expertos en Uveítis publicaron las recomendaciones para el Uso de Anti TNF en pacientes con enfermedad inflamatoria ocular, y en concreto en la enfermedad de Behçet, recomendándolo como tratamiento de primera línea. Sin embargo, las últimas recomendaciones del EULAR en el tratamiento de la enfermedad de Behçet, se publicaron en el 2009, recomendando los anti-TNF en el supuesto de las recaídas de las uveítis posterior que fueran inadecuadamente controladas con otros inmunosupresores. No estaría mal realizar este trabajo en nuestro medio.

DESENCADENANTES DE LAS ÚLCERAS ORALES EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET ORAL

Geoffroy VOLLÉ, Jean-Baptiste FRAISON, Delphine GOBERT, et.al. Arthritis Care & Research. DOI 10.1002/acr.23155

Este grupo de trabajo intenta identificar que impacto tienen algunos factores externos y determinados alimentos en desencadenar recidivas en las úlceras orales en la enfermedad de Behçet.

Para ello escogieron a 101 pacientes de 7 hospitales diferentes de Francia, a los que les facilitaron una serie de cuestionarios que autocumplimentaron, obteniendo datos completos de 81 pacientes. Estos cuestionarios incluían preguntas sobre 6 situaciones desencadenantes generales y 24 alimentos seleccionados. Los resultados se expresaron en porcentaje.

Los resultados los voy a presentar con estas tablas que los autores publican y que resultan muy expresivas.

En la Figuras A y B se pueden comprobar las respuestas a las preguntas de factores externos desencadenantes.

A la selección de los 24 alimentos las respuestas fueron las que se pueden observar en la Figura C

Estos autores concluyen que la mayoría de los pacientes identifican los factores desencadenantes de las úlceras orales recurrentes, con la fatiga/estrés y determinados alimentos. El cuidado de las úlceras orales debe tener en cuenta tales factores externos y las relacionan con las propiedades de estos alimentos ricos en histamina sugiriendo un mecanismo de hipersensibilidad local.

Comentarios

La iniciativa no está mal, es algo sencillo y que muchas veces por la falta de tiempo en la consulta no nos detenemos a identificar y orientar, en las fases de brotes de las úlceras, que factores exógenos pueden empeorarlas; aunque me cuesta trabajo creer que éstos solo sean el desencadenante de las recidivas de las úlceras, si es importante que el paciente y nosotros, tengamos identificados qué factores pueden contribuir a su desencadenamiento y/o empeoramiento, para potenciar estas medidas de hábitos alimentarios y de estilo de vida a la hora del tratamiento y, desde luego, sería genial que estas medidas economizaran tratamiento.

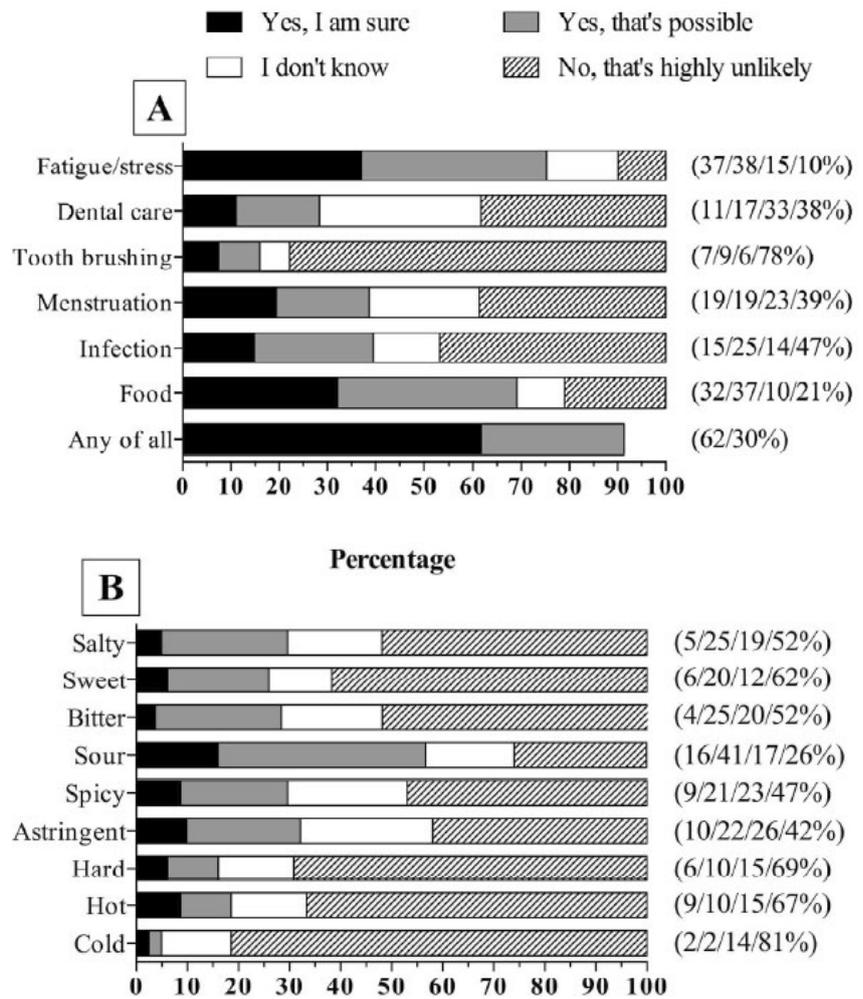
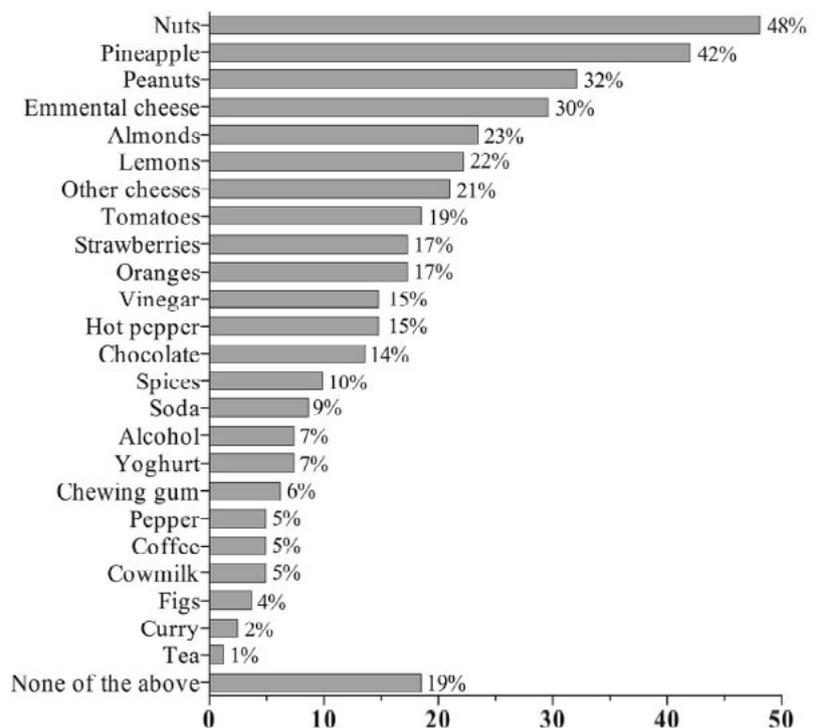


Figura C.



IX CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN PATOLOGÍA AUTOINMUNE DE LA ASOCIACIÓN ANDALUZA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

HOTEL THB TORREQUEBRADA. Benalmádena (Málaga)

Viernes, 17 de febrero de 2017

18:00-18:15

Recogida de documentación e Inauguración del curso.

18:15-18:30

Presentación e Introducción al IX Curso de Actualización en Enfermedades Autoinmunes de la AADEA.

Dr. Enrique de Ramón Garrido.

Presidente de la AADEA. UGC de Medicina Interna.
H. Regional Universitario de Málaga.

Dr. Carlos Romero Gómez.

Vocal por Málaga de la Junta Directiva de la AADEA.
S. de Medicina Interna. H. Costa del Sol de Marbella. Málaga

Dra. Adoración Martín Gómez.

Vocal de Relación con Otras Asociaciones, Junta Directiva de la AADEA. U. de Nefrología. Hospital de Poniente. El Ejido. Almería.

18:30-21:00

Sesión de tarde.

Moderadores:

Dr. José Manuel Gil Cunquero.

Vocal Docente de la Sociedad Andaluza de Nefrología.
UGC de Nefrología. Complejo Hospitalario Jaén.

Dra. Adoración Martín Gómez.

Vocal de Relación con Otras Asociaciones de la Junta Directiva de la AADEA. U. de Nefrología. Hospital de Poniente. El Ejido.

18:30-19:15

PRIMER TALLER.

Microangiopatía trombótica.

Dr. Mario Espinosa Hernández.

Vicepresidente de la Sociedad Andaluza de Nefrología.

Miembro activo de la S.E.N y Grupo de Glomerulares de la SEN (GLO-SEN) Servicio de Nefrología. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

19:15-20:00

SEGUNDO TALLER.

Plasmaféresis en patología autoinmune.

Dr. Fernando Anaya Fernández-Lomana.

Coordinador del Grupo Español de Aféresis Terapéutica de la S.E.N.
Servicio de Nefrología Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

20:00-20:45

CONFERENCIA MAGISTRAL.

Moderador:

Dr. Ignacio Martín Suárez

Vocal por Huelva de la Junta Directiva de la AADEA.
UGC de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.

“Las enfermedades autoinmunes. El difícil equilibrio entre las especialidades médicas“

Dr. Julio Sánchez Román.

Secretario de la AADEA.

20:45-21:00

Discusión y comentarios.

Sábado, 18 de febrero de 2017

10:00-14:00

1ª Sesión de la mañana.

Moderadores:

Dra. Laura León Ruiz.

UGC de Medicina Interna.

Complejo Hospitalario Universitario Torrecárdenas. Almería.

Dra. María Martín Armada.

Vocal por Jaén de la Junta Directiva de la AADEA.
Complejo Hospitalario Universitario de Jaén.

10:00-10:45

TERCER TALLER.

Hipertensión arterial pulmonar .

Dr. Francisco García Hernández.

Tesorero de la AADEA. Complejo Hospitalario Universitario de Sevilla.

10:45-11:30

CUARTO TALLER.

Antipalúdicos en las enfermedades autoinmunes ¿Se usan, no se usan?

Dr. José Luis Callejas Rubio.

Vocal de Formación de la Junta Directiva de la AADEA.

UGC de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Granada.

11:30-12:00

Pausa-café.

12:00-12:45

2ª Sesión de la mañana.

Moderadores:

Dra. Josefa Jiménez Arjona.

Vocal por Cádiz de la Junta Directiva de la AADEA. UGC de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Cádiz.

Dr. Carlos Romero Gómez.

Vocal por Málaga de la Junta Directiva de la AADEA.

Servicio de Medicina Interna. Hospital Costa del Sol de Marbella. Málaga.

12:45-13:30

QUINTO TALLER.

¿Por qué es recomendable este tratamiento biológico?

Dr. Enrique de Ramón Garrido.

Presidente de la AADEA. UGC de Medicina Interna. H. Regional Universitario de Málaga.

CONFERENCIA MAGISTRAL.

Big data.

Dr. Ignacio Hernández Medrano.

13:30-14:00

Conclusiones y cierre del curso.

Dr. Norberto Ortego Centeno.

Presidente Honorario de AADEA. UGC de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Granada.

Próximos eventos:



II Jornada de Enfermedades Autoinflamatorias.
Granada, 8 de junio de 2017.

Jornada de Nefrología. Vitamina D y riñón.
Málaga, 16 de junio de 2017.



IX Congreso AADEA. Córdoba, 2018.



Fármacos Inmunodepresores

N. Ortego/

Precio: 15€

Ya a la venta en el siguiente enlace:

<http://marbanlibros.com/especialidades/1590-n-ortego-pocket-farmacos-inmunodepresores.html>

Con la colaboración de:

abbvie



 NOVARTIS



AMGEN



Asociación Andaluza de
Enfermedades Autoinmunes