

# CUADERNOS DE AUTOINMUNIDAD

Publicación oficial de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Autoinmunes

**10<sup>o</sup>**  
aniversario

**AADEA**

## REVISIONES

**AADEA: 10 años de vida**

**El complemento en las Enfermedades Autoinmunes.  
Utilidad del bloqueo del complemento.**

## Presentación

Vigésimoprimer número de la revista "Cuadernos de Autoinmunidad".

## Literatura Comentada

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

## Comunicaciones al Congreso

- 3 Presentación**  
Norberto Ortego Centeno
- REVISIÓN:**
- 4 AADEA: 10 años de vida.**  
Norberto Ortego
- 9 El complemento en las Enfermedades Autoinmunes. Utilidad del bloqueo del complemento.**  
Ana Ávila
- LITERATURA COMENTADA:**
- 11 Lupus Eritematoso Sistémico**  
María del Mar Ayala Gutiérrez  
Enrique de Ramón Garrido
- 13 Artritis Reumatoide**  
Manuel Tenorio Martín
- 15 Esclerodermia**  
Norberto Ortego Centeno  
Raquel Ríos Fernández
- 18 Síndrome Antifosfolípido**  
José Luis Rodríguez García
- 20 Vasculitis**  
José Luis Callejas Rubio  
Manuela Moreno Higuera
- 23 Oftalmología**  
Miguel Cordero Coma  
Encarnación Jiménez Rodríguez  
Paloma Rivera de Zea
- 25 Embarazo en Enfermedades Autoinmunes**  
María Ángeles Aguirre Zamorano
- 26 Síndrome de Sjögren**  
José Antonio Vargas Hitos  
Mónica Zamora Pasadas  
Nuria Navarrete Navarrete  
José Mario Sabio Sánchez
- 28 Miopatías Inflamatorias**  
María Jesús Castillo Palma  
Francisco Javier García Hernández  
Rocío González León
- 29 Inmunología**  
Francisco Javier Muñoz Vico
- 31 Hipertensión Pulmonar**  
María Jesús Castillo Palma  
Francisco Javier García Hernández  
Rocío González León  
Julio Sánchez Román
- 33 Enfermedad de Behçet**  
Ana Celia Barnosí Marín
- 35 Dermatología**  
Ricardo Ruiz Villaverde  
Daniel Sánchez Cano
- 36 Hematología**  
Francisca Hernández Mohedo
- 37 Sarcoidosis**  
María Jesús Castillo Palma  
Francisco Javier García Hernández  
Rocío González León
- 39 Genética**  
Javier Martín Ibañez  
David González Serna
- 40 Pediatría**  
Marisol Camacho Lovillo  
María José Lirola Cruz
- 42 Comunicaciones al VIII Congreso de la AADEA**

**Cuadernos de Autoinmunidad**

Año 9, Volumen 2  
Septiembre de 2016

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

Coordinador: Norberto Ortego Centeno

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



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

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

CUADERNOS DE  
**AUTOINMUNIDAD**  
VIGESIMOPRIMER NÚMERO

Queridos amigos,

Os presentamos un nuevo número de Cuadernos, el 21. En él podemos encontrar un interesante artículo de la Dra. Ana Ávila Bernabéu, habitual colaboradora de la revista (resúmenes de Nefrología ), sobre el papel del complemento en las enfermedades autoinmunes, un artículo personal con algunas reflexiones sobre la AADEA, en su 10º aniversario, los habituales resúmenes de la bibliografía en enfermedades autoinmunes que los revisores hemos considerado más interesantes, y los resúmenes enviados al VIII Congreso de la AADEA.

Como siempre, dar las gracias a todos los colaboradores y desear que el número sea del agrado de todos los lectores. Además, agradecer a los organizadores del VIII Congreso, y muy en especial a la Dra. M<sup>a</sup> Jesús Castillo Palma, los esfuerzos realizados para que se haya podido llevar a cabo en unos momentos tan difíciles.

Un fuerte abrazo.



Norberto Ortego Centeno  
Coordinador de "Cuadernos de Autoinmunidad"



Norberto Ortego Centeno

Miembro fundador AADEA.

## AADEA: 10 AÑOS DE VIDA

En algún momento de 2003, dos reumatólogos y dos internistas nos planteamos la necesidad de impulsar la visibilidad de las enfermedades autoinmunes en Andalucía, de tal manera que el 14 de febrero de 2004 nos reunimos diferentes especialistas en el que denominamos I<sup>er</sup> Encuentro Interdisciplinario en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, que se celebró en el Hospital Comarcal de Antequera. El éxito de participación y contenido fue tal que decidimos poner en marcha una sociedad científica multidisciplinar que pudiera reunir a todos los profesionales interesados en el estudio de estas patologías. De este modo surgió la que en principio quisimos denominar Sociedad Andaluza de Enfermedades Autoinmunes (SADEA) y que, por motivos legales, acabó denominándose Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes (AADEA), que fue registrada oficialmente en el Registro de Asociaciones de Andalucía el 23 de Marzo de 2006.

Los fines de la Asociación se recogen en el artículo 5º, y son los siguientes:

- a) Promover el estudio y el avance en el tratamiento y la prevención de la patología autoinmune.
- b) Promover la investigación básica y clínica en este campo.
- c) Favorecer y mantener un acercamiento interdisciplinario entre grupos de trabajo clínico e investigadores en el campo de las Enfermedades Autoinmunes, a través de congresos, encuentros científicos, grupos de estudio, conferencias, seminarios y otros medios disponibles.
- d) La divulgación científica de los resultados obtenidos a los ciudadanos en general, con el uso de todos los procedimientos que se consideren útiles para tales fines.
- e) Prestar su asesoramiento a los organismos y entidades públicas y privadas, regionales, nacionales y extranjeras, de finalidad similar y en espacial, a las que se dediquen a la investigación, formación y selección de personal especializado en temas de patología autoinmune.
- f) Promover y crear Fundaciones y Asociaciones cuando estime que a través de estas entidades puede conseguir mejor alguno de sus fines.
- g) Obtener los fondos necesarios para el cumplimiento de estos fines.

Solo existe un precedente con un planteamiento similar, en cierta medida, la AARDA (American Autoimmune RELATED Diseases Association) que acaba de celebrar su 25 aniversario y con la que compartimos algunos fines. Su misión, según sus propias palabras, es: “La Asociación Americana de Enfermedades Autoinmunes Relacionadas se dedica a la erradicación de las enfermedades autoinmunes y el alivio del sufrimiento y el impacto socioeconómico de la autoinmunidad a través de **fomentar y facilitar la colaboración** en las áreas de educación, la conciencia pública, la investigación, y servicios al paciente de una manera efectiva, ética y eficiente”.

## ¿POR QUÉ SON IMPORTANTES LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES?

Personalmente se me ocurren varios motivos:

1. Porque son enfermedades más **prevalentes** de lo que se cree.  
Se conocen unas 80 enfermedades autoinmunes. En otras 40 se supone un componente autoinmune. De forma individual, en general, son poco frecuentes (excepciones: AR, síndrome de Sjögren o tiroiditis de Hashimoto, entre otras). En EEUU el Instituto de Salud (NIH) considera que afectan a 23,5 millones de habitantes ( $\approx$  8% de la población). Pero esta estadística solo considera las 24 enfermedades más prevalentes. Según la AARDA las enfermedades autoinmunes, en su conjunto, afectarían a 50 x 106 de habitantes, es decir el 16 % de la población de EEUU, nada menos.  
Si comparamos con otras patologías que son más conocidas por la población general y la comunidad médica, vemos que la prevalencia sería el doble de la de las enfermedades del corazón o el quíntuple que el cáncer.
2. Porque se acompañan de una **morbimortalidad** significativa: per se o por la medicación utilizada

- para su control. Con frecuencia afectan a mujeres jóvenes en edad reproductiva y siguen un curso crónico, con importante implicación en la vida cotidiana y la calidad de vida. Además, figuran entre las principales causas de muerte, sobre todo en mujeres de hasta 64 años de edad y niñas.
- Porque sus **costos** son elevados. En EEUU se calcula que alcanzan los 100 billones de dólares anuales, es cierto que la mitad de los costos de la enfermedad cardiovascular, pero casi el doble que el cáncer.
  - Porque la **formación** en enfermedades autoinmunes es **escasa**. Muchos síntomas inicialmente son intermitentes o leves y si no se valoran adecuadamente el diagnóstico puede demorarse durante años. Según un estudio de 2001, realizado en EEUU, el 45 % de las pacientes (la mayoría de los afectados por las enfermedades autoinmunes son mujeres) se diagnosticaron inicialmente como funcionales, y este es uno de los errores más lamentables en los que podemos incurrir los médicos.
  - Porque, a pesar de los avances, las enfermedades autoinmunes siguen siendo unas **desconocidas** y es uno de los **campos de investigación** más abiertos y apasionantes, tanto desde el punto de vista clínico como de los investigadores básicos.
  - Porque los ciudadanos tienen muchas dudas sobre ellas. En EEUU son la primera causa de solicitud de información al Centro Nacional de Salud de la Mujer ("National Women's Health Information Center").

## ¿POR QUÉ ES IMPORTANTE LA PARTICIPACIÓN DE DIFERENTES ESPECIALIDADES EN UNA ASOCIACIÓN COMO LA AADEA?

En este caso se me ocurren también varias razones:

- Porque los síntomas pueden afectar a **todos los órganos y sistemas** y los pacientes con enfermedades autoinmunes pueden acudir a la consulta de prácticamente todos los especialistas, por lo que es fundamental fomentar la formación en estas enfermedades del mayor número de profesionales.
- Porque los médicos no suelen ser conscientes de la **interrelación entre enfermedades** autoinmunes y de los avances en el tratamiento fuera de su área de conocimiento. P. ej. los pulsos de glucocorticoides empezaron a usarse en el trasplante y enseguida pudo observarse que eran de utilidad en la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso o las vasculitis sistémicas, entre otras. Es por ello que la participación de diferentes especialidades en una

misma asociación parece fundamental para el intercambio de conocimientos y el enriquecimiento del conjunto.

- Porque una de las colaboraciones más interesantes es la de profesionales dedicados a las **ciencias básicas** y la de los **clínicos** que solo se puede dar en una asociación de estas características. En general, la formación de los clínicos en inmunología básica es escasa; sin embargo, un mayor conocimiento redundaría en una mejor atención a los pacientes. Por el contrario, un mayor conocimiento de la clínica, por parte de los investigadores básicos, es indudable que favorecería el desarrollo de proyectos más ligados a los problemas reales de los enfermos, menos teóricos y más prácticos.

Desde su nacimiento la AADEA ha puesto en marcha diferentes actuaciones para cumplir sus fines:

- Se han desarrollado **Congresos**, que inicialmente fueron anuales y en la actualidad son bianuales. El VIII de ellos se celebra en Octubre de 2016 en Sevilla.
- Se han puesto en marcha **Seminarios** dedicados a aspectos específicos. El último de ellos celebrado en Granada el pasado 2015, dedicado a Infecciones y Autoinmunidad, con éxito notable.
- Se desarrollan **cursos** para formación de **residentes**, con carácter anual, cuyo formato ha ido modificando a lo largo del tiempo y que gozan de gran prestigio entre los residentes
- Se ha puesto en marcha la revista **Cuadernos de Autoinmunidad**, en la que hoy puedes leer este artículo, en la que se recogen artículos de fondo escritos por especialistas de primer orden y revisiones de la literatura que facilitan la transmisión transversal de conocimientos entre especialistas.
- Se impulsado diferentes **proyectos de investigación** de notable calidad, alguno de ellos vigentes en la actualidad.
- En colaboración con la Universidad de Huelva se ha desarrollado el **Máster en Enfermedades Autoinmunes**, del que se inicia la 3ª edición.
- Aparte de otras bondades que seguro se me escapan, quisiera destacar la importancia que ha tenido en la **relación humana** entre profesionales que ha favorecido la Asociación.

## ¿CUÁL ES EL FUTURO?

Con todo lo dicho y, sobre todo, de todo lo hecho en los 10 años de vida, la AADEA es una Asociación con un prometedor futuro, única para imponerse al ombliguismo y hacer que las fuerzas centrípetas se impongan a las centrífugas. Poner en marcha proyectos comunes de toda índole es el mejor camino para mantener viva la llama y que dentro de otros 10 años podamos reescribir otro artículo similar a este pero con un contenido aún más rico.



Ana Ávila

Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

## EL COMPLEMENTO EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES. Utilidad del bloqueo del complemento.

El complemento es un sistema formado por más de 30 proteínas que forma parte de la inmunidad innata y participa también en la inmunidad adaptativa. Contribuye en varios aspectos de la inflamación y defensa del huésped, incluyendo opsonización microbiana, activación leucocitaria, regulación de la respuesta inmune celular y lisis celular directa a través del complejo de ataque de membrana (CAM). Pero el complemento también participa en la eliminación de productos de desecho del organismo (como inmunocomplejos y células apoptóticas)<sup>1,2</sup>. Este sistema tiene 3 vías de activación (vía clásica, vía alterna y vía de las lectinas), que le permiten responder a eventos inflamatorios, infecciosos, isquémicos o necróticos así como a antígenos autólogos o externos<sup>3</sup>. La activación de la vía clásica y la de las lectinas se basa en el reconocimiento de patógenos o de superficies celulares alteradas por Ac (vía clásica) y por determinados patrones moleculares (vía de las lectinas). Ambas convergen en una convertasa de C3, C4b2a, sobre superficies celulares. La vía alterna en cambio se mantiene con un bajo nivel de activación continuo en fase fluida por hidrólisis espontánea de C3 (tick-over de C3)<sup>4</sup>, y magnifica la activación del complemento a través del loop de amplificación de C3. La activación del complemento por cualquier vía lleva al depósito de C3b en partículas biológicas en el plasma o sobre superficies celulares. Este depósito promueve la escisión de C5 en sus moléculas efectoras C5a y C5b. C5a es una potente anafilotoxina que promueve el reclutamiento y la activación de neutrófilos y monocitos y media la activación de células endoteliales. C5b se une a otros componentes del complemento, iniciando la formación del complejo de ataque de membrana C5b-9 (CAM) que se inserta en las membranas celulares, produciendo lisis celular.

Dada la activación mantenida de este sistema se requiere una regulación exquisita para evitar que el complemento termine dañando a nuestras propias células. Los reguladores controlan esta activación en plasma (CFH, CFI) o sobre superficies celulares (MCP, DAF, CD59)<sup>3</sup>. Los patógenos carecen de estos inhibidores, lo que resulta en amplificación del complemento a través de la vía alterna, y lisis microbiana.

La principal diana en el organismo del sistema del complemento son las células endoteliales y plaquetas, y la lesión que produce se manifestará principalmente como microangiopatía trombótica (MAT), con anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño

de órgano, fundamentalmente renal<sup>4</sup>. Pueden observarse otros tipos de lesión asociados a hiperactividad del complemento (destrucción celular, inflamación, trombosis, anafilaxia) cuando la activación tiene lugar a nivel subléptico<sup>5</sup>.

El papel del sistema del complemento en la patogenia de los fenómenos autoinmunes es conocido desde hace varios años. Cuando en una de estas enfermedades existe activación excesiva del complemento, bien porque se supere la capacidad de regulación, o porque exista un defecto genético de reguladores que no se pondría de manifiesto en condiciones normales<sup>3</sup>, el daño tisular se incrementa de forma muy importante. La lesión asociada a complemento puede manifestarse como intensificación de las lesiones clásicas de la enfermedad o puede incluir la presencia de MAT. Si a la enfermedad autoinmune se añade un defecto genético del complemento, el pronóstico será peor, ya que la patología inmune será el desencadenante que active un sistema del complemento con menos capacidad de regulación<sup>6</sup>. Por el momento no se ha investigado de forma sistemática la prevalencia de mutaciones genéticas del complemento en MAT secundaria a enfermedades autoinmunes.

Es importante distinguir la MAT secundaria a enfermedades autoinmunes de las MAT primarias (SHU atípico, púrpura trombótica trombocitopénica), pero no siempre es fácil ya que puede haber importante superposición entre estas entidades. Esta distinción tiene importantes implicaciones diagnósticas y terapéuticas<sup>7</sup>.

Pese al papel del complemento en la patogenia de las enfermedades autoinmunes, no ha sido hasta recientemente cuando se ha explorado el bloqueo del mismo como tratamiento. La hiperactividad del complemento en patologías autoinmunes abre la puerta a la utilización de diversas terapias anticomplemento (C1q inhibidor, bloqueantes de C5) que podrían ayudar al control de la enfermedad. Eculizumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea la escisión de C5, evitando la formación de C5a y C5b. En este momento no hay datos suficientes que avalen la utilización de estas terapias de forma generalizada y únicamente existen publicaciones de casos aislados que muestran el potencial beneficio de estas terapias.

En esta revisión nos centraremos en el papel del complemento en lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, fundamentalmente el catastrófico, esclerodermia y vasculitis asociada a ANCA, así como la utilidad del bloqueo del complemento en estas entidades.

## EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El sistema del complemento tiene un doble papel en el LES. Los componentes de la vía clásica (C1, C2, C4) contribuyen al aclaramiento de células apoptóticas e inmunocomplejos (IC). En situaciones de déficit de estos componentes se produce un lupus precoz, con depósito de IC y detritus celulares que activan la vía final del C, aunque también puede causar inflamación y daño endotelial. Es posible que, con el intento de aclarar inmunocomplejos, la activación de la vía clásica pueda causar inflamación y daño endotelial. La vía alterna y la vía final del complemento favorecen la inflamación a través del aumento de C5a (anafilotoxina), y formación de C5b-9 (CAM), que produce directamente daño tisular<sup>8,9</sup>. En la nefritis lúpica (NL), la estimulación de la vía alterna puede reflejar la actividad de la enfermedad y esta actividad mantenida paralela a los brotes lúpicos tiene un papel importante en el autodaño y en la respuesta inflamatoria inducida por C en LES.

El LES es la enfermedad sistémica que más se asocia a MAT. Ésta es una complicación poco frecuente pero grave (0,5-10% de LES)<sup>10</sup>, y puede condicionar una elevada letalidad. Responde mal a tratamientos clásicos (inmunosupresión, recambio plasmático)<sup>11</sup>. Song describe una serie de 148 pacientes chinas con NL biopsiadas, con MAT histológica en 23%. Estas pacientes no presentaban hemólisis microangiopática ni trombocitopenia significativas, pero sí tenían más hipertensión arterial, proteinuria significativa, mayor deterioro de función renal y daño histológico más grave que las pacientes con NL sin MAT. El pronóstico renal, pese a tratamiento más intensivo con inmunosupresión y plasmaféresis, fue peor en pacientes con NL y MAT respecto al grupo sin MAT. La supervivencia a largo plazo de las pacientes, en cambio, fue similar en ambos grupos.

Asimismo, se ha relacionado el déficit del factor H como factor que contribuye al desarrollo de NL con una presentación clínica e histológica más agresiva<sup>12</sup>.

La implicación del complemento en el desarrollo y la progresión de LES se ha observado en varios estudios experimentales y clínicos. Ante estos hallazgos, el uso de bloqueantes del complemento se convierte en una prometedora arma terapéutica. El bloqueo de la vía alterna, manteniendo intacta la vía clásica del complemento consigue mejor respuesta terapéutica, ya que se permite el aclaramiento de ICC y células apoptóticas<sup>13</sup>.

### ECULIZUMAB EN EL LUPUS

Pese a estos datos, la inhibición del complemento no ha sido un objetivo terapéutico en NL. Se ha realizado algún ensayo clínico con eculizumab en fase I, pero no se ha continuado con esta línea de trabajo en ensayos más avanzados.

En estos ensayos no se observaron cambios en valores de laboratorio ni en índices de actividad de la enfermedad, pero sí mejoría clínica<sup>14</sup>. Posiblemente estas terapias se deban utilizar sólo en pacientes seleccionadas para alcanzar su máximo potencial terapéutico.

Sin embargo, existe algún caso publicado de pacientes con NL resistentes al tratamiento inmunosupresor habitual, con buena respuesta al tratamiento con eculizumab (Tabla 1)<sup>8, 11, 15, 16</sup>.

## EL COMPLEMENTO EN EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO CATASTRÓFICO

El síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC) es una variante rara pero potencialmente letal del SAF. Aparece en 1% de los casos de SAF. Más de la mitad de pacientes con SAFC tienen un evento desencadenante conocido, fundamentalmente infecciones, cirugía o trauma. Se caracteriza por la presencia de trombosis vascular difusa, afectando a vasos pequeños de distintos órganos (entre otros riñón, cerebro, pulmón, corazón y piel) que puede llevar a fallo multiorgánico<sup>17,18</sup>. Suele tener un inicio agudo y en la mayoría de casos

**Tabla 1. Respuesta a eculizumab en LES.**

Edad	Forma clínica	Tratamiento previo	Dosis de eculizumab	Tiempo	Evolución
4 a <sup>8</sup>	NL V	E, CyC oral, CsA, RTX, RP-	300 mg/s x 5 20 mg/kg/2s	18 meses	RC
24 a <sup>11</sup>	NL III-IV+MAT	E, CyC iv (6m), RP, diálisis	1200 mg/2s	6 meses	RP (Cr 1,6 mg/dl, sin MAT)
14 a <sup>15</sup>	NL IV	E, CyC iv (6m), RTX, MMF, TAC	1200 mg/s x 4s 200 mg/2s x 2s	2 meses	RP (recuperación función renal y proteinuria)
30 a <sup>16</sup>	NL IV+MAT	E, CyC iv, RP, RTX, MMF, TAC	900 mg/s x 4s 1200mg/2s x 4s	2 meses	Recuperación FR y MAT
21 a <sup>16</sup>	NL II+ Trombopenia+ I. renal+ H alv.	MP, RP, CyC, HD	900 mg/s x 2s	2 semanas	Recuperación respiratoria y de plaquetas. IRCT

se observa trombocitopenia, aunque puede observarse MAT completa y coagulación intravascular diseminada. Suele presentar Ac antifosfolípido positivo (Ac APL). El tratamiento del SAFC se ha basado en anticoagulación, suprimir la producción de Ac APL y eliminar los Ac existentes. Para ello se emplean además esteroides, recambio plasmático, ciclofosfamida, e Ig iv y, más recientemente, rituximab y defibrotido<sup>19, 20</sup>. Pese al tratamiento, el SAFC tiene una mortalidad entre 20-50%<sup>21</sup>. Aunque la patogenia del SAFC es compleja y no está bien definida, parece que la activación del complemento es un factor fundamental para la aparición de daño tisular inducido por Ac antifosfolípido, al iniciar y amplificar los rasgos celulares característicos de SAFC como expresión de factores tisulares de monocitos, activación de células endoteliales y agregación plaquetar<sup>18, 21, 22</sup>. La combinación de aPL y activación de células endoteliales lleva a oclusión micro y macrovascular, inhibición de anticoagulantes naturales y liberación de factores proinflamatorios<sup>19, 20, 25, 26</sup>. Se han observado mutaciones de reguladores de complemento en pacientes con SAF<sup>27</sup>.

Diversos modelos experimentales muestran la implicación de la activación del complemento en la patogenia del SAF. Se ha observado que el bloqueo de C3 evita la pérdida fetal, retraso de crecimiento y daños tisular por Ac antifosfolípido<sup>9</sup>; el bloqueo de la interacción C5a-C5aR evita el daño tisular y los efectos deletéreos de Ac aPL<sup>29</sup>; el tratamiento con Ac antiC5 previene la trombosis mediada por APL en ratones SAF<sup>30</sup>.

Todos estos hallazgos indican que el complemento terminal es un factor patogénico clave en el mecanismo de la trombosis mediada por APL, siendo el bloqueo a nivel de C3 y a nivel de C5 sitios de posibles intervenciones terapéuticas<sup>22</sup>.

### ECULIZUMAB EN SAFC

Aunque todavía es escasa la literatura acerca de la utilización de eculizumab en SAFC, hay más casos descritos que en otras enfermedades autoinmunes. En la Tabla 2 se recoge la experiencia publicada hasta la fecha<sup>5, 18, 19, 20, 31, 32, 33, 34</sup>. Eculizumab ha mostrado resultados prometedores en pacientes con SAFC, tanto en tratamiento como en profilaxis de SAFC especialmente en pacientes refractarios o que no toleren terapia estándar.

## EL COMPLEMENTO EN LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

La contribución del sistema del complemento en la patogenia de la esclerosis sistémica no se conoce a fondo. Se sugiere que los IC presentes en esclerodermia activan el complemento sobre la superficie de las células endoteliales a nivel local. Si esta activación no se regula de forma adecuada se produce aumento de la inflamación local, neovascularización patológica, depósito de C4d y depósito subletal de C5b-9 (complejo de ataque

de membrana), lo que causa apoptosis de células endoteliales<sup>36</sup>. También se sugiere que la activación del C secundario a isquemia reperfusión y a estrés oxidativo persistente, provoca disfunción endotelial progresiva y liberación de factores de crecimiento como PDGF que favorece la proliferación de matriz celular y la fibrosis tisular progresiva<sup>38, 39, 41</sup>.

Se ha demostrado depósito anómalo de C5b-9 en células endoteliales de biopsias cutáneas de pacientes con esclerodermia<sup>37</sup>, así como disminución de la expresión de MCP y DAF (factores reguladores de la activación del complemento) en la superficie vascular endotelial, disminuyendo la capacidad de las células endoteliales en áreas lesionadas de protegerse frente al complemento<sup>40</sup>.

La presencia de hipocomplementemia se asocia a enfermedad más grave, y niveles más altos de complemento activado se correlacionan con la gravedad clínica de la esclerodermia<sup>36, 37</sup>.

### ECULIZUMAB EN ESCLERODERMIA

Este papel del complemento en la progresión de la esclerodermia puede justificar la utilización de terapia anticomplemento. Existe muy escasa literatura al respecto, con un caso de paciente con Sd de superposición (PM-AcScl+), crisis renal esclerodérmica y MAT en la biopsia renal, refractaria a terapia convencional (esteroides, recambio plasmático e inhibidores del sistema renina-aldosterona), y con excelente respuesta de MAT hematológica y de función renal a eculizumab. El fármaco se retiró a los 8 meses, tras descartar anomalía genética en el sistema del complemento, sin presentar recidiva posterior<sup>42</sup>. Un segundo caso similar (crisis renal esclerodérmica refractaria) presentó buena respuesta renal a eculizumab pero falleció precozmente por fibrosis miocárdica secundaria a esclerodermia<sup>43</sup>.

## EL COMPLEMENTO EN VASCULITIS ASOCIADA A ANCA

Pese a que modelos experimentales en animales demostraban el papel del complemento en la patogenia de VAA, no se pensaba que su activación tuviese un papel primordial dado el escaso depósito de C en los sitios de inflamación. Pero modelos experimentales han demostrado que esta activación es clave para el desarrollo de GN asociada a ANCA. Se ha observado en modelos de ratón con VAA (Rag 2-/-) que el bloqueo del complemento con veneno de cobra evita el desarrollo de GN. Por otro lado, ratones knock out para C4 desarrollaron GN similar a la de ratones *wild type*, mientras que los deficientes de FB o deficientes en C5 no desarrollaron la enfermedad (papel patogénico de la vía alterna en GN asociada a ANCA)<sup>44</sup>. También se observa activación del complemento (C3d, FB) en tejidos inflamados, y detección de biomarcadores de inflamación en plasma y orina. Además, los niveles de factores de C



**Tabla 2. Eculizumab en SAFC.**

Edad	Presentación clínica	Tratamiento previo	Dosis de eculizumab	Evolución
Shapira 28 a	MAT+ Afectación hepática+ Trombosis arteriales	E, RP (60 sesiones), Ig, ACO, Antiagregación, CyC iv, RTX	Mantenido	Resolución de MAT y ausencia de nuevas trombosis
Strakhan 36 a	SAFC	E, RP, CyCiv, ACO, Diálisis	Mantenido	Mejoría neurológica, de MAT y de función renal (Cr 1.6 mg/dl)
Krombicher 30 a	Afectación cerebral, miocárdica, renal y pulmonar	Inmunoadsorción	3 m	Control de trombosis asociadas a SAFC pero no previno brote lúpico
Bakhtar 26 a	MAT y aPL + a los 3 años postrasplante renal	Tacro, MMF, CT, RP	Indefinido	Mejoría de función renal, y de MAT
Zikos. 2015 47 a	SAFC	E, RP, Ig, ACO, RTX (3 dosis), diálisis	Mantenido	
Wig. 2016 43 a	Fiebre, lesiones microvasculares distales, trombopenia	CT, AAS, ACO	Mantenido	Mejoría de todas las lesiones
<b>SAFC EN TRASPLANTE RENAL</b>				
Hadaya 27 a	MAT y recidiva postrasplante renal	Inmunosupresión, RP	5 semanas	Resolución de MAT. Normalización de función renal
Canaud. 2013 36 a 35 a 33a	LES+SAF+ Trasplante renal. MAT + disfunción del injerto	CT+TAC+MMF+RP	3-12 meses	Desaparición de MAT y mejoría de función renal. No recurrencia tras discontinuar
Lonze. 2014 51 a 39 a 38 a	Trombosis arteriales: renal, pulmonar, TVP, pérdida de injerto renal	Anticoagulación, CT, RP, RTX	2 primeros: tto profiláctico al realizar trasplante renal. Mantenido	Mantenimiento de injerto funcionante (previamente, trasplante contraindicado)

son más altos en fase activa de la enfermedad que en remisión, y unos niveles bajos de C3 se correlacionan con peor pronóstico de la enfermedad<sup>45,46</sup>.

Los neutrófilos en reposo tienen los Ag ANCA en gránulos citoplasmáticos. El complemento activado por infecciones o inflamación da lugar a liberación de citoquinas, que activan a los neutrófilos y se liberan los Ag ANCA a la superficie de neutrófilos y en plasma. Los ANCA plasmáticos se unen a Ag ANCA y activan más neutrófilos al unirse a su receptor de superficie. Los neutrófilos liberan factores que lesionan directamente al endotelio, activando la vía alterna del complemento y generando la formación del potente quimioattractante C5a. C5a y su receptor en los neutrófilos componen un loop de amplificación para la activación neutrofílica, que se adhieren y penetran en la pared vascular, liberan radicales libres de oxígeno y enzimas destructoras que causan apoptosis de neutrófilos e inflamación necrotizante grave de la pared vascular<sup>47,48</sup>.

**EL BLOQUEO DEL COMPLEMENTO EN LA VASCULITIS ANCA +**

La activación de C5a y su unión a su receptor en neutrófilos es clave. Ratones tratados con una pequeña

molécula antagonista de C5aR (CCX168) mostraron una mejoría significativa de GN inducida por MPO. Se está llevando a cabo actualmente un ensayo clínico para evaluar la eficacia y seguridad de CCX168 en pacientes con VAA<sup>49</sup>.

**CONCLUSIONES**

La activación del complemento tiene un papel patogénico importante en el desarrollo y la progresión de las enfermedades autoinmunes, fundamentalmente a través de la activación de la vía alterna. Por ello el bloqueo del complemento podría tener un papel en el tratamiento de estas enfermedades. Existe por el momento escasa evidencia que apoye su utilización de forma generalizada, pero en casos refractarios a terapia estándar o de riesgo vital, su empleo puede mejorar el pronóstico de estos pacientes. Por el momento la terapia anticomplemento tiene un elevadísimo coste que hace necesaria la realización de estudios que muestren cual es el papel exacto de la misma en el tratamiento de estas enfermedades.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1058-1066.
2. Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N Engl J Med*. 2001;344(15): 1140-1144
3. Holers VM. The spectrum of complement alternative pathway-mediated diseases. *Immunol Rev*. 2008;223:300-316.
4. Noris M, Meschia F, Remuzzi G et al. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(11):622-633.
5. Lonze BE, Singer AL, Montgomery RA. Eculizumab and renal transplantation in a patient with CAPS. *N Engl J Med* 2010; 362:1744–1745.
6. Riedl M, Fakhouri F, Le Quintrec M et al. Spectrum of complement-mediated thrombotic microangiopathies: pathogenetic insights identifying novel treatment approaches. *Semin Thromb Hemost*. 2014 Jun;40(4):444-64.
7. Campistol JM, Arias M, Ariceta G et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2015;35(5):421-47
8. Coppo R, Peruzzi L, Amore A et al. Dramatic effects of eculizumab in a child with diffuse proliferative lupus nephritis resistant to conventional therapy. *Pediatr Nephrol*. 2015 Jan;30(1):167-72. doi: 10.1007/s00467-014-2944-y.
9. Holers VM. The spectrum of complement alternative pathway-mediated diseases. *Immunol Rev*. 2008 Jun;223:300-16.
10. Song D, Wu LH, Wang FM et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2013 Jan 15;15(1):R12.
11. El-Husseini A, Hannan S, Awad A et al. Thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: efficacy of eculizumab. *Am J Kidney Dis*. 2015 Jan;65(1):127-30.
12. Bao L, Haas M, Quigg RJ. Complement factor H deficiency accelerates development of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Feb;22(2):285-95.
13. Barilla-Labarca ML, Toder K, Furie R. Targeting the complement system in systemic lupus erythematosus and other diseases. *Clin Immunol*. 2013 Sep;148(3):313-21.
14. Furie R, Matis L, Rollins S et al. A single dose, placebo controlled, double blind, phase I study of the humanized anti-C5 antibody h5G1.1 in patients with systemic lupus erythematosus. Innovative therapies in Autoimmune diseases. Abstract presented at: American College of Rheumatology 68th Annual Scientific Meeting, October 19, 2004, San Antonio, Texas
15. Pickering MC, Ismajli M, Condon MB et al. Eculizumab as rescue therapy in severe resistant lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Dec; 54(12): 2286-8.
16. Bermea RS1, Sharma N, Cohen K, Liarski VM. Use of Eculizumab in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, Complicating Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2016 Sep;22(6):320-3.
17. Cervera R, Font J, Gomez-Puerta JA, et al. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1205–1209
18. Shapira I, Andrade D, Allen SL, et al. Brief report: induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. *Arthritis Rheum* 2012;64:2719–2723.
19. Strakhan M, Hurtado-Sbordoni M, Galeas N et al. 36-year-old female with catastrophic antiphospholipid syndrome treated with eculizumab: a case report and review of literature. *Case Rep Hematol*. 2014;2014:704371.
20. Kronbichler A, Frank R, Kirschfink M et al. Efficacy of eculizumab in a patient with immunoadsorption-dependent catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Nov;93(26):e143.
21. Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R et al. Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmunity Reviews*. 2013;12(11):1085–1090.
22. Giannakopoulos. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2013;368(11):1033–1044.
23. Nayer A, Ortega LM. Catastrophic antiphospholipid syndrome: a clinical review. *J Nephropathol*. 2014 Jan;3(1):9-17.
24. Pierangeli, et al. Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. *Arthritis Rheum*. 2005; 52:2120–2124
25. Simantov R, LaSala JM, Lo SK et al. Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *J Clin Invest* 1995; 96: 2211-9.
26. Sciascia S, Lopez-Pedreira C, Roccatello D et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS) Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. 2012; 26(4):535–541.
27. Salmon JE, Heuser C, Triebwasser M et al. Mutations in complement regulatory proteins predispose to preeclampsia: a genetic analysis of the PROMISSE cohort. *PLoS Med* 2011; 8:e1001013
28. Michael Holers V, Girardi G, Mo L et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *Journal of Experimental Medicine*. 2002;195(2):211–220.
29. Girardi G, Berman J, Redecha P et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(11):1644–1654
30. Fischetti F. Thrombus formation induced by antibodies to  $\beta$ 2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor. *Blood*. 2005;106(7):2340–2346. doi: 10.1182/blood-2005-03-1319.
31. Hadaya K, Ferrari-Lacraz S, Fumeaux D et al. Eculizumab in acute recurrence of thrombotic microangiopathy after renal transplantation. *Am J Transplant* 2011; 11: 2523–2527.
32. Bakhtar O, Thajudeen B, Braunhut BL, Yost SE, Bracamonte ER, Sussman AN, Kaplan B. A case of thrombotic microangiopathy associated with antiphospholipid antibody syndrome successfully treated with eculizumab. *Transplantation*. 2014 Aug 15;98(3):e17-8.
33. Zikos TA, Sokolove J, Ahuja N, et al. Eculizumab Induces Sustained Remission in a Patient With Refractory Primary Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2015 Sep;21(6):311-3.
34. Wig S, Chan M, Thachil J, et al. A case of relapsing and refractory catastrophic anti-phospholipid syndromes successfully managed with eculizumab, a complement 5 inhibitor. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Feb;55(2):382-4.
35. Canaud et al. Eculizumab improves posttransplant thrombotic microangiopathy due to antiphospholipid syndrome recurrence but fails to prevent chronic vascular changes. *Am J Transplant*. 2013;13:2179–2185.
36. Batal I, Domsic RT, Medsger TA et al. Scleroderma renal crisis: a pathology perspective. *Int J Rheumatol*. 2010.
37. Sprott H, Müller-Ladner U, Distler O et al. Detection of activated complement complex C5b-9 and complement receptor C5a in skin biopsies of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2000 Feb;27(2):402-4.
38. Scambi C. Local Complement Activation on Vascular Ver of Patients with Systemic Sclerosis. *Plos One*. Feb 6, 2015.
39. Osthoff M, Ngian GS, Dean MM, et al. Potential role of the lectin pathway of complement in the pathogenesis and disease manifestations of systemic sclerosis: a case-control and cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2014 Nov 18;16(6):480.
40. Venneker GT, Das PK, Naafs B, et al. Morphoea lesions are associated with aberrant expression of membrane cofactor protein and decay accelerating factor in vascular endothelium. *Br J Dermatol*. 1994 Aug;131(2):237-42.
41. Gabrielli A, Avvedimento E, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med* 2009; 360:1989-2003.
42. Thomas C. Eculizumab for rescue of TMA in Pm-Scl Ab+ overlap syndrome. *Clin Kidney J* 2015;8(6):698-701
43. Devresse A1, Aydin S, Le Quintrec M, et al. Complement activation and effect of eculizumab in scleroderma renal crisis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(30):e4459.
44. Xiao H, Schreiber A, Heeringa P, Falk RJ, Jennette JC: Alternative complement pathway in the pathogenesis of disease mediated by anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Pathol* 2007;170:52-64.
45. Villacorta J, Diaz-Crespo F, Acevedo M et al. Circulating C3 levels predict renal and global outcome in patients with renal vasculitis. *Clin Rheumatol*. 2016 Aug 25.
46. Manenti L, Vaglio A, Gnappi E et al. Association of Serum C3 Concentration and Histologic Signs of Thrombotic Microangiopathy with Outcomes among Patients with ANCA-Associated Renal Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Dec; 10(12): 2143-2151.
47. Xiao H, Hu P, Falk RJ, Jennette JC. Overview of the Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney Dis (Basel)*. 2016 Mar;1(4):205-15.
48. Jennette C, Xiao H, Hu P. Complement in ANCA-associated vasculitis. *Semin Nephrol*. 2013 Nov;33(6):557-64.
49. Xiao H1, Dairaghi DJ, Powers JP et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Feb;25(2):225-31.

# LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO



María del Mar Ayala Gutiérrez

Enrique de Ramón Garrido

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

## BELIMUMAB REDUCE LA TASA DE BROTES Y LA PROGRESION DEL DAÑO ACUMULADO ESPERADO EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO ACTIVO

Iaccarino L, Bettio S, Reggia R, et al. *Arthritis Rheum* 2016 [Epub ahead of print]

Esta publicación evalúa la efectividad y seguridad del tratamiento con belimumab en 67 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), con criterios revisados ACR, activo (actividad de la enfermedad determinada por la puntuación SLEDAI-2K, anti-DNA<sub>n</sub> positivos y descenso de C3 o C4) y refractario al tratamiento esteroideo, antimalárico y/o inmunosupresor, en la práctica clínica. Los pacientes formaban parte de las respectivas cohortes prospectivas que se siguen en dos centros de referencia italianos (Universidades de Padova y Brescia) y las principales manifestaciones que motivaron el tratamiento fueron, músculo-esqueléticas (37,3%), mucocutáneas (22,4%) y renales (23,9%). La edad media fue de 39,3±10,2 años y los pacientes se siguieron durante una media de 16,2±9,5 meses. Se trataron con 10 mg/kg/iv/día de belimumab los días 0, 14 y 28, y después se continuó con la misma dosis cada 4 semanas, junto con el tratamiento habitual del paciente. Las variables resultado, SLEDAI-2K,

SLICC-DI, DAS28, proteinuria de 24 horas, puntuación de actividad CLASI (Cutaneous LE Disease Area and Severity Index), niveles de anticuerpos anti-DNA<sub>n</sub> y C3, C4, séricos y dosis diaria de prednisona, se registraron basalmente y en los meses 3, 6, 9, 12, 18 y 24 respectivamente. La artritis se clasificó como "clásica" o similar a la artritis reumatoide y las manifestaciones cutáneas con agudas, subagudas y crónicas. Los brotes de actividad, definidos de acuerdo al SFI (SLEDAI flare index), se determinaron antes y después del inicio de tratamiento con belimumab. También se evaluaron los efectos adversos. La actividad SLEDAI-2K, la dosis diaria de prednisona, los niveles de anti-DNA<sub>n</sub>, las puntuaciones DAS28 (en ambas formas de poliartritis clásica) y CLASI, así como la proteinuria de 24-horas disminuyeron durante el tratamiento. La puntuación DAS28 disminuyó, especialmente las formas clásicas de poliartritis y la puntuación CLASI lo hizo tanto en las formas agudas como subagudas. La tasa de brotes fue menor al cabo de uno y dos años tras el inicio de tratamiento con belimumab, que fue bien tolerado sin que hubiera aumento de la puntuación de daño acumulada.

### Comentarios

La aspirina a bajas dosis, la prednisona y la hidroxicloroquina han sido aprobadas por la FDA para su uso en el LES, pero el belimumab es el úni-

co fármaco aprobado para el tratamiento del LES avalado por ensayos clínicos controlados aleatorizados (*Arthritis Rheum* 2009;61:1168; *Lancet* 2011;377:721; *Arthritis Rheum* 2011;63:3918). Ahora toca ver si funciona en la vida real, es decir su efectividad y eficiencia. Los estudios de extensión de los ensayos clínicos sin el correspondiente grupo control (*J Rheumatol* 2014;41:300.), los registros de pacientes y las experiencias de centros de referencia como la que comentamos, todos ellos estudios observacionales, deben confirmar y complementar los hallazgos que justificaron su introducción en la práctica clínica. Adolecerán siempre de problemas de interpretación, pero si se llevan a cabo con el cuidado suficiente, pueden ser muy útiles. Este es el caso de este estudio (OCEBM Levels of Evidence Working Group: nivel 3), que tiene un número pequeño de pacientes, con un tiempo de seguimiento relativamente corto para lo que supone la enfermedad en toda la extensión de su curso clínico, pero que no ha tenido pérdidas e incluye al menos dos centros de referencia y, especialmente, que está diseñado de forma prospectiva, con criterios de inclusión estrictos preestablecidos y evalúa medidas resultado de relevancia clínica (actividad, brotes, necesidad de tratamiento, efectos adversos y daño establecido) cuya validez está contrastada.

## DESARROLLO DE ALGORITMOS PARA LOS REGISTROS ELECTRÓNICOS DE SALUD PARA IDENTIFICAR PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Barnado A, Casey C, Carroll RJ, et al. *Arthritis Rheum* 2016 [Epub ahead of print]

El objetivo de este estudio fue desarrollar y validar un nuevo algoritmo, aplicado a un registro electrónico de salud (RES), utilizando los códigos de la clasificación internacional de enfermedades (CIE-9), pruebas de laboratorio y uso de medicamentos, para identificar de forma automática a los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Los autores utilizan una versión de un RES del centro hospitalario universitario Vanderbilt en Nashville, USA, que incluye dos millones y medio de sujetos. Recogieron todos los individuos que hubieran sido registrados al menos una vez con el código de LES (710.0), con una cifra total de 5959 sujetos. Extrajeron una muestra aleatoria de 200 casos, como grupo inicial de desarrollo del algoritmo, para revisar sus historiales clínicos. Se decidió que un paciente era un caso seguro de LES si había sido diagnosticado por un reumatólogo, nefrólogo o dermatólogo. Se utilizaron la sensibilidad y el valor predictivo positivo (VPP) como estadístico para valorar la exactitud de la prueba diagnóstica y las combinaciones que incluyeron, el código CIE-9 de LES, la presencia de anticuerpos antinucleares, el uso de medicación en alguna ocasión y la palabra "lupus" en la lista de problemas del paciente. Los algoritmos con los mayores VPP en el grupo inicial se validaron mediante otro grupo de 100 individuos elegidos de forma aleatoria entre los 5.759 sujetos restantes de la muestra. El algoritmo con el mayor VPP, 95 %, en el grupo inicial y 91 % en la muestra de validación, fue la presencia en 3 o más ocasiones de un código CIE-9 de LES, ANA positivo a título mayor o igual a 1:40, y haber utilizado fármacos antirreumáticos inmunomoduladores y glucocorticoides, excluidos aquellos sujetos con códigos CIE-9 de esclerosis sistémica y dermatomiositis.

## Comentarios

Las enfermedades poco frecuentes tienen problemas para su estudio en general. El LES es una enfermedad crónica con prevalencia inferior a 50/105 habitantes (Best Pract Res Clin rheumatol 2002;16:847) y los estudios realizados en las bases de datos administrativas, que podrían considerarse como las más costo-eficientes, no son muy rigurosos (Vaccine 2013;31 Suppl 10:K62) para validar los algoritmos de identificación de pacientes con LES en la población general. Este estudio (OCEBM Levels of Evidence Working Group: nivel 2), supone una demostración de la utilidad de una prueba diagnóstica de alta eficiencia. En la medida en que los sistemas de salud, públicos o privados, dispongan de registros informatizados de calidad, podremos conocer la frecuencia de estas enfermedades, las asociaciones con aspectos genéticos o medio-ambientales, la utilidad de los tratamientos o el consumo de recursos, entre otros aspectos.

## EVOLUCIÓN MATERNA DE LAS MUJERES GESTANTES CON NEFRITIS LÚPICA. ESTUDIO MULTICÉNTRICO PROSPECTIVO

Moroni G, Doria A, Giglio E, et al. *J Autoimmun* 2016 [Epub ahead of print].

En este estudio multicéntrico, mayoritariamente italiano, se incluyeron 71 gestaciones en 61 mujeres con nefritis lúpica (NL) entre 2006 y 2013. Entre ellas, 56 gestaciones (78,9%) se produjeron en situación de remisión renal completa y 15 (21,1%) en situación de nefritis activa leve. Se llevó a cabo una revisión inicial de inclusión de las pacientes, antes de la concepción, y fueron seguidas estrechamente por un equipo multidisciplinar (nefrólogos, reumatólogos y ginecólogos) según la práctica clínica habitual de los cuatro centros (OCEBM Levels of Evidence Working Group: nivel 2). Junto con los controles clínicos, se llevaron a cabo determinaciones analíticas en la visita de cribaje inicial, en el primero, segundo y tercer trimestre del embarazo y un año después del parto. Se consideraron como resul-

tados adversos del embarazo, los brotes de actividad del lupus durante o tras la gestación, la preeclampsia y el síndrome HELLP, que se definieron en el protocolo del estudio. Se registraron 14 brotes (19,7%), 6 casos de preeclampsia (8,4%) y 2 casos de HELLP (2,8%) durante el periodo del estudio. Todos los brotes de actividad del lupus respondieron al tratamiento utilizado (prednisona, pulsos de 6-metilprednisolona, azatioprina, ciclosporina). Las manifestaciones de preeclampsia y HELLP se revirtieron con rapidez. Los factores predictores de brote renal incluyeron, descenso de niveles de C3 y aumento de anticuerpos anti-DNA. Los brotes renales, proteinúricos la mayoría, precoces (primero y segundo trimestre) se relacionaron con los niveles elevados de anticuerpos anti-C1q y el descenso de C4. El índice de masa corporal se asoció a un aumento de brotes tardíos. El antecedente de otros brotes renales, ni la presencia de nefritis lúpica activa en el momento de la concepción se relacionó con el riesgo de brotes renales durante el embarazo. Por último, los antecedentes de brotes renales previos al embarazo, la hipertensión arterial y una mayor duración del lupus se relacionaron con el desarrollo de preeclampsia/HELLP.

## Comentarios

En la actualidad, el embarazo es una alternativa razonable para las pacientes con LES en general (Ann Intern Med 2015;163:153; Cuadernos de Autoinmunidad 2015;año 8-nº3) y con NL en particular. En este estudio solo hubo 6 casos de pérdida fetal (8,5 %), 14 casos de brote de actividad (20 %), mayoritariamente leve-moderados y 8 casos de preeclampsia/HELLP (11 %). Como en el estudio mencionado (Ann Intern Med 2015;163:153), se trataba de pacientes en situación estable. Además fueron atendidas por un grupo multidisciplinar que aconsejó el momento más idóneo para iniciar la gestación e hizo un seguimiento estrecho de las pacientes. Esta es la recomendación actual para las mujeres con LES que quieren quedar embarazadas (Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:2060).

## RIESGO DE INFECCIÓN GRAVE EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO TRATADOS CON GLUCOCORTICOIDES CON Y SIN ANTIPALÚDICOS. MÁS MADERA

Herrinton LJ, Liu L, Goldfien R, et al. *J Rheumatol* 2016 [Epub ahead of print]. PMID: 27370880

Este estudio, de base poblacional, evalúa el riesgo de infección grave (IG), tema de gran relevancia clínica porque conlleva muy mal pronóstico (*Arthritis Rheum* 2006;54:2550; *Arthritis Rheum* 2010;62 Suppl 10:2240), en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) tratados con glucocorticoides (GC) y/o antipalúdicos (AP), solos o en combinación. Los pacientes fueron nuevos usuarios de estos fármacos (casos incidentes), componentes de una cohorte histórica (Kaiser Permanente Northern California), desarrollada entre 1997 y 2013. Se incluyeron 3030 pacientes con LES, seguidos durante un promedio de 4 años. Tomando como grupo de comparación los pacientes que empezaron tratamiento con AP sin GC (9 IG/1461 años-paciente), el riesgo relativo de IG, expresado como hazard ratio (HR) en el modelo de riesgos proporcionales de Cox, fue de 3,9 (IC95% 1,7-9,2) para aquellos que habían iniciado tratamiento con GC  $\leq 15$  mg/día, sin AP (14 IG/252 años-paciente), frente a 0,0 (0 IG/128 años-paciente) para aquellos que iniciaron tratamiento combinado GC/AP. Al subdividir los 14 pacientes con IG tratados con GC  $\leq 15$  mg/día en dos grupos:  $< 7.5$  y  $\geq 7.5-15$  mg/día, el HR para la dosis  $< 7.5$  mg/día fue de 4,6 (IC 95% 1,8-11,4) y para  $\geq 7.5-15$  mg/día, 3,1 (IC95 % 1,0-9,7). Para los pacientes que comenzaron tratamiento con dosis de GC  $> 15$  mg/día (indicador de mayor gravedad del LES), el riesgo de IG fue casi igual que para el grupo tratado con la combinación GC/AM (9 IG/135 años-paciente) que para el tratado con GC solo (41 IG/460 años paciente), pero aquellos que recibieron la combinación tenían evidencia de

una enfermedad lúpica más grave. En conjunto, los pacientes con LES tuvieron un riesgo de IG 6-7 veces mayor que la población general.

### Comentarios

Los autores comentan que los efectos beneficiosos de los AP en pacientes con LES se extienden ahora a la protección frente a las IG (OCEBM Levels of Evidence Working Group: nivel 2). Ahora hay que buscar los sesgos del estudio, si existen. Aunque no utilizan la puntuación de propensión para controlar el sesgo de indicación, en el análisis de Cox introdujeron como variables posiblemente confundentes las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes, incluido el empleo de inmunosupresores, considerando la trascendencia clínica estimada por el reumatólogo, la significación esta-

dística en el análisis univariante y la cuantía de la variación de la medida del efecto, en el multivariante, para decidir sobre las variables a mantener en el modelo. También llevaron a cabo una estimación robusta de los intervalos de confianza para evitar el efecto de agrupación de infecciones en algunos pacientes. Ellos mismos advierten que, a pesar de que el tamaño muestral es alto, la potencia estadística para valorar la situación en los pacientes tratados con dosis de GC  $< 15$  mg/día, fue insuficiente, aunque los resultados en los casos prevalentes sí mostraban diferencias a favor del uso de AP. Seguimos, entonces, con las habituales dificultades que se presentan en los estudios observacionales al interpretar la realidad y, ¿tendremos que conformarnos con estos y otros resultados (*N Engl J Med* 1991;324:150)?

# ARTRITIS REUMATOIDE



Manuel Tenorio Martín

Servicio de Reumatología.  
Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.

## COMPARACIÓN ENTRE METOTREXATO ORAL VERSUS SUBCUTÁNEO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE DE INICIO

Hazlewoo GS, Thorne J C, Pope J E et al. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1003-1008 doi:10.1136/annrheumdis-2014-206504

Se trata de un estudio multicéntrico prospectivo de cohortes, en el que se comparó la efectividad entre metotrexato (MTX) por vía oral versus MTX subcutáneo durante

el primer año de artritis reumatoide (AR) de inicio o temprana. Para valorar los cambios de tratamiento debido a la ineficacia o la toxicidad se utilizaron modelos multivariados longitudinales, ajustados para el potencial de la línea de base y factores de confusión variables en el tiempo. La eficacia del tratamiento se midió por el Disease Activity Score-28 (DAS-28) y la Discapacidad por el Índice HAQ-DI.

Se incluyeron 666 pacientes (417 MTX oral, 249 MTX subcutáneo). A los pacientes con MTX subcutáneo

se les prescribió una dosis mayor de MTX (dosis media durante los tres primeros meses 22,3 mg vs. 17,2 mg/semana). En 1 año, el 49 % de los pacientes tratados inicialmente con MTX subcutáneo había cambiado de tratamiento en comparación con el 77 % de los tratados con MTX oral.

Después de ajustar por posibles factores de confusión, el MTX subcutáneo se asoció con una menor tasa de fracaso del tratamiento ((HR (IC del 95 %) 0,55 (0,39 a 0,79)). La mayoría de los fracasos del tratamiento eran debido a la ineficacia, sin diferencia en suspensión debido a toxicidad. En modelos multivariados, el MTX subcutáneo también se asoció con menores puntuaciones medias del DAS-28 (diferencia de medias [-0,38 (95% IC: -0,64 a -0,10)]) y una pequeña diferencia en el DAS-28 para la remisión (OR 1,2 [IC del 95%: 1,1 a 1,3]). No hubo diferencia significativa en remisión sostenida o HAQ-DI (p valores de 0,43 y 0,75).

Los autores llegan a la conclusión de que el tratamiento inicial con MTX subcutáneo se asoció con menores tasas de fracasos de tratamiento por ineficacia y algunas mejoras en el control de la enfermedad en comparación con MTX oral, durante el primer año en pacientes con AR de inicio. No se encontró diferencia en suspensión por toxicidad.

### Conclusión

Nos parece interesante este estudio multicéntrico, realizado en un hospital de Nueva York y varios hospitales de Canadá, patria adoptiva del MTX para la (AR), cuya conclusión general es la mayor eficacia del MTX subcutáneo sobre el oral para el tratamiento de la AR de inicio, a pasar de que fue algo mayor la dosis de MTX subcutáneo y a que no hubo diferencias significativas en tasas de remisión sostenida y HAQ. Este trabajo sigue afianzando la posición del MTX como piedra angular del tratamiento inicial de la AR, con preferencia por la forma subcutánea.

## DOCUMENTO DE POSICIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA SOBRE FÁRMACOS BIOSIMILARES

Abad MA, Andreu J L, Caracuel MA, y col. [http://www.reumatologiaclinica.org/es/documento-posicionamiento-sociedad-espanola-reumatologia/articulo/S1699258X1500056X/](http://www.reumatologiaclinica.org/es/documento-posicionamiento-sociedad-espanola-reumatologia/articulo/S1699258X1500056X/-aff0010) - aff0010 Reumatol Clin 2015; 11:269-78 - Vol. 11 Núm.5 DOI: 10.1016/j.reuma.2015.03.009

El impacto de las terapias biológicas en el tratamiento de la AR es un hecho contrastado, que está amplificándose con la irrupción de los fármacos biosimilares (BS), que, por su menor coste, permiten accesibilidad a mayor número de pacientes, con menor carga a los sistemas sanitarios. Para optimizar nuestro criterio a la hora de optar por estos medicamentos nos parece interesante traer a referencia un resumen de este documento abalado por la Sociedad Española de Reumatología (SER). Este artículo revisa la normativa de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), el marco legal español, las controversias sobre los BS, y presenta el **posicionamiento de la SER**.

Un BS es un fármaco biológico que contiene una versión de la sustancia activa de un producto biológico original ya autorizado. Los BS se comercializan al terminar el periodo de patente del original y tras demostrar que las diferencias con respecto al medicamento innovador no tienen ningún efecto relevante sobre su seguridad y su eficacia clínica.

Por su naturaleza y complejidad de producción no se puede equiparar un BS a un genérico. La SER manifiesta un compromiso inequívoco con la sostenibilidad del sistema sanitario y apoya medidas que, sin reducir la calidad asistencial, estén encaminadas a asegurar su continuidad. Por esto considera que, probablemente, la llegada de los BS mejorará el acceso de los pacientes a los biológicos.

Un fármaco BS es un fármaco biológico que es producido según las exigencias específicas de la EMA y debe demostrar similitud con su fármaco de referencia en cuanto a calidad, actividad biológica, seguridad y

eficacia, en el marco de ensayos clínicos de comparación directa aleatorizados doble ciego.

La elección de un fármaco innovador o su BS es responsabilidad exclusiva del médico prescriptor. Los fármacos BS no son genéricos de sus fármacos de referencia, por lo que no son sustituibles. El intercambio de un biológico por su BS debe ser realizado exclusivamente por el médico prescriptor, con el consentimiento del paciente.

La SER entiende que todos los fármacos biológicos y BS financiados por las autoridades sanitarias deben estar disponibles en todos los hospitales del Sistema Nacional de Salud. Ya que los fármacos BS están sujetos a un seguimiento de seguridad igual que el de sus fármacos de referencia, es necesario crear registros de farmacovigilancia específicos, que la SER se ofrece a realizar.

Hay que tener en cuenta la trazabilidad de los medicamentos biológicos como un elemento de calidad que permite asignar de forma específica a cada lote y producto las sospechas de reacciones adversas. En el caso de que el fármaco biológico de referencia tenga más de una indicación, la extrapolación de indicaciones debe justificarse según los estándares de la EMA, y en caso de ser necesario, demostrarse individualmente para cada indicación autorizada mediante ensayos clínicos de comparación directa aleatorizados doble ciego con el fármaco de referencia.

Este documento se actualizará periódicamente.

## PULMÓN REUMATOIDE: ACTUALIZACIÓN SOBRE LAS AFECCIONES INTERSTICIALES DIFUSAS

Dieudé P, Debray M P, Lioté H et al. L'Actualité Rhumatologique 2015 Pg: 3-14

La mitad de los pacientes con artritis reumatoide (AR) presenta manifestaciones extraarticulares, siendo una de las más frecuentes la afectación pulmonar, que puede localizarse en

la pleura, vías aéreas, o parénquima pulmonar. Hasta hace poco venían siendo infradiagnosticadas, porque permanecían largo tiempo asintomáticas. Actualmente, el empleo de la TAC de alta resolución (TACAR) ha permitido revisar al alza la prevalencia de esta localización que oscila entre el 30 y el 50 % de las AR. La gravedad del pulmón reumatoide reside esencialmente en el subgrupo de las neumopatías intersticiales difusas (NID), que es el objetivo de esta revisión.

La NID asociada a la AR es detectada habitualmente en la quinta o sexta década de la vida y predomina en los varones con una sex-ratio de 2:1, pese a que la AR es más frecuente en la mujer. La edad avanzada y el tabaquismo son los factores de riesgo del advenimiento de la NID, sin que puedan descartarse elementos de iatrogenia terapéutica: por una parte el metotrexato, que origina neumopatías agudas de hipersensibilidad. Sin embargo hasta hoy no ha podido demostrarse que sea factor de riesgo de advenimiento o progresión de NID; por otra la concurrencia de bioterapia con anti-TNF también se ha considerado factor de riesgo de NID, sobre todo en pacientes con psoriasis o enfermedad de Crohn.

Suelen ser sujetos altamente positivos para factor reumatoide (FR) y anticuerpos anti péptidos citrulinados

(ACPA). La prevalencia de la NID sintomática (disnea, tos seca o crepitante) solo aparece entre el 2 y el 7 % de las AR. Pero cuando se realiza TACAR y pruebas funcionales respiratorias en las formas iniciales de AR la prevalencia de NID oscila entre el 45 y el 57 %. Sin embargo, el 75 % de los afectados están asintomáticos de clínica respiratoria.

La presencia de ACPA (+) precoz, hasta 15 años antes de la clínica articular, el origen mucoso de su producción, la presencia aumentada en el tejido pulmonar de la peptidil arginina deaminasa-2, que cataliza la citrulinización y el alto contenido de la mucosa bronquial en folículos linfoides terciarios, donde se produce ACPA y FR sostienen la hipótesis del papel central del pulmón en la fisiopatología de la AR. El nexa entre la afectación pulmonar y articular sería la presencia de hiperplasia linfoplasmocitaria observada en el pannus sinovial y en las lesiones respiratorias, así como la existencia de antígenos citrulinados comunes en el parénquima pulmonar y en la sinovial.

Desde el punto de vista histopatológico, la NID más frecuente es la neumopatía intersticial común (40-62 %). La neumopatía intersticial no específica es mucho menos frecuente (11-32 %). Actualmente el examen diagnóstico de elección para la NID

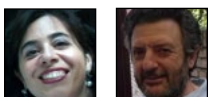
es la TACAR, que además sirve para clasificar la afectación intersticial, aunque no hay una correlación definitiva entre imagen y lesión. Es característica la asociación de reticulaciones, bronquiectasias por tracción, opacidades en panal, vidrio deslustrado y localización subpleural y basal. En la no específica no suele encontrarse imagen en panal.

La NID es una afectación extraarticular grave de la AR, pues puede ser su segunda causa de mortalidad, ya que además se asocia a otros factores de riesgo: edad avanzada, género masculino, fibrosis extendida, ACPA (+),... Para su tratamiento se emplean los corticoides que se asociaban a inmunosupresores. Entre estos la ciclofosfamida y la azatioprina. Pero actualmente el más indicado es el micofenolato de mofetilo. El pronóstico es peor y el tratamiento menos efectivo en la forma Intersticial común.

### Conclusión

Siguiendo la línea editorial de esta revista, nos parece una revisión esquemática, pero completa de esta localización de la AR, cuya prevalencia es progresiva y cuya morbimortalidad significativa. También creemos interesante el nexa fisiopatológico y anatomopatológico entre la afectación articular y pulmonar.

# ESCLERODERMIA



Norberto Ortego Centeno  
Raquel Ríos Fernández

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

## MEDI-551 (ANTI-CD19): ¿HAY TRATAMIENTO PARA LA ESCLERODERMIA?

Elena Schioppa, Soumya Chatterjee, Vivien Hsu. Arthritis Research & Therapy (2016) 18:131

Recientemente ha aparecido un agente novedoso que disminuye el número de linfocitos B, MEDI-551. MEDI-551 media la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, uniéndose a las células que expresan CD19. Se ha estudiado en modelos murinos de-

mostrando que reduce las células B circulantes y en los tejidos periféricos, disminuyendo la producción de inmunoglobulinas, anticuerpos y el depósito de complemento en los tejidos.

En este estudio en fase 1, multicéntrico, aleatorizado, doble cie-

go, placebo controlado, con dosis crecientes pero con una sola administración iv de MEDI-551 en cada paciente, se estudia la seguridad y tolerabilidad, la farmacodinámica, farmacocinética e inmunogenicidad en pacientes con esclerodermia, ya que se ha demostrado que en estos pacientes existen infiltrado de linfocitos B y células plasmáticas en la piel y tejido pulmonar, asociándose a un incremento en la producción de citoquinas profibróticas.

El estudio se realizó en 28 pacientes de 13 centros de Estados Unidos, Reino Unido y Canadá. En total 24 pacientes recibieron MEDI-551 (uno 0,1 mg/kg, cuatro 0,3 mg/kg, seis 1,0 mg/kg, seis 3,0 mg/kg, siete 10,0 mg/kg) y 4 pacientes recibieron placebo. Los 28 pacientes permanecieron en el estudio 85 días y 24 pacientes (todos ellos con recuento de células B bajo) entraron en un periodo de observación prolongado en el que se monitorizaba el recuento de células B hasta su normalización.

A los pacientes se les realizó biopsia de piel, recuento periférico de células B, CVF y DLCO. Se excluyeron aquellos con HTP; crisis renal esclerodermiforme previa o malabsorción, herpes zoster los 3 meses previos, historia de infecciones virales graves, hepatitis activa, VIH, TBC activa o latente.

Las características clínicas fueron similares en ambos grupos. La población fue predominantemente femenina 67,95 % y de raza blanca 85,7 %, con una edad media de 47,3 años. La mayoría de los pacientes 85,7 % estaban diagnosticadas de forma difusa, con una duración media de la enfermedad de 5,4 años desde la aparición del Raynaud. Un 75 % tenían ANA positivos. Los sujetos tenían un engrosamiento de la piel (mediana MRSS 23) y una función pulmonar moderadamente reducida (mediana FVC 82,5 %, DLCO 72 %).

En cuatro pacientes se detectaron anticuerpos anti -MEDI-551 en relación con la dosis pero todos tuvieron un descenso de linfocitos B circulantes similar al de los otros pacientes de su mismo grupo. El tiempo de

acción, duración y grado de depleción fue dosis dependiente. Altas dosis del fármaco se asociaron a un mayor descenso de linfocitos B. En los grupos de 0,3 mg/kg, 1,0 mg/kg, 3,0 mg/kg y 10,0 mg/kg el tiempo medio en alcanzar un descenso de los linfocitos B fue de 43,5, 57, 29 y 28 días con una duración media de 14, 29, 119 y 231 días, produciendo una media de descenso de 89,7 %, 93 %, 93,4 % y 98,3 %.

Las células plasmáticas circulantes descendieron del 25 al 50 % entre los días 3-8, llegando al 20 % en el día 29 coincidiendo con la dosis más alta de MEDI-551. En el día 85 las células plasmáticas se recuperaron sólo en los grupos de 0,1, 0,3 y 1,0 mg/kg, recuperándose en el resto posteriormente.

La media de MRSS en el día 85 era de -5,4 (SD 6,1) en comparación al placebo que era de 2,3 (SD 6,1). En el grupo MEDI-551 la media de cambio desde la basal iba de -14 a -3,6 sin relación clara con la dosis. A nivel pulmonar la FVC varió desde el 81,2 % basal al 81,2 % en el día 85 vs. 87,9 % basal y 89,3 % en el placebo. La mediana de DLCO en el MEDI-551 era de 72,4 % basal a 65,8 % el día 85 vs. a 69,8 % basal y 66,2 % en el placebo.

Todas las dosis fueron seguras y bien toleradas. La mayoría de los pacientes en MEDI-551 y placebo experimentaron efectos adversos y la mayoría de los episodios fueron leves o moderados. La mayoría de los efectos adversos consistieron en náuseas, astenia, reacciones en relación con la infusión de la medicación, artralgias y dolor en las extremidades. Hubo dos reacciones adversas graves, taquicardia ventricular en un sujeto de MEDI-551 0,3 mg/kg y una trombosis de la vena subclavia en un sujeto con MEDI-551 1,0 mg/kg, que aunque se relacionaron con la medicación por la relación temporal, uno tenía antecedentes y otro tenía mutación del gen de la protrombina 20210A. Hubo una muerte por crisis renal esclerodermiforme en el grupo de dosis 3,0 mg/kg, sin relación con la medicación y atribuido a la enfermedad. Se observaron alteraciones ECG en dos pacientes, pero ambos

tenían antecedentes cardiacos y ECG anormal de base.

El efecto secundario más frecuente fueron las reacciones en relación con la infusión con una incidencia de 16,7 %, pero los pacientes que recibieron premedicación no tuvieron ninguna. No se observaron reacciones de hipersensibilidad tipo I como anafilaxia.

No hubo infecciones serias, probablemente influenciado el pequeño tamaño de la muestra y el corto periodo del estudio.

Siete pacientes con niveles normales al inicio de IgG, IgA y/o IgM tuvieron descenso tras el tratamiento, de al menos 6 meses de duración. Sin embargo no se debe atribuir sólo a esta medicación ya que se permitió que durante el tratamiento fueran tratados con otros inmunosupresores.

No se observaron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva ni de neutropenia tardía.

## Comentarios

El del TCMH en el tratamiento de los pacientes con ES es un tema recurrente y no resuelto. Las evidencias disponibles parecen demostrar que realmente es útil; la mortalidad asociada al procedimiento ha disminuido notablemente cuando se seleccionan adecuadamente los pacientes, como suele suceder siempre con este tipo de tratamientos agresivos, y, por otra parte, es inferior a la esperada en el curso de la enfermedad si nos limitamos a aplicar los tratamientos convencionales. Es indudable que los médicos aceptamos mejor la muerte de un paciente cuando esta se relaciona directamente con la enfermedad que cuando lo hace con un procedimiento terapéutico, también que la disponibilidad de centros dispuestos a trasplantar a este tipo de pacientes es limitada y, sobre todo, que es difícil saber que pacientes son los candidatos a este procedimiento. No obstante parece que tenemos que considerarlo muy seriamente mientras no dispongamos de tratamientos mejores que los actuales inmunodepresores en pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones viscerales graves.



## PET/TAC EN LA EVALUACIÓN DE LA AFECTACIÓN MIOCÁRDICA DE LA ESCLERODERMIA

Redureau E, Lairez O, Hitzel AJ, et al. Nucl Cardiol. 2016 Aug 26. PMID: 27565808

Estudiar la posible causa de disnea en el paciente con esclerodermia siempre es un reto para el clínico. Las posibilidades son múltiples y, además, en la mayoría de los casos, se combinan con diferentes porcentajes de contribución. La afectación miocárdica, por otra parte, es muy difícil de valorar. En los últimos años, la RMN y el PET/TAC se están convirtiendo en herramientas de primer orden a la hora de evaluar todo tipo de cardiopatías, pero muy especialmente todas las infiltrativas. El artículo comentado se refiere al caso clínico de un paciente joven diagnosticado de ES limitada y que desarrolla disnea. En el estudio practicado no se evidenciaba la posible causa: pruebas de laboratorio normales, incluyendo BNP, pruebas de función respiratoria, ecocardiografía poco significativa (solo una disfunción izquierda moderada). Se le practicó un RMN en la que se evidenció una fracción de eyección del VI del 45% junto a múltiples zonas intramiocárdicas que captaban gadolinio de forma tardía, que no seguían una distribución vascular que se valoraron secundarias a afectación miocárdica por la esclerodermia. Para descartar que se trataran de zonas de cicatriz, se realizó un PET/TAV en el que se apreció captación de 18F-FDG alrededor de las áreas que captaban gadolinio. El paciente se trató con ciclofosfamida oral, sin corticoides, además de espironolactona y diltiazem, con mejoría clínica y evolutiva del PET.

### Comentarios

Se trata de tan solo un caso clínico, pero creo que tiene interés. Con mucha frecuencia nos encontramos con pacientes que refieren disnea y no somos capaces de identificar la causa. La afectación miocárdica sabemos que es más prevalente de lo que podemos apreciar con los métodos habituales. Es cierto que la RMN precisa mucho tiempo y especialización y que el PET es una técnica cara, pero seguro que pueden aportar mucho a nuestros pacientes con ES.

## MÁS SOBRE EL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS.

N Del Papa, F Onida, E Zaccara, et al. Bone Marrow Transplantation (2016), 1–6.

El tratamiento de la ES, sobre todo de su variante difusa agresiva, deja mucho que desear. La ciclofosfamida (CF) se ha considerado el fármaco por excelencia para intentar su control. Pero los ensayos clínicos han insistido en dejar en evidencia que, a pesar del valor de las "p" las diferencias reales son de escasa relevancia clínica. Otros inmunodepresores, hasta la fecha, tampoco han demostrado ser la panacea. Desde hace años, el trasplante de MO se ha venido utilizando como alternativa a los tratamientos inmunodepresores clásicos. No obstante, y a pesar de que se han publicado resultados de algún ensayo clínico (EC) al respecto, sigue sin introducirse dentro de la práctica clínica, posiblemente porque los médicos que tratamos a pacientes con ES no acabamos de verlo como una alternativa real.

En el trabajo comentado, los autores evalúan, de forma retrospectiva, la eficacia del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TACMH) en 18 pacientes con variante difusa de la enfermedad, comparando con 36 enfermos, apareados por demográfica y clínicamente, que siguieron tratamiento convencional, en un único Centro en Milán. Todos los pacientes habían fracasado con algún inmunodepresor clásico y dosis bajas de prednisona. Los criterios de inclusión fueron: índice de Rodnan  $\geq 14$ , un índice de actividad según el Grupo Europeo de Esclerodermia  $\geq 3$  y una duración de la enfermedad  $< 4$  años, criterios similares a los del EC ASTIS (Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma Trial). Fueron criterios de exclusión: HAP, DLCO  $< 50\%$ , crisis renal o fracción de eyección  $< 45\%$ . El grupo control lo formaron algunos pacientes atendidos previamente a la utilización del trasplante como alternativa y otros que rechazaron el trasplante y reunían los mismos criterios de inclusión y exclusión

que los pacientes trasplantados, habiendo sido tratados con diferentes inmunodepresores y fueron agrupados en dos grupos: los que habían recibido CF (1000 mg i.v. mensuales durante 6 meses;  $n = 25 - 2$  pacientes recibieron dos pulsos adicionales a los 9 y 12 meses) además de dosis bajas de prednisona, y los que habían recibido otros tratamientos (metotrexato o azatioprina;  $N = 11$ ), todos ellos en asociación a dosis bajas de prednisona o pulsos de 6-metil prednisolona, seguidos de dosis bajas de azatioprina. En ambos grupos se hizo un seguimiento de 5 años. El trasplante se realizó mediante técnica estándar que los autores describen. Los puntos de interés que se analizaron fueron: supervivencia, mortalidad asociada al trasplante (100 días), la evolución del índice de Rodnan, de la DLCO y de la actividad de la enfermedad.

En el grupo trasplantado hubo una muerte relacionada con el proceso (5,6%) y otro éxitus en el seguimiento posterior relacionado con la ES. La mortalidad en el grupo control, al final del seguimiento fue 61% (56% el grupo de CF). Se apreció una notable mejoría, en el grupo trasplantado, en lo referente a la afectación cutánea (en este caso se apreció la mejoría esperable por la evolución de la enfermedad en el grupo control, pero una mejoría más rápida en el grupo trasplantado) y actividad de la enfermedad; la probabilidad de un descenso de la DLCO fue menor en el grupo trasplantado.

Los autores, después de discutir las limitaciones del estudio, concluyen en la bondad del procedimiento en pacientes con formas difusas rápidamente progresivas de la enfermedad.

### Comentarios

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

# SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO



José Luis Rodríguez García

Servicio de Medicina Interna.  
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

## RECOMENDACIONES DE LA EULAR SOBRE CUESTIONES RELACIONADAS CON LA SALUD DE LA MUJER Y LA PLANIFICACIÓN FAMILIAR EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jul 25. pii: annrheumdis-2016-209770. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770. [Epub ahead of print]

Se desarrollan una serie de recomendaciones sobre cuestiones relacionadas con la salud de la mujer y la planificación familiar en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y/o síndrome antifosfolípido (SAF), en un consenso de experto basado en una revisión sistemática de la evidencia disponible. A continuación se realiza un resumen de estas recomendaciones:

1. Consejos preconcepcional y estratificación del riesgo. Factores de riesgo en LES: actividad (nefritis activa o historia previa) y anticuerpos antifosfolípido (AAF) o SAF. Monitorizar la presión arterial (PA), usar mediación segura para el control de la enfermedad y limitar la exposición a los esteroides. Factores de riesgo en SAF (primario o asociado a LES): perfil serológico de alto riesgo (AL, triple positividad o títulos moderados-altos), LES, antecedentes de trombosis y complicaciones en gestaciones previas. Control de PA; tratamiento antiagregante o anticoagulante según esté indicado.
2. Medidas contraceptivas. LES: Consejos sobre anticoncepción oral, implantes subcutáneos y dispositivos intrauterinos basado en actividad y riesgo trombótico (estatus serológico de AAF de modo particular). El DIU puede ofrecerse a todas las pacientes

con LES y/o SAF que no presentan contraindicación ginecológica. LES estable o en remisión y AAF negativos: Se puede considerar la contracepción hormonal. Si los AAF son positivos (con o sin SAF) la contracepción hormonal (con progesterona solo) debe valorarse cuidadosamente frente al riesgo de trombosis.

3. Factores de riesgo de fertilidad reducida. En mujeres con LES con deseo genésico considerar edad y uso previo de alquilantes por riesgo de disfunción ovárica.
4. Preservación de la fertilidad: Especialmente con análogos de GnRH, debe considerarse en todas las mujeres lúpicas con menstruación edad fértil que van a recibir alquilantes.
5. Técnicas de reproducción asistida como inducción de la ovulación o fertilización in vitro son seguras en LES estable o en remisión. Los pacientes con AAF o SAF deberían recibir anticoagulación (a la misma dosis recomendada durante el embarazo) y/o AAS a bajas dosis.
6. Biomarcadores de enfermedad lúpica materna activa durante la gestación incluyen la monitorización de la función renal y marcadores serológicos como los títulos de C3 y C4 séricos y los de anti-DNAs, que permiten la monitorización de los brotes de actividad del LES y los acontecimientos obstétricos adversos.
7. Monitorización del embarazo. La mujeres con LES y/o SAF requieren una vigilancia especial con ultrasonografía Doppler, particularmente en el tercer trimestre como cribado de insuficiencia placentaria y fetos pequeños para la edad de gestación. Se recomienda ecocardiografía fetal cuando se sospecha alteración del ritmo cardíaco o miocarditis, especialmente en pacientes con positividad anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB.
8. Medicación para la prevención y manejo de los brotes de LES

durante el embarazo. Hidroxicloroquina, glucocorticoides orales, azatioprina, ciclosporina A y tacrolimus pueden indicarse para prevenir o manejar los brotes de LES durante el embarazo. Los brotes moderados-graves pueden ser manejados con medidas adicionales como glucocorticoides intravenosos en pulsos, IGIV y plasmaféresis. Micofenolato, ciclofosfamida, leflunomida y metotrexate están contraindicados.

9. Tratamiento suplementario durante el embarazo. La hidroxicloroquina se recomienda previo a la concepción y a lo largo del embarazo en pacientes con LES. Las pacientes lúpicas en riesgo de preeclampsia (en particular con nefritis lúpica o positividad de los AAF) deberían recibir aspirina a dosis bajas (LDA). En mujeres con SAF primario o asociado a LES la combinación de LDA y heparina está recomendada para reducir el riesgo de acontecimientos adversos durante la gestación. Deben ofrecer suplementos de calcio, vitamina D y ácido fólico como en la población general. Debe considerarse monitorizar los niveles séricos de vitamina D una vez confirmada la gestación.
10. Menopausia y terapia hormonal sustitutiva (THS). La THS puede indicarse en las manifestaciones vasomotoras graves asociadas a la menopausia en pacientes con LES estable/en remisión y negatividad de AAF. Si estos son positivos, el beneficio de la THS debe balancearse frente al riesgo de trombosis y de enfermedad cardiovascular.
11. Cribado de neoplasia. Las mujeres con LES y/o SAF deben seguir las medidas de cribado de neoplasia de modo similar a la población general. Las mujeres con LES, especialmente las expuestas a inmunosupresores, tienen un riesgo más elevado de lesiones cervicales premalignas y por tanto requieren vigilancia.

12. Vacunación frente al VPH. Debe considerarse en mujeres con LES y/o SAF estable/en remisión.

## BENEFICIO DE HIDROXICLOROQUINA EN EL EMBARAZO EN PACIENTES CON ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO

Sciascia S, Hunt BJ, Talavera-García E, et al. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:273.e1-8.

Es un estudio observacional retrospectivo que trata de valorar la evolución del embarazo en mujeres con síndrome antifosfolípido (SAF) que recibieron hidroxycloquina (HCQ) asociada al tratamiento convencional durante el embarazo. Se analizaron 170 embarazos en 96 mujeres con SAF: Grupo A, 51 gestaciones que ocurrieron en 31 mujeres habían recibido HCQ durante al menos 6 meses antes del embarazo y continuado lo largo del mismo (edad media 32 años, 64 % con LES, morbilidad obstétrica previa 7 %); grupo B (control), 119 gestaciones en 65 mujeres que no recibieron HCQ (35 años, 7,7 % con LES, morbilidad obstétrica 22 %).

El tratamiento con HCQ se asoció con una mayor tasa de nacidos vivos (67 % vs. 57 %,  $p < 0,05$ ) y una menor prevalencia de AAF relacionados con la morbilidad gestacional (47 % en grupo A vs. 63 % B;  $p < 0,004$ ). La asociación de HCQ con una menor tasa de complicaciones durante el embarazo se confirmó en el análisis multivariante (odds ratio, 2,2; 95 % IC, 1,2-136;  $p = 0,04$ ). Las pérdidas fetales (> 10 semanas) (2 % vs. 11 %;  $p < 0,05$ ) y las complicaciones placentarias (2 % vs. 1 %;  $p < 0,05$ ) fueron menos frecuente en el grupo A. La duración del embarazo fue mayor en el grupo A (27,6 [6-40] vs. 21,5 [6-40] semanas,  $p < 0,03$ ). Hubo una tasa superior de partos vaginales espontáneos en el grupo HCQ (37,3 % vs. 14,3 %;  $P < 0,01$ ).

Sus autores concluyen que a pesar de la heterogeneidad de los grupos comparados, la diferente prevalencia de LES y la historia gestacional

previa, los resultados sostienen el concepto de que las mujeres con AAF se pueden beneficiar del tratamiento con HCQ durante la gestación.

La prevención de complicaciones obstétricas en gestantes con SAF o con AAF mediante el uso de aspirina en dosis bajas y/o heparina de bajo peso molecular ha llevado un 70 % de embarazos a término con recién nacidos viables. El grupo que firma este trabajo encontró un beneficio adicional del uso de bajas dosis de prednisona en el primer trimestre del embarazo.

### Comentarios

Las recomendaciones de la EULAR (The European League Against Rheumatism) para el manejo del LES consideran eficaz y seguro el uso de HCQ durante el embarazo. La HCQ tiene efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios y antiagregantes. En modelos animales se ha observado que los eventos obstétricos adversos relacionados con los AAF pueden tener su origen en procesos inflamatorios, incluidos la producción de citoquinas, el depósito de complemento y la activación de la inmunidad celular. En este sentido, se ha observado que la HCQ revierte la inhibición de la secreción de la IL-6 en el trofoblasto y la inhibición de la migración celular inducidos por los AAF. Finalmente, los autores del presente trabajo tratarán de confirmar estos resultados mediante un estudio prospectivo aleatorizado y controlado con placebo, Hydroxychloroquine vs placebo during Pregnancy in women with antiPhospholipid Antibodies, estudio HYPATIA.

## ANTICUERPOS FRENTE AL DOMINIO 1 DE LA BETA-2 GLICOPROTEÍNA I MEDIANTE QUIMOLUMINISCENCIA Y RIESGO DE TROMBOSIS

Mahler M, Albesa R, Zohoury N, et al. *Lupus*. 2016 Jul;25(8):911-6. doi: 10.1177/0961203316640366.

Se acepta que los anticuerpos frente al dominio 1 de la beta-2 glicoproteína I ( $\beta 2\text{GPI-D1}$ ) son marcadores de

trombosis en pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF). Este estudio transversal analiza la utilidad clínica de un nuevo ensayo de quimioluminiscencia para la detección de estos anticuerpos. Para tal fin se recogió suero de 106 pacientes con SAF primario o secundario, 72 de ellos con antecedentes de trombosis y se compararon con 272 controles, y se estudiaron mediante quimioluminiscencia los anticuerpos IgG frente al dominio 1 (anti- $\beta 2\text{GPI-D1}$  IgG, QUANTA Flash) vs. los anticuerpos frente al antígeno completo (anti- $\beta 2\text{GPI}$  IgG) mediante dos ensayos comerciales (QUANTA Lite and QUANTA Flash  $\beta 2\text{GPI}$  IgG).

Los títulos de IgG anti- $\beta 2\text{GPI-D1}$  IgG fueron significativamente superiores en pacientes con trombosis ( $p = 0,0032$ ) frente a los que carecían de dicho antecedente. En el punto de corte de 20 U (especificidad del 99,5 %), se observó positividad de  $\beta 2\text{GPI-D1}$  IgG en un 34,9% de pacientes con trombosis frente a un 11,8% sin antecedente de eventos vasculares (odds ratio, OR = 4,0). Cuando se optimizó el punto de corte para su correlación con trombosis, la positividad fue de un 21% en pacientes con trombosis frente al 2,9% sin este antecedente (OR = 8,7). Los ORs fueron significativamente inferiores para los anticuerpos frente al antígeno completo  $\beta 2\text{GPI}$ , tanto mediante quimioluminiscencia (corte recomendado 20 U = OR 2,3; punto de corte óptimo 164 U, OR 4,1) como por ELISA (20 U, OR 3,7; y 7,6 U, OR 3,7).

### Comentarios

Estos hallazgos sugieren que los anti- $\beta 2\text{GPI-D1}$  IgG están presentes más frecuentemente y a títulos más altos en pacientes con SAF que han presentado complicaciones trombóticas frente a aquellos que no las ha presentado. En este sentido, su determinación mediante quimioluminiscencia parece ser superior al estudio de anticuerpos frente a la molécula  $\beta 2\text{GPI}$  completa en la valoración del riesgo trombótico de pacientes con SAF.

La quimioluminiscencia se basa en el principio de emisión de energía luminosa a través de una reacción química enzima-sustrato. En el laborato-

rio clínico, este tipo de inmunoensayo supone un método de lectura con mayor sensibilidad que el ELISA. En el mismo sentido debe reseñarse otro reciente artículo: Oku K, et al *Thromb Res.* 2016 Aug 17;146:1-6. doi: 10.1016/j.thromres.2016.08.018. En este trabajo se analiza una serie amplia de anticuerpos, incluidos o no dentro de los criterios de clasificación del síndrome, en una cohorte de

211 pacientes mediante inmunoensayo por quimioluminiscencia (BIOFLASH®/ACL AcuStar®) y con test ELISA convencionales, concluyendo que estos ensayos permiten la evaluación simultánea de muchos tipos de AAF, con claras ventajas respecto a su rapidez y sencillez frente los test múltiples realizado mediante ELISA, con mayor rendimiento diagnóstico. Finalmente, la inclusión de nuevos instrumentos

(quimioluminiscencia, cromatografía de capa fina) para la determinación de anticuerpos, tanto clásicos como los no incluidos en los criterios de Sydney, podrían permitir aumentar el rendimiento de los pacientes con SAF y reclasificar a aquellos con síndrome seronegativo (Misasi R, et al. *J Immunol Res.* 2015;2015:858542. doi: 10.1155/2015/858542. Epub 2015 Mar 19).

# VASCULITIS



José Luis Callejas Rubio  
Manuela Moreno Higuera

Unidad de Enfermedades Autoinmunes  
Sistémicas. Hospital San Cecilio. Granada

## TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO ESTÁNDAR vs. EXTENDIDO CON AZATIOPRINA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA FRENTE A PROTEINASA-3 QUE MANTIENEN LA POSITIVIDAD TRAS LA INDUCCIÓN DE LA REMISIÓN

Sanders HYPERLINK "[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sanders%20JS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=27242368](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sanders%20JS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27242368)" JS, de Joode AA, De Sevaux RG, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 May 30. pii: gfw211. [Epub ahead of print]. PMID: 27242368.

Ensayo clínico, multicéntrico, de 131 pacientes con un diagnóstico reciente de vasculitis asociada a ANCA con positividad frente a la proteinasa 3 (PR3), que recibieron tratamiento de inducción con ciclofosfamida oral y corticoides, y que fueron asignados aleatoriamente 1:1 a continuar con terapia estándar o extendida con azatioprina (AZA) cuando los C-ANCA se mantenían positivos (IFI  $\geq$ 1:40)

tras 3 meses de remisión estable (RE). El tratamiento estándar consistió en AZA a dosis de 1,5-2 mg/kg/día hasta 1 año después del diagnóstico, continuando con un descenso de 25 mg/3 meses (duración total 24-30 meses); y el extendido, AZA a la misma dosis hasta 4 años después del diagnóstico, con el mismo descenso posterior. Los pacientes C-ANCA negativos tras el tratamiento de inducción recibieron la terapia estándar. Los autores evalúan la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento extendido en reducir la incidencia de recaídas en estos pacientes. El objetivo primario fue la supervivencia sin recaída durante los 4 años tras el diagnóstico.

Del total de pacientes, en el momento de la RE, el 66 % (86) eran C-ANCA negativos y el 34 % (45) positivos. De éstos, 24 recibieron el tratamiento estándar y 21 el extendido. La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados de poliangeítis microscópica. El tiempo medio hasta la RE fue de 4,6 meses, similar entre los tres grupos.

— Entre los pacientes con PR3 positivos en el momento de la RE, no

hubo diferencias significativas (RR 0,65; IC 95 %: 0,24-1,75; p=0,40) para la supervivencia libre de recaída: 11/24 (46 %) pacientes con AZA estándar y 5/21 (24 %) de AZA extendida presentaron una recaída dentro de los 4 años tras el diagnóstico.

- No hubo diferencias significativas (p=0,94) en la supervivencia libre de recaída entre los pacientes que recibieron AZA estándar (n=106) vs. extendida (n=21): 88 y 51% a los 2 y 4 años del diagnóstico, vs. 78 y 72%, respectivamente. La gravedad de las recaídas, medido por BVAS, PCR y la participación de órganos, no fue diferente entre los dos grupos.
- De los pacientes C-ANCA negativos, 33/82 (40 %) presentaron una recaída dentro de los 4 años tras el diagnóstico, con una supervivencia libre de recaída a los 2 y 4 años del 80 y 60 %, respectivamente. El riesgo y la gravedad de las recaídas, tampoco difirieron de forma significativa.
- No hubo diferencias significativas (p=0,62) en la tasa de recaídas entre los pacientes C-ANCA positi-

vos (n=45) frente a los negativos (n=82) en el momento de la RE.

– El número de eventos adversos no fue significativamente diferente entre los tres grupos.

Los autores concluyen que el tratamiento con AZA extendida tiene un efecto limitado sobre la prevención de recaídas en estos pacientes y que la positividad de C-ANCA en la RE tampoco se asoció con una mayor tasa de recaída, recomendando, pues, el tratamiento con AZA estándar.

### Comentarios

Tras el exhaustivo análisis realizado por los autores, no se observan menores tasas de recaídas entre los pacientes con AZA extendida, al menos con significación estadística, y tras un periodo considerable de tiempo desde el diagnóstico. Con este trabajo no se ha podido confirmar los datos de estudios previos, que mostraban que los pacientes PR3 positivos son más propensos a la recaída a largo plazo en comparación con los pacientes con positividad frente a la mieloperoxidasa. Probablemente, sean necesarios nuevos estudios prospectivos, con un mayor número de muestra y un mayor periodo de seguimiento, para conseguir significación estadística. Además, habrá que evaluar el beneficio del tratamiento con AZA extendido, frente a otros agentes inmunosupresores, como por ejemplo, rituximab o micofenolato.

### TOCILIZUMAB PARA LA INDUCCIÓN Y EL MANTENIMIENTO DE LA REMISIÓN EN ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

Villiger PM, Adler S, Kuchen S, et al. *Lancet*. 2016;387(10031):1921-7.

Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la IL-6. Se ha asociado con una rápida inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con arteritis de células gigantes (ACG). Se trata del primer ensayo clínico, en fase 2, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que pretende evaluar la eficacia

y seguridad de TCZ en pacientes  $\geq 50$  años con ACG de reciente diagnóstico o recurrente, según los criterios del American College of Rheumatology de 1990. Estos pacientes fueron asignados 2:1 para recibir TCZ 8 mg/kg (n=20) o placebo (n=10) por vía intravenosa, respectivamente, con 13 infusiones/4 semanas hasta la semana 52. Ambos grupos recibieron prednisolona oral (1 mg/kg/día con descenso gradual hasta 0 mg según protocolo). El 80 % pacientes del grupo TCZ y el 70 % del grupo placebo eran de diagnóstico reciente.

– El objetivo primario fue la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión completa (ausencia de semiología clínica, VSG y PCR normales) a una dosis de prednisolona de 0,1 mg/kg/día en la semana 12. El 85 % del grupo TCZ y el 40 % del placebo, alcanzaron dicha remisión (diferencia riesgo 45 %; IC 95 %: 11-79; p=0,03). - La supervivencia libre de recaída fue del 85 % y del 20 %, respectivamente, a la semana 52 (diferencia riesgo 65 %; IC 95 %: 3694; p=0,001), lo que resulta en un aumento de 25 semanas (IC 95 %: 11-39; p=0,0005) para el grupo TCZ.

– El 80 % del grupo TCZ disminuyó la prednisolona a 0 mg/día al finalizar el ensayo, frente al 20 % del placebo (diferencia riesgo 60 %, IC 95 %: 30-90; p=0,004). El tiempo de seguimiento para suspender los corticoides fue de 38 semanas para el grupo TCZ (IC 95 %: 35-42) frente 50 semanas (46-54) del placebo, lo que lleva a una diferencia de 12 semanas en favor de TCZ (IC 95 %: 7-17; p < 0,0001). La dosis acumulativa de prednisolona fue 43 mg/kg en el primer grupo frente a 110 mg/kg del segundo (p=0,0005) después de 52 semanas.

– El 35 % pacientes del grupo TCZ y el 50 % del grupo placebo presentaron eventos adversos graves: gastrointestinales y citopenias, frente a cardiovasculares y metabólicas, respectivamente.

– El tiempo medio de la primera recaída tras la inducción de la remisión fue de 11 semanas para el grupo TCZ (1 sólo paciente) frente

a 12 (110,1-17,1) en el placebo (5 pacientes) con una p=0,77; y una dosis de prednisolona de 0,11 mg/kg/día frente a 0,10 (0,09-0,17), respectivamente (p=0,77).

– La VSG y la PCR en la primera recaída fueron de 2 mm/h y 3 mg/L para el grupo TCZ y 20 (10-20) mm/h y 16 (11-25) mg/L para el grupo placebo, sin significación estadística.

Los autores concluyen que TCZ es eficaz en la inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con ACG, si bien se precisa de un estudio de fase 3 para confirmar estos resultados

### Comentarios

Los hallazgos de este primer ensayo clínico son alentadores, a pesar del bajo tamaño muestral, no sólo por los resultados del objetivo primario, sino por la posibilidad de reducir corticoides, y por tanto, sus efectos secundarios. No obstante, sería interesante estudiar de forma más detallada si la enfermedad remite o es necesario un tratamiento prolongado con TCZ más allá del año, el papel de la PCR/VSG en la valoración de las recaídas o el ajuste de la dosis de TCZ en función de la inflamación inicial y la respuesta posterior.

### LOS 15 MANDAMIENTOS DE LA LEY DEL EULAR PARA EL MANEJO DE LAS VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA

Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(9):1583-94.

La *European League Against Rheumatism* (EULAR) a través de un task force que incluyó 21 miembros y mediante un método Delphi establece 15 recomendaciones en el manejo de las vasculitis asociadas a ANCA (VAA), incluyendo la granulomatosis con poliangeítis (GPA), la poliangeítis microscópica (PAM) y la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GPEA).

1. Se recomienda que los pacientes con VAA sean manejados por o en colaboración con centros

- de expertos. Nivel de evidencia (NE):3, grado de recomendación (GR):C.
2. Dado que una biopsia positiva orienta fuertemente al diagnóstico de vasculitis, se recomienda la realización de biopsias para ayudar a establecer el diagnóstico de un nuevo caso o de una recaída en casos de formas recidivantes de la vasculitis. NE:3, GR:C.
  3. Para la inducción de la remisión de una nueva VAA que amenace la función de un órgano o la vida del paciente se recomienda el tratamiento combinado de glucocorticoides (GC) y ciclofosfamida (CF) o rituximab (RTX). NE:1 para GPA/PAM, 3 para GEPA, GR:A para GPA/PAM y C para GEPA.
  4. Para inducir la remisión de una VAA que no afecte la función de un órgano se recomienda la combinación de glucocorticoides (GC) y metotrexato (MTX) o micofenolato de mofetilo (MMF). NE:1B y GR:B para MTX y C para MMF.
  5. Para una recidiva que amenace con la función de un órgano o la vida, se recomienda el tratamiento como si fuese una nueva vasculitis con la combinación de GC y CF o RTX. NE:1 para GPA/PAM, 3 para GEPA y CF, 4 para GEPA y RTX.
  6. Debería considerarse la utilización de plasmaféresis en pacientes con una creatinina superior a 5,7 mg/dL en el contexto de una nueva vasculitis o de una recidiva, y en caso de una hemorragia alveolar difusa grave. NE y GR:1B, B para la insuficiencia renal y 3C para la hemorragia alveolar.
  7. Para mantener la remisión se recomienda una combinación de GC a dosis bajas con azatioprina (AZA), RTX, MTX o MMF (en este orden). NE:1B para GPA/PAM y 3 para GEPA con AZA. GR: A para GPA/PAM y C para GEPA con AZA.
  8. La duración de tratamiento de mantenimiento se recomienda sea al menos de 24 meses de alcanzar la remisión sostenida con la inducción. NE: 4, GR:D.
  9. Para pacientes con formas refractarias al tratamiento de inducción, se recomienda el cambio desde CF a RTX o desde RTX a CF. Estos pacientes deberían ser seguidos de forma estrecha o ser referidos a centros con experiencia para su evaluación y potencial inclusión en ensayos clínicos. NE:3, GR: C.
  10. Se recomienda que los cambios del tratamiento se fundamenten en aspectos clínicos estructurados más que en los ANCA. NE:4, GR:D.
  11. Se recomienda el estudio de una hematuria persistente inexplicada en pacientes con exposición previa a CF. NE:2B, GR:C.
  12. Dado que el tratamiento con RTX se asocia con la aparición de hipogammaglobulinemia, se recomienda medir los niveles séricos de Igs antes de cada ciclo y en pacientes con infecciones recurrentes. NE: 3, GR: C.
  13. Se recomienda periódicamente estudiar el riesgo cardiovascular. NE:2B, GR:B.
  14. Se recomienda que a los pacientes con VAA se les informe claramente de la naturaleza de su enfermedad, las opciones terapéuticas, los efectos adversos del tratamiento, y el pronóstico a corto y largo plazo. NE:3, GR C.
  15. Tras la fase de inducción para la remisión, se aconseja evaluar la extensión y el impacto de las comorbilidades asociadas con su diagnóstico. NE:4, GR: D.

### Comentarios

Estos 15 mandamientos de la Ley de la EULAR permiten realizar un manejo protocolizado de las VAA.

### BIOPSIA RENAL EN VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA: SÍ, SIEMPRE, SALVO CONTRAINDICACIÓN

Díaz-Crespo F, Vilacorta J, Acevedo M, et al. Human Pathology 2016; 52:119-27.

Basándose en que la clasificación histopatológica de las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) ha demostrado tener valor pronóstico en pequeñas series de pacientes con glomerulo-

nefritis (GNF) extracapilar pauciinmune, los autores se proponen valorar este sistema de clasificación en una cohorte de pacientes con vasculitis renal de 3 centros de España y su capacidad para predecir el pronóstico renal.

Revisaron un total de 151 biopsias de pacientes con GNF extracapilar pauciinmune atendiendo a criterios histológicos y de inmunofluorescencia. La supervivencia renal fue definida como la necesidad de la realización de diálisis a largo plazo o de trasplante renal. El tiempo de supervivencia para cada paciente fue calculado desde la evaluación basal hasta el último seguimiento o los criterios de supervivencia renal. De los 151 pacientes, 60 (39,7 %) se clasificaron como poliangeítis microscópica atendiendo a los criterios de la Conferencia de Consenso de Chapel-Hill, 10 (6,6 %) como granulomatosis con poliangeítis y 81 (53,6 %) como vasculitis limitada al riñón. La afectación extrarrenal estuvo presente en 68 pacientes (45 %) con una BVAS de 15,5+/-4,4. Todos los pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor que consistió en 130 casos (86 %) de esteroides y ciclofosfamida y en resto esteroides más rituximab o micofenolato. Se clasificaron como: 41 % crescéticas, 24 % mixtas, 21 % focales y 14 % esclerosantes. La supervivencia renal a los 5 años fue del 83,2 % para las focales, 81,2 % para las mixtas, 60,5 % para las crescéticas y 50,7 % para las esclerosantes con una diferencia estadísticamente significativa. En el grupo de pacientes con GNF crescética, los pacientes con <75 % de glomérulos afectados tuvieron significativamente mejor supervivencia al año y a los 5 años que aquéllos con >75 % (77,9 y 70,6 % vs. 51,3 y 45,6 % respectivamente; p <0,02). Cuando se ajustó por la función renal, el porcentaje de proliferación extracapilar y glomeruloesclerosis fueron igualmente predictores de la supervivencia renal (HR 1,03; IC 95 %, 1,01-1,05; p=0,001 y HR 1,03; IC 95 % 1,01-1,05; p=0,002, respectivamente).

Los autores concluyen que los pacientes con GNF pauciinmune crescéticas presentan diferentes pronósticos dependiendo del porcentaje de

glomérulos afectados. Los hallazgos validan la utilidad pronóstica de la clasificación histológica y sugieren una subdivisión categórica entre más y menos del 75 % de glomérulos afectos.

### Comentarios

Las manifestaciones neurológicas aparecen en >50% de los pacientes con AT durante el curso de la enfermedad. El ictus/AIT puede ser una forma de presentación menos típica y ocasionar un retraso en el diagnóstico y tratamiento. Además, las diferencias étnicas y geográficas de la enfermedad, complican el co-

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

### Comentarios

Aunque el artículo es "durillo" de leer para un "clínico", creemos que los re-

sultados son muy interesantes desde un punto de vista práctico, haciendo hincapié en la necesidad de realizar una biopsia renal en todos los pacientes, salvo contraindicación. No sólo para establecer un pronóstico inicial, sino también para seleccionar a un grupo de pacientes, principalmente aquéllos con formas crescéticas y con más del 75 % de glomérulos afectos, en los que el tratamiento de inducción probablemente debiera ser más intensivo, con combinación de inmunosupresores, con el objetivo de evitar la evolución a insuficiencia renal terminal con diálisis y trasplante.

# OFTALMOLOGÍA



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

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

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

## <sup>1</sup>ENFERMEDAD OFTALMOLÓGICA RELACIONADA CON IgG 4

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

La enfermedad relacionada con IgG 4 es una entidad recientemente descrita, que con relativa frecuencia aparece en una localización oftálmica, no sólo en la órbita, sino también en otras estructuras del globo ocular. El examen clínico-radiológico nos puede dar un alto nivel de sospecha, pero el diagnóstico se alcanza mediante la tinción inmunohistoquímica para IgG4 en el contexto de algunos hallazgos histopatológicos característicos. Recientemente se han descrito los criterios diagnósticos para la enfermedad oftalmológica relacionada con IgG4, que presentan algunas diferencias con los criterios para esta enfermedad en otras localizaciones. Los títulos de IgG4 en suero no son sensibles ni específicos para el diagnóstico. Aunque la mayoría de

casos responde bien al tratamiento con glucocorticoides, la refractariedad al tratamiento y las recaídas son frecuentes, por lo que en estos pacientes se hace necesario el uso de tratamiento inmunosupresor.

### Comentarios

La enfermedad relacionada con IgG 4 es una entidad de diagnóstico relativamente reciente, que se define como una enfermedad localizada o sistémica, formadora de masas y fibroinflamatoria, que histológicamente se caracteriza por fibrosis estoriforme, flebitis obliterativa y un infiltrado linfoplasmocítico que es rico en células plasmáticas productoras de IgG4; puede estar asociado con títulos de IgG4 elevados en el suero. El diagnóstico no siempre es sencillo; precisa aunar una serie de características clínicas, histopatológicas y hallazgos de laboratorio, sin que ningún dato sea patognomónico.

La enfermedad oftálmica relacionada con IgG 4 no es infrecuente, y puede afectar a cualquier estructu-

ra anatómica del globo ocular y su alrededor. Diferentes lesiones que previamente fueron diagnosticadas de inflamación orbitaria idiopática han sido ahora reclasificadas como enfermedad relacionada con IgG4. La verdadera incidencia de esta patología continúa siendo desconocida. Algunos investigadores estiman que podría afectar a 0,28-1,08 personas cada millón de habitantes. El subtipo oftálmico de la enfermedad suele afectar a pacientes de 50-60 años, una edad discretamente inferior que la de los pacientes con afectación sistémica; también se han encontrado casos raros de afectación oftálmica en niños. Algunos autores han encontrado una predominancia en el sexo masculino, pero la mayoría describen una distribución uniforme entre sexos. La patogenia de la enfermedad aún no está clara; podría existir cierta predisposición genética de los alelos HLA-DRB1\*0405 y DQB1\*0401, o polimorfismos de genes inmunorrelacionados con los linfocitos T ci-

totóxicos, y también podrían estar implicados autoanticuerpos y citocinas derivadas de las células T.

Los hallazgos clínicos no son específicos. La mayoría de pacientes no presentan proptosis progresiva, y los dos ojos se afectan con frecuencia. También puede aparecer hinchazón, ptosis y quémosis, pero no suele haber dolor ni inflamación. La afectación de la AV y la restricción de los movimientos oculares es variable. La estructura ocular que se afecta con mayor frecuencia es la glándula lagrimal, pero también la vaina del nervio óptico, el nervio infraorbitario, el saco lagrimal, los músculos extraoculares, el tejido adiposo orbitario, los párpados, la conjuntiva, el seno cavernoso... Los hallazgos radiográficos no permiten diferenciarlo de un linfoma. La TAC suele demostrar una masa homogénea bien definida. En la RM la lesión es iso o hipointensa. Aunque no se produce destrucción ósea, sí se observa con frecuencia erosión y esclerosis de los huesos adyacentes. Las localizaciones sistémicas más frecuentes son las glándulas salivales mayores, el tiroides, ganglios linfáticos cervicales, el páncreas y el riñón.

Los títulos séricos de IgG4 están elevados en el 60-80% de los pacientes con enfermedad relacionada con IgG4. El valor límite se ha establecido en 135mg/ dl. No se ha encontrado una correlación entre los títulos séricos de IgG4 y la severidad, progresión o recurrencia de la enfermedad. Además, hay que tener en cuenta que la IgG4 también puede aparecer elevada en la enfermedad de Castleman o la granulomatosis de Wegener.

Respecto a los criterios diagnósticos de la enfermedad oftalmológica, fueron establecidos en 2015 por un grupo de estudio japonés, y se resumen en la Tabla 1.

El diagnóstico diferencial habría que realizarlo con neoplasias y patologías inflamatorias, como el síndrome de Sjögren, granulomatosis con poliangeítis (previamente conocida como granulomatosis de Wegener), la inflamación orbitaria idiopática y la hiperplasia linfoide benigna.

Respecto al tratamiento, suele haber una respuesta buena a los glucocorticoides en la mayoría de pacientes, aunque la enfermedad puede progresar a estadios crónicos. En algunos casos es necesario utilizar otros fármacos inmunosupresores como la ciclofosfamida, rituximab, micofenolato, metotrexato, ciclosporina o azatioprina.

Dada la posible asociación entre la enfermedad relacionada con IgG4 y el linfoma de células B, la vigilancia prolongada de estos pacientes es necesaria.

En conclusión, la enfermedad oftálmica relacionada con IgG4 es una entidad clínicopatológica compleja, en la que sería necesario realizar más estudios para conocer mejor su patogenia y sus posibilidades terapéuticas.

## ADALIMUMAB EN UVEÍTIS NO INFECCIOSAS

Jaffe GJ, Dick AD, Brézin AP, et al. N Engl J Med. 2016 Sep 8;375(10):932-43.

Trabajo que recoge los resultados del ensayo clínico VISUAL-1 que evaluaba (eficacia y seguridad) el uso de

adalimumab en pacientes con uveítis no infecciosas activas que afectaban al polo posterior (intermedias, posteriores y panuveítis) a pesar del tratamiento esteroideo. El estudio, doble-ciego y aleatorizado comparaba un régimen compuesto por adalimumab subcutáneo en dosis de 80 mg a día 1, 40 mg a día 7, y 40 mg cada 14 días frente a tratamiento con placebo, con una pauta definida y estricta de descenso esteroideo en ambos grupos de estudio. Se incluyeron 223 pacientes con uveítis no infecciosas, en los que el objetivo primario era evaluar el tiempo hasta fallo de tratamiento, definido como un índice compuesto por 4 variables (empeoramiento de la visión, aparición de nuevas lesiones retinocoroideas, aumento del grado de inflamación en cámara anterior y/o aumento del grado de inflamación en cavidad vítrea). Los pacientes que recibieron adalimumab demostraron un descenso significativo de la posibilidad de padecer un fallo de tratamiento (adalimumab redujo el riesgo de fallo en un 50 %, y aumentó en un 87 % el tiempo hasta fallo de tratamiento). Los resultados en cuanto a seguridad y en cuanto mejora en la calidad de vida fueron también satisfactorios.

### Comentarios

A pesar de los múltiples avances en el diagnóstico y manejo de los pacientes con uveítis no infecciosas, hay una gran escasez de tratamientos con indicación específica para su uso en esta enfermedad. De hecho sólo la ciclosporina-A, un fármaco bastante relegado en el algoritmo terapéutico

**Tabla 1. Criterios diagnósticos enfermedad oftalmológica IgG4.**

(1) Estudios de imagen que demuestran aumento de la glándula lagrimal, el nervio trigémino o la musculatura extraocular, así como masas, aumento o lesiones hipertróficas en diferentes tejidos oftálmicos.
(2) El examen histopatológico demuestra infiltración marcada de linfocitos y células plasmáticas y, a veces, fibrosis. Suele observarse un centro germinal. Se encuentran células plasmáticas IgG4 que cumplen los siguientes criterios: A: ratio de células IgG4+/ células plasmáticas IgG+ ≥ 40 % B: >50 células plasmáticas IgG4+ por campo de gran aumento (400x)
(3) IgG4 elevada en suero (>135 mg/ dl)
Definitivo: (1) + (2) + (3)
Probable: (1) + (2)
Posible: (1) + (3)



actual de esta patología, tenía indicación hasta la consecución de los resultados de este ensayo clínico, que ha permitido la aprobación de adalimumab por las autoridades sanitarias (EMA y FDA) en el tratamiento es-

pecífico de las uveítis no infecciosas del segmento posterior. A falta de la aprobación por parte de las autoridades de nuestro país, este trabajo supone sin duda la confirmación de los resultados que adalimumab ya había

demostrado en uso fuera de indicación, y un importante revulsivo para los médicos y pacientes implicados en esta difícil enfermedad, que van a disponer de nuevas herramientas y de amparo legal para su uso.

# EMBARAZO EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES



Mª Ángeles Aguirre Zamorano

Servicio de Reumatología. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

## ESTUDIO SOBRE LA EXPOSICIÓN A RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR Y EMBARAZO

Ray JG, Vermeulen, Bharatha A, et al. JAMA 2016;316:952-961.

No se conoce con exactitud la seguridad del uso de la resonancia magnética nuclear (RMN) durante el primer trimestre de gestación y de la RMN con gadolinio durante el embarazo.

Los autores estudian una base de datos de la provincia de Ontario (Canadá) para identificar todos los nacimientos de más de 20 semanas desde 2003 a 2015. Identifican aquellas mujeres a las que se realizó RMN durante el primer trimestre de gestación o RMN con gadolinio en cualquier momento del embarazo.

Se estudió en las mujeres expuestas a RMN durante el primer trimestre, el riesgo de muerte fetal o neonatal y cualquier anomalía congénita, neoplasia, pérdida de auditiva o visual desde el nacimiento hasta los 4 años de edad.

En las embarazadas expuestas a RMN con gadolinio, se estudió la aparición de conectivopatías, enfermedades cutáneas similares a la fibrosis nefrogénica y un amplio es-

pectro de alteraciones cutáneas infiltrativas, enfermedades reumáticas e inflamatorias.

Se produjeron 1 424 105 partos. La tasa de RMN durante el primer trimestre fue del 3,97 por 1000 embarazos. No hubo diferencias significativas en cuanto a muertes fetales, neonatales ni anomalías congénitas u otras alteraciones entre los hijos de mujeres no expuestas y las expuestas a RMN.

Sin embargo, cuando compararon la evolución del embarazo y los neonatos entre las mujeres expuestas a RMN con gadolinio (n = 397) versus las no expuestas (n = 1 418 451), se produjeron alteraciones cutáneas infiltrativas y otras alteraciones reumáticas o inflamatorias en 123 vs. 384 180 nacimientos (HR 1,36; 95 % CI, 1,09 a 1,69) con una diferencia de riesgo ajustado de 45,3 por 1000 personas-año (95 % CI, 11,3 a 86,8). En cuanto a las muertes fetales o neonatales, se produjeron en 7 expuestas a RMN con gadolinio frente a 9844 en las no expuestas (RR 3,70; 95 % CI, 1,55 a 8,85), con una diferencia de riesgo ajustado de 47,5 por 1000 embarazos (95 % CI, 9,7 a 138,2). No hubo diferencias significativas en la aparición de alteraciones similares a la fibrosis nefrogénica.

## Comentarios

Según este estudio la RMN durante el primer trimestre del embarazo, cuando sea necesaria hacerla, es segura y no causa anomalías fetales, sin embargo el uso del gadolinio como medio de contraste parece no ser tan seguro.

El uso de RMN con gadolinio, recientemente, se ha relacionado con un trastorno cutáneo grave con riesgo de muerte llamado fibrosis sistémica nefrogénica o dermatopatía fibrosante nefrogénica en pacientes con insuficiencia renal y de hecho, esto motivó que la FDA estableciera en 2010, precauciones y limitaciones al uso de estos medios de contraste en pacientes con fracaso renal agudo e IRC grave de alto riesgo.

En este estudio, el uso de la RMN con gadolinio se relaciona con un incremento de alteraciones reumatológicas, inflamatorias y cutáneas infiltrativas e incluso con mayor frecuencia de muerte neonatal.

Creo que este estudio debe alertarnos sobre el posible peligro de este medio de contraste durante la gestación y por lo tanto debemos limitar su uso solamente a aquellas circunstancias que realmente lo requieran.

## QUE ESPERAR CUANDO ESTAS ESPERANDO. ESTUDIO POBLACIONAL DE LA EVOLUCIÓN MATERNA Y FETAL EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSOS SISTÉMICO (LES) Y PRE-LES

Arkema EV, Palmstein K, Sjowall C, et al. *Arthritis Care & Research* 2016;68:988-994.

El objetivo de este estudio es evaluar la evolución materna y fetal asociada a Lupus Eritematoso Sistémico (LES) o LES subclínico, diagnosticado hasta 5 años posterior al postparto, comparado con la población general.

Se trata de un estudio de cohortes prospectivo que utiliza una cohorte sueca de pacientes con lupus y una muestra aleatorizada apareada de la población general. Incluyen mujeres de esta cohorte incluidas en

el Registro Médico de Nacimientos y escogen el primer embarazo. Estudiaron los primeros nacimientos desde 1987 hasta 2012 de 13598 mujeres (551 con LES, 65 con pre-LES hasta 2 años después, 133 mujeres con pre-LES entre 2-5 años después y 12847 mujeres sin LES.)

La edad materna fue similar entre los 4 grupos de mujeres aunque las pacientes con LES eran ligeramente más mayores (29 vs. 27 años).

La preeclampsia, hipotiroidismo, ictus e infecciones fueron más frecuentes entre las mujeres con LES. El 16 % de los embarazos en pacientes con LES cursaron con preeclampsia comparado con el 5 % de la población general. Entre las pacientes con pre-LES, se observó preeclampsia en el 26 % de aquellas con pre-LES diagnosticadas hasta 2 años postparto y en el 13 % de las pre-LES, 2 a 5 años postparto.

También la evolución del embarazo, como prematuridad, infección y mortalidad fue peor entre los nacidos de madres con LES y pre-LES.

Este estudio observa una peor evolución materna y fetal en los años que preceden al diagnóstico de LES, lo que podría estar motivado por actividad inmunológica en el periodo de LES subclínico.

### Comentarios

Es evidente que no tenemos la facultad de predecir el futuro pero todos los especialistas en enfermedades autoinmunes tenemos pacientes con sospecha de conectivopatía o conectivopatía indiferenciada a las que debemos realizar un seguimiento en el embarazo probablemente similar al que realizamos en las pacientes con LES para evitar complicaciones gestacionales y neonatales.

# 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.

## LA VASCULITIS CRIOGLOBULINÉMICA AL DIAGNÓSTICO PREDICE LA MORTALIDAD EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Retamozo S, Gheitasi H, Quartuccio L, et al. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1443-51.

En este estudio los autores se proponen evaluar la prevalencia y la trascendencia pronóstica de la vasculitis crioglobulinémica (VC) en el momento del diagnóstico de los pacientes con Sjögren primario (SSp). Para ello diseñan este estudio retrospectivo que incluyó a 515 pacientes con SSp

(de origen español e italiano, 93 % mujeres y una edad media de 52,9 años) y criterios clasificatorios de VC (crioglobulinas positivas y al menos dos de los siguientes: afectación de órgano compatible, alteración pruebas laboratorio y/o positividad a un cuestionario validado de VC). En todos ellos se determinó el índice ESSDAI, se determinaron inmunoglobulinas y proteinograma y se llevaron a cabo revisiones con un intervalo de entre 6-12 meses.

Los autores encontraron crioglobulinas positivas en 65 (12 %) pacientes, de los cuales sólo 21 (32 %) cumplían criterios de VC. Los pacientes

con criterios de VC presentaron una frecuencia más alta de crioglobulinemia tipo II (86 % vs. 43 %,  $p=0.04$ ), un nivel de criocrito mayor (6,58 % vs. 1,25 %  $p < 0.001$ ) y un índice ESSDAI significativamente más alto (35,3 vs. 16,2,  $p < 0.001$ ) en comparación con los pacientes con crioglobulinas positivas pero sin criterios de VC. Tras un tiempo de seguimiento medio de 110 meses, 45 (9 %) pacientes desarrollaron linfoma B y 33 (6 %) fallecieron. Por otra parte, en comparación con los pacientes sin crioglobulinas, tanto los pacientes con crioglobulinas con criterios de VC (hazard ratio = 7,47) como los que

no los cumplían (hazard ratio 2,56), presentaron un mayor riesgo para desarrollar linfoma B (sólo en el análisis univariante, no el multivariante). Sin embargo, comparados con los pacientes sin crioglobulinas, los pacientes con criterios de VC presentaron un mayor riesgo de muerte tanto en el modelo univariante (hazard ratio = 11,68) como en el multivariante (hazard ratio = 4,36).

### Comentarios

El SSp es una enfermedad autoinmune cuyas manifestaciones extraglandulares determinan de forma crucial el pronóstico. Por tanto, la identificación en el momento del diagnóstico de marcadores asociados a una peor evolución de la enfermedad podría permitir identificar a aquellos pacientes susceptibles de beneficiarse de un seguimiento más exhaustivo y un tratamiento precoz. Se sabe que ciertas manifestaciones de las VC se asocian, por separado, a un peor pronóstico en los pacientes con SSp, tales como la presencia de púrpura o gammapatía monoclonal, niveles bajos de C4 y la positividad de las crioglobulinas. En el caso de estas últimas, dicho peor pronóstico podría estar en relación con que las crioglobulinas suelen estar asociadas a: manifestaciones sistémicas graves del SSp, otros marcadores pronósticos desfavorables (hipocomplementemia, banda monoclonal) y un mayor riesgo de desarrollar linfoma B. En este estudio se investiga por primera vez la influencia pronóstica de un síndrome completo (VC) al diagnóstico, encontrándose que éste se presentaba con una frecuencia nada despreciable (35 %) y se asociaba de forma independiente con mayor actividad de la enfermedad (valorada mediante ESSDAI) y mortalidad. Por ello, los autores concluyen recomendando que a todos los pacientes con SSp les deben ser determinadas las crioglobulinas (además del factor reumatoide, fracciones C3 y C4 del complemento y proteinograma), calculado el índice ESSDAI y además valorar si el paciente cumple criterios de VC, en cuyo caso deberá hacerse un seguimiento más estrecho.

### LA FATIGA EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN SE RELACIONA CON EL MECANISMO ANTIINFLAMATORIO QUE COMPENSA LA RESPUESTA INFLAMATORIA INICIAL

Howard Tripp N, Tam J, Natasari A, et al. RMD Open. 2016 Jul 19;2(2):e000282. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000282.

La fatiga es un síntoma relevante en los pacientes con síndrome de Sjögren (SS). Sin embargo, su etiopatogenia no está clara y los estudios publicados ofrecen hallazgos diversos.

Frente a la hipótesis clásica de que la fatiga en los pacientes con SS, y en otras EAS, tales como artritis reumatoide y lupus, se relaciona con la inflamación de la enfermedad, existe la sospecha de que la inflamación no es necesariamente un mecanismo subyacente en la fatiga de los enfermos crónicos.

Los autores de este trabajo multicéntrico llevado a cabo en Reino Unido han comparado de forma transversal un grupo de 159 mujeres con SS y distintos niveles de fatiga con un grupo de 28 controles sanos sin fatiga. Los pacientes con SS fueron además agrupados según sus niveles de fatiga. Se han analizado variables biológicas, concretamente una batería de 24 citoquinas, factores psicológicos (ansiedad y depresión), el dolor y factores de la enfermedad.

Los autores de este estudio han encontrado que los pacientes con SS y fatiga no presentan diferencias significativas en la presencia de antiRo/antiLa ni en la recepción de tratamiento con fármacos inmunomoduladores (hidroxicloroquina) y corticosteroides. Observaron variaciones en las cifras de IgG y de linfocitos pero siempre dentro del rango de normalidad. En cuanto a las variables psicológicas, ansiedad, depresión y dolor, empeoraron en los pacientes con más fatiga. Sin embargo, la actividad de la enfermedad no fue diferente entre los grupos de pacientes con SS y fatiga.

El análisis de las citoquinas mos-

tró que, si bien los pacientes con SS presentaban elevación de un gran número de citoquinas en comparación con los controles sanos sin fatiga, existían determinadas citoquinas que mostraban relación inversa con el grado de fatiga entre los pacientes con SS. IP-10, TNF- alfa, LT- alfa, IFN- gamma, todas ellas citoquinas implicadas en la respuesta inflamatoria Th1, se encontraban en valores significativamente inferiores en los pacientes con mayores niveles de fatiga frente a los que tenían menos fatiga.

Los autores sostienen que probablemente existe un mecanismo de disregulación de la respuesta inflamatoria que se relacionaría con la aparición de la fatiga mantenida, de modo que los pacientes con SS y fatiga mantenida presentan una expresión inadecuada de sus mecanismos de inmunomodulación y antiinflamación, mientras que la respuesta inflamatoria inicial explicaría la aparición inicial de la fatiga como parte de una "respuesta conductual adaptativa".

Los autores proponen un modelo de regresión logística que sirve como predictor de la aparición de fatiga en pacientes con SS y que incluye variables psicológicas y biológicas (citoquinas), pero tal es el peso de las citoquinas que incluso simplificando el modelo con la exclusión de las variables psicológicas, los resultados son similares.

### Comentarios

Aunque el estudio tiene sus limitaciones, a destacar que solo se analizaron mujeres con SS, que el tamaño muestral es pequeño y que es trasversal, destaca la complejidad de los mecanismos inflamatorios-antiinflamatorios que configuran la patogenia de uno de los más comunes y al mismo tiempo más difíciles de abordar síntomas del SS. Una vez más, la medida de las variables analíticas habituales y de la actividad de la enfermedad, no se relaciona con la sensación de bienestar que el paciente refiere. Es un campo abierto en el que seguir estudiando para mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes con SS.

# MIOPATÍAS INFLAMATORIAS



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

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

## CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON ANTICUERPOS ANTISINTETASA Jo-1

Trallero-Araguás E, Grau-Junyent JM, MD, Labirua-Iturburu A, García-Hernández FJ et al. *Semin Arthritis Rheum* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.03.011>.

Comentaremos sucesivamente dos trabajos recientes de contenido relacionado. Este primero es un trabajo multicéntrico, accesible de momento on-line, en el que participamos, junto con otros siete hospitales españoles, en el seno del grupo de estudio de miopatías inflamatorias idiopáticas (MII), integrado dentro del Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

Se evalúan en él, de forma retrospectiva, las manifestaciones clínicas, la evolución clínica y, especialmente, la evolución de la función respiratoria en una larga serie de pacientes españoles (148), 60,8 % mujeres, con una edad media de 50,8 ± 16 años, con positividad para anticuerpos anti-Jo1 (anti-histidil-tRNA sintetasa), el más frecuente de los autoanticuerpos detectados en pacientes con síndrome antisintetasa (SAS).

Los autores inician su trabajo definiendo las características fundamentales de este síndrome y hacen hincapié en la escasez de trabajos existentes que cuenten con un número amplio de pacientes y un seguimiento prolongado.

Se definió como variable combinada fundamental del estudio el fallecimiento debido a fallo respiratorio directamente relacionado con el SAS (EPI, miositis o cáncer asociado a ASS), necesidad de oxigenoterapia a largo plazo o trasplante pulmonar.

Las formas clínicas de presentación fueron: enfermedad pulmonar (EPI) aislada en 32,4 %; miositis aislada (MA) en 26,9 %; EPI y MA concomitante (22,8 %) y poliartritis (PA) aislada 17,9 %. Los signos y síntomas clínicos iniciales más frecuentes fueron la debilidad muscular (36,6 %), la disnea (35,8 %) y la artritis (31,7 %); porcentajes que ascendieron a lo largo de toda la evolución a 76 %, 72,3 % y 70,1 % respectivamente.

El tipo de miositis correspondió a polimiositis (PM) en 41,2 % y a dermatomiositis (DM) 41,9 %. El fenotipo final más frecuente fue de EPI con miositis (67,6 %). Los autores incluyen un interesante diagrama que resume las distintas combinaciones sintomáticas.

En la mayoría de los pacientes con SAS, la EPI no fue progresiva y tendió a la estabilización bajo tratamiento. La variable principal (ya descrita) se observó con mayor frecuencia en los pacientes con disnea al principio del estudio que en los asintomáticos o paucisintomáticos inicialmente ( $p = 0,01$ ). La capacidad vital forzada (CVF) descendió progresivamente en los pacientes con enfermedad pulmonar terminal. La declinación de la CVF no fue diferente de forma significativa entre pacientes con EPI con y sin participación muscular. La supervivencia estimada fue de 87,7 % y de 75,4 % al cabo de 5 y 10 años respectivamente. El cáncer ( $p = 0,02$ ) y una edad avanzada en el momento del diagnóstico de SAS ( $p < 0,0001$ ) fueron las circunstancias que se relacionaron con una peor supervivencia. La mortalidad fue significativamente más alta que la observada en la población general

española con una razón de mortalidad estandarizada de 4,03 (IC 95 % de 2,79-5,64).

## Comentarios

Se trata de un estudio muy interesante, con un número de pacientes y un tiempo de seguimiento muy considerable, para tratarse de un proceso relativamente raro, en el que es destacable la minuciosa valoración evolutiva de la participación respiratoria además del análisis de las complejas intersecciones sintomáticas entre las distintas manifestaciones del síndrome; la información acerca de tratamientos es puramente descriptiva. Ciertamente existe el inconveniente del carácter retrospectivo del estudio, circunstancia absolutamente comprensible por la baja incidencia de este síndrome.

## MÁS ACERCA DE CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON ANTICUERPOS ANTISINTETASA Jo-1

Zamora AC, Hoskote SS, Beatriz Abascal-Bolado B, et al. *Respiratory Medicine* 2016; 118: 39-45

Este segundo trabajo, como el anterior, es retrospectivo y, esta vez, sobre una serie también bastante considerable de pacientes (103; recogidos a lo largo de 15 años) con SAS (utilizamos las mismas siglas que en el trabajo precedente sobre el estudio español [EE]) con positividad de anticuerpos anti-Jo1. Pero, a diferencia de él, se limita a pacientes con EPI asociada. Todos ellos estudiados en un solo hospital estadounidense (a pesar de que aparece un autor y una

referencia a un hospital español). Está enfocado a la valoración de las características demográficas, manifestaciones pulmonares (funcionales, radiológicas, histopatológicas) y supervivencia a largo plazo.

La edad media fue de 49,2 años con un predominio femenino de 70 % (ambos valores algo menores que en el EE). La sintomatología basal más frecuente fue la debilidad muscular (81%), la disnea (59 %) y la artritis (23 %); no es posible la comparación con los datos clínicos en EE (recogidos en el momento de inicio y de forma acumulativa a lo largo de la evolución). La forma predominante de miopatía fue la polimiositis (64 %), seguida de dermatomiositis (24 %), distribución menos uniforme que en la serie española. En la mayoría de los casos (98 %) existía una insuficiencia ventilatoria restrictiva. El pa-

trón más frecuente en TACAR, 52 %, fue el de neumonía intersticial no específica (NINE), seguido, en el 22 % de superposición NINE y neumonía organizativa (NO). En este trabajo se analiza mucho más detalladamente que en el EE la distribución radiológica y la histopatología pulmonar. La supervivencia a los cinco años fue del 86 % y, a los diez, del 68 % (algo menor y sobre todo con una declinación más rápida que la observada en el EE, lógicamente ya que en este todos los pacientes sufrían EPI). En análisis multivariante, tanto el sexo masculino (HR = 2,60; p = 0,04) como la disminución del coeficiente de difusión (DLco) basal (HR = 0,94; p = 0,05) se revelaron como predictores de mortalidad, mientras que lo fue la edad de comienzo en el estudio univariante (como en el EE); no se comprobó asociación entre mor-

talidad y neoplasia, al contrario en el EE. Es llamativa la diferencia en la incidencia de neoplasia: ausente en este trabajo y presente en el 12,8 % en el EE (en el que 5,4 % cumplían los criterios de cáncer asociado a SAS).

### Comentarios

También este trabajo se basa en una extensa cohorte de pacientes con SAS (anti-Jo1) pero que, al contrario del anterior, sólo recoge aquellos que presentan EPI. Recomendamos encarecidamente la lectura comparativa de ambos trabajos que, aunque no son totalmente comparables por diferencias en el diseño, como comentamos más arriba, ofrecen en conjunto una visión amplia y aleccionadora de este síndrome. Es un poco más extensa la referencia a los efectos del tratamiento inmunosupresor, pero también muy insuficiente.

# INMUNOLOGÍA



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

Servicio de Inmunología. Hospital Torrecárdenas. Almería

## ALTERACIONES LINFOCITARIAS EN SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO Y SU APLICACIÓN EN EL SEGUIMIENTO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Simonin L, Pasquier E, Leroyer C, et al. Clin Rev Allerg Immunol. PMID: 27342459

Siguiendo con la búsqueda de nuevos biomarcadores inmunológicos en enfermedades autoinmunes, comentamos este artículo cuyo objetivo es utilizar las alteraciones específicas en la distribución de las subpoblaciones linfocitarias para identificar los pacientes con SAF primario (SAFp) durante el seguimiento

de los enfermos con tromboembolismo venoso (TEV).

Uno de los factores más importantes de recidiva de TEV en el SAFp es la presencia de anticoagulante lúpico (AL). Sin embargo, el tratamiento con anticoagulantes antagonistas de vitamina K interfiere con la determinación de este marcador e impide su utilización en el seguimiento de esta enfermedad, por lo que se hace necesario buscar marcadores subrogados que lo sustituyan.

Para ello los autores seleccionaron 11 enfermos con SAFp de la base de datos EDITH, diagnosticados por embolismo pulmonar (mediante TAC torácico o escintigrafía pulmonar) o trombosis venosa

profunda de las piernas (mediante Doppler). Se compararon con tres grupos control: a) pacientes con TEV no-SAFp (sin anticuerpos específicos ni comorbilidades), b) pacientes con enfermedades autoinmunes no-SAF (serológicamente negativos), y c) pacientes con enfermedad articular mecánica, sin serología, tromboembolismo, enfermedad concomitante o tratamiento con fármacos que pudieran alterar la distribución de las subpoblaciones linfocitarias.

Se realizaron las siguientes pruebas serológicas: anticoagulante lúpico (guía ISTH), anti-cardiolipina (aCL), anti-β2GPI, anti-fosfatidilserina/protrombina (aPS/PT) como marcador subrogado de LA (las tres con ELISA),

ANA y antiDNA. Para el estudio inmunofenotípico de los linfocitos se emplearon 6 paneles, que identifican respectivamente: a) subpoblaciones linfocitarias T (CD3) y B (CD19); b) células NK (CD16 y CD56); c) células T naïve/memoria central /memoria efectora (CD27 y CD45RA), d) T citotóxicas (CD8+ CD57+), y e) 2 paneles para identificar subpoblaciones B (B1, naïve, transicional, B memoria "switched" y "no switched") mediante CD5, CD24 e IgD.

Respecto a los pacientes SAFs, los enfermos de SAFp tienen menos linfocitos T (CD3+), T cooperadores (CD4+), menos NK y más linfocitos B (CD19+) y CD8+, con una reducción en el cociente CD4/CD8. La disminución de los linfocitos CD4+ se correlaciona con la producción de aCL IgG, pero no está relacionada con una subpoblación CD4+ específica. En la serie B, se encuentran incrementadas las células B1, B transicionales y B naïve, pero están reducidas las células B memoria. Estos resultados son similares a los encontrados al comparar los pacientes con SAPp con los enfermos autoinmunes no-SAP.

### Comentarios

La reducción observada de las células T CD4+ y del cociente CD4/CD8 podrían servir como parámetro pronóstico de recidiva de TVE; por otra parte, las alteraciones en la homeostasis B podrían ser utilizados como una "firma" (signature) de SAFp, para distinguirla de otras enfermedades autoinmunes como LES o AR en la que se produce un incremento descontrolado de células B memoria. Sin embargo, dado el escaso número de enfermos participantes (aunque clínica y analíticamente muy homogéneos), será necesario confirmar estos resultados con grupos más amplios para estudiar su aplicabilidad clínica. Por otra parte la incorporación de nuevos marcadores que permitan una caracterización funcional más detallada de las subpoblaciones linfocitarias podría ayudar a encontrar asociaciones diagnósticas y pronósticas entre estos biomarcadores y enfermedades específicas.

## UNA NUEVA MENINGOENCEFALITIS AUTOINMUNE: ASTROCITOPATÍA CON AUTOANTICUERPOS FRENTE A LA PROTEÍNA GLIAL FIBRILAR ÁCIDA (GFAP)

Fang B, McKeon A, Hinson SH, et al. JAMA Neurology. PMID: 27618707

Las enfermedades autoinmunes caracterizadas por autoanticuerpos dirigidos frente a antígenos neurales afectan a todos los niveles del sistema nervioso y responden a inmunoterapia. Muchas de ellas corresponden a síndromes paraneoplásicos, de manera que ciertos perfiles de autoanticuerpos pueden predecir, con una elevada probabilidad, la presencia de cáncer.

En este trabajo los autores (Laboratorio de Neuroinmunología de la Clínica Mayo, EEUU), describen un nuevo autoanticuerpo IgG específico contra astrocito que se asocia a una meningoencefalitis (con o sin mielitis) recurrente, incapacitante y que responde a corticoides. En una evaluación serológica ciega de más de 100 000 pacientes históricos con sospecha de padecer una enfermedad neurológica autoinmune hallaron 134 casos positivos a la proteína glial fibrilar ácida (GFAP). Como controles se utilizaron 455 sueros de personas sanas, enfermedades desmielinizantes, lupus y Sjögren, y 49 LCR de personas con hidrocefalia normopresiva y niños con otras enfermedades. El objetivo de este estudio es analizar exhaustivamente los datos obtenidos de los 16 casos inicialmente identificados.

Clínicamente cursan con cefalea, papilitis sin hipertensión intracraneal, mielopatía, temblor, ataxia y alteraciones cognitivas y siquiátricas. Un tercio de ellos presentan también una endocrinopatía autoinmune y en el 38 % se ha documentado la presencia de neoplasia.

El autoanticuerpo anti GFAP fue detectado mediante un estudio inmunohistoquímico sobre tejido murino utilizando sueros y LCR

de los enfermos. El patrón observado consistía en una tinción filamentosa citoplásmica restringida a astrocitos, sólo observado con las muestras de los enfermos (no en los controles), localizados en zonas del sistema nervioso central y ganglios entéricos. Para la identificación del autoantígeno se realizaron, sobre los mismos sustratos, estudios inmunohistoquímicos de colocalización que mostraron solapamiento del patrón de tinción con anticuerpos comerciales anti-GFAP (total, isotipo  $\alpha$ , y particularmente con isotipo  $\delta/\epsilon$ ), con el obtenido con muestras de los pacientes, lo que indirectamente confirma que éstas últimas reaccionan con dicho antígeno. Para confirmar dicha identidad antigénica, se realizó un Western blot sobre un extracto de médula espinal de rata y células de glioblastoma multiforme; este análisis mostró una banda inmunoreactiva de 50Kd presente en todas las muestras de los enfermos; al aplicar a técnicas inmunohistoquímicas anticuerpos eluidos de un replicado de Western blot sin teñir se obtienen idénticos resultados a los arriba descritos. Las fracciones informativas fueron eluidas y sometidas por una parte a una electroforesis 2-D (isoelectroenfoque) que proporcionó múltiples bandas correspondientes a productos de modificación de GFAP, y por otra una espectrometría de masas que rindió secuencias parciales idénticas a varios dominios de todas las isoformas de GFAP.

### Comentarios

La frecuencia de anti-GFAP en la gran serie estudiada es similar a la de anti-Yo, y representa un tercio de la de anti-Hu por lo que, si bien es una especificidad rara, no es excepcional. La técnica de detección recomendada por los autores es la inmunofluorescencia sobre tejido murino, y debe confirmarse mediante un ensayo basado en células transfectadas por GFAP- $\alpha$ ; la muestra de preferencia es el LCR ya que aporta mayor sensibilidad que el suero. Debido a su carácter paraneoplásico, los pacientes anti-GFAP+ deben

someterse a un cribado sistemático de cáncer, que puede ser refinado o acotado cuando este autoanticuerpo coexiste con otros como el NMDAR o acuaporina 4.

En síntesis, se describe un nuevo biomarcador serológico muy específico de un subgrupo de enfermos con meningoencefalomielitis, que se añade a la ya larga lista de autoanti-

cuerpos asociados a enfermedades neurológicas, y que, como muchos de ellos, acompaña a otros autoanticuerpos y puede utilizarse como diagnóstico precoz de neoplasia.

# 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.

## POLÉMICA ACERCA DE UN NUEVO PROCEDIMIENTO PARA TRATAR LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HAP): DENERVACIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR (DNAP)

Chen S-L, Zhang F-F, Jing Xu, J et al. J Am Coll Cardiol. 2013 Sep 17;62(12):1092-100  
Chen SL, Zhang H, Xie DJ, et al. Circ Cardiovasc Interv. 2015; 8:e002837. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002837

Comentamos, de forma conjunta, dos trabajos, en el primero (2013), Chen y colaboradores publicaron el primer estudio acerca del tratamiento de la HAP mediante DNAP en pacientes que no habían respondido a tratamiento farmacológico óptimo. Este procedimiento, que describen minuciosamente, consiste en la ablación mediante un catéter, especialmente diseñado, de baroreceptores y fibras simpáticas en zonas de bifurcación de la arteria pulmonar y proximales de sus ramas principales. Trataron así a 13 pacientes con HAP idiopática (a los que habían retirado previamente la medicación vasodilatadora) y compararon su evolución con la de otros 8 pacien-

tes que rehusaron el procedimiento (y continuaron con su tratamiento), considerando objetivos primarios el cambio en la presión arterial pulmonar media (PAPm), el índice de Tei (IT) y la prueba de la marcha de 6 minutos (PM6M), a los 3 meses de seguimiento. Los resultados fueron: reducción de la PAPm (de  $55 \pm 5$  mmHg a  $36 \pm 5$  mmHg;  $p < 0,01$ ) y mejoría de la PM6M (de  $324 \pm 21$  m a  $491 \pm 38$  m,  $p < 0,006$ ) y del IT (de  $0,7 \pm 0,04$  a  $0,50 \pm 0,04$ ,  $p < 0,001$ ). Los autores concluyen que se trata de un tratamiento muy eficaz pero... que son necesarios nuevos estudios, amplios, aleatorizados, etc.

Los mismos autores publican, 2 años más tarde (2015) un trabajo con las mismas características, aunque sobre 66 pacientes con "HAP de diferentes causas": 39 (59,1 %) con HAP del grupo I de la OMS: 20 con HAP idiopática 11, "secundaria" a conectivopatía y 8 "secundaria" a cardiopatía congénita; 18 (27,3 %) del grupo de "HAP-II de la OMS" (hipertensión pulmonar [HP] con disfunción izquierda); y 9 con HP tromboembólica crónica tras cirugía (a todos se les suprime la medica-

ción previa tras la DNAP). No hay referencia a un grupo control. El objetivo primario fue la valoración de la respuesta hemodinámica, clínica y funcional al cabo de 1 año de seguimiento. Se alcanzó una reducción de al menos un 10 % en la PAPm en el 94 % de los pacientes y la PM6M mejoró por término medio en 94 metros. Los parámetros hemodinámicos mejoraron significativamente a los 6 meses de seguimiento (aunque los cambios medios, desde  $53,1 \pm 19,1$  a  $44,8 \pm 16,4$ , para la PAPm, tampoco fueron nada extraordinario) sin nuevas mejorías a lo largo del resto del año. En 10 pacientes (15 %) ocurrieron efectos adversos (relacionados con empeoramiento de la PAP en 8). Se registraron 8 fallecimientos (12 %), 6 de ellos (9 %) relacionados con HAP. Concluyen los autores que la DNAP es un procedimiento seguro y factible para tratar la HAP y que se asocia a una mejoría significativa hemodinámica, en la capacidad de esfuerzo y en la función cardíaca y con menos efectos adversos y mortalidad que otros procedimientos. Pero... que son necesarios nuevos estudios, amplios, aleatorizados, etc.

## Comentarios

La crítica, de Hoepper y de Galiè (Circ Cardiovasc Interv. 2016; 9:e003422. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003422.) es realmente dura: califican la iniciativa de interesante pero... a) cuestionan que sea ético retirar una medicación que se ha comportado como eficaz en estos pacientes, b) no están de acuerdo en que la DNAP mejore la supervivencia (no existe grupo control y consideran que una mortalidad total del 12 % en un año es excesiva), c) sugieren que algunas muertes pueden deberse a la retirada de medicación, d) critican una incorrecta utilización de la terminología (ver nuestro entrecomillado), e) consideran incorrecta la utilización (en preintervención) de prostanoïdes en pacientes con HP del grupo II. Concluyen que, probablemente, la DNAP puede ser una estrategia prometedora pero... que son necesarios nuevos estudios, amplios, aleatorizados, etc.

Y la réplica de Chen et al (Circ Cardiovasc Interv. 2016; 9:e003463. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003463), algo inconexa realmente. Justifican la retirada de medicación y discuten la magnitud de la mortalidad de forma realmente inconsistente. Comentan, débilmente, que también se han empleado prostanoïdes en pacientes con fallo cardíaco (la verdad es que, en ellos, los resultados suelen ser adversos). La verdad es que podrían haber argumentado que los 18 pacientes del grupo II tenían una RVP elevada ( $\geq 3$  unidades Wood), como se explica en el trabajo; es decir, se trataba de pacientes probablemente con HP combinada pre/poscapilar, en los que la utilización de prostanoïdes no es tan descabellada. Al final concluyen una vez más que, aunque la DNAP puede ser útil... son necesarios nuevos estudios, amplios, aleatorizados, etc., etc. Afirmación con la que no podemos estar más de acuerdo.

NOTA: pueden descargar una presentación de Rothman, acerca de este procedimiento, desde <http://2015.icimeeting.com/wp-content/uploads/2016/01/0926-Rothman-Hall-B-tue.pdf>

## SUPERVIVENCIA EN HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR (HAP) ASOCIADA A LUPUS (LES)

Qian J, Wang Y, Can Huang C, et al. *Autoimmunity Reviews* 2016; 15: 250-7

Los autores realizan una extensa revisión, sobre este tema, seleccionando finalmente seis estudios (tras analizar 892) que incluyen a 323 pacientes con LES-HAP (chinos, japoneses e ingleses). Los criterios de selección fueron muy estrictos, considerando sólo aquellos trabajos que incluían pacientes diagnosticados mediante cateterismo cardíaco derecho en los que se comprobó una presión arterial pulmonar media (PAPm)  $\geq 25$  mmHg, una presión capilar enclavada (PCP)  $\leq 15$  mmHg y una resistencia vascular pulmonar (RVP)  $\geq 3$  unidades Wood.

Observan, en conjunto, una supervivencia de 88 % (IC 95 %, 0,80-0,93) en el primer año, 81 % (IC 95 %, 0,67-0,90) en el tercer año, y 68 % (IC 95 %, 0,52-0,80) a los 5 años. Estos valores son mejores que los observados por otros autores (por ejemplo, 83,7 %, 79,0 %, y 60,2 %, a los 1, 3 y 5 años respectivamente, para Ki Min et al, *Korean J Intern Med* 2015;30:232-41) pero sensiblemente peores que los comunicados para el conjunto de pacientes con LES (92 %-94 % y 88 %-91 %) a los 5 y 10 años respectivamente.

La clase funcional (CF) avanzada (III/IV) se comportó como un factor pronóstico independiente de mayor mortalidad (mencionan que un diagnóstico precoz la disminuye). También se relacionaron con una peor supervivencia una PAPm elevada, una mayor RVP, un resultado de la prueba de seis minutos (P6M)  $< 400$  metros y niveles más elevados de BNP y de NT-proBNP; todos ellos en examen univariado. Observan, por el contrario, falta de asociación de determinados factores con la supervivencia: ni el tipo de medicación específica para HAP, ni los inmunosupresores empleados, ni la edad en el momento de diagnóstico de HAP, ni tampoco factores relacionados con la actividad (título de ANA, SLEDAI) se comportaron en su estudio como predictores de mortalidad en los pa-

cientes considerados. Sí que fueron determinantes los antecedentes de afectación pleural o pericárdica, el fenómeno de Raynaud (curiosamente definido como factor de protección en el trabajo de Ki Min) y la positividad de anticuerpos anti-RNP.

Además de los que aparecen en este trabajo, otros autores (como Johnson [*Eur Respir Rev* 2011; 122: 277-86], Xia [*Rheumatol Int* 2013; 33:1211-7], Ahmed [*Rheum Dis Clin N Am* 2014; 40:103-24] o Hübber-Tena [*Rheumatology* 2014;53: 1256-63]) mencionan factores adicionales de riesgo/mortalidad de LES-HAP dignos de tener en cuenta, tales como embarazo concurrente, nefritis, trombocitopenia, positividad de factor reumatoide, presencia de anticoagulante lúpico, historia de tromboembolismo o antecedentes de hemorragia/vasculitis pulmonar.

Concluyen los autores del estudio que analizamos que la supervivencia de HAP, cuando se asocia a LES, es mala, por lo que es necesario dedicarle a estos pacientes una mayor atención ("académica y clínica") y deducen de su estudio que es recomendable intentar un diagnóstico y un tratamiento precoz con el fin de mejorarla.

Las ventajas de un cribado sistemático para la detección precoz de HAP, en pacientes con esclerodermia (ES), están ya bien establecidas. En un número reciente de Cuadernos de Autoinmunidad (2015; 3: 39) comentamos nuestros propios resultados en dicho cribado; no obstante, apenas contamos con estudios enfocados que demuestren específicamente sus ventajas en pacientes con LES: los autores mencionan un solo trabajo relativo a este tema (en la cita 40 de su artículo), trabajo que, desafortunadamente, no hemos podido consultar... porque está en chino.

En consonancia con la evidencia proporcionada por la bibliografía, en nuestra práctica diaria realizamos una valoración ecocardiográfica bianual de los pacientes con LES (asintomáticos en cuanto a HAP), que pasa a ser anual cuando concurren alguno o algunos de los factores de riesgo citados, e incluso inmediata en caso de embarazo.



## MÁS ACERCA DE LA ECOCARDIOGRAFÍA DE ESFUERZO (ECGE) EN HIPERTENSION PULMONAR (HP) Y ESCLERODERMIA (ES)

Baptista R, Serra S, Martins R et al. *Arthritis Research & Therapy* 2016; 18:153. DOI 10.1186/s13075-016-1051-9

En varias ocasiones hemos dedicado nuestra atención, en “Cuadernos” el significado y utilidad de las pruebas de esfuerzo en pacientes con ES y sospecha de hipertensión arterial pulmonar (HAP), pero con valores en reposo dentro de la normalidad. Concretamente (Cuadernos, año 6; nº 1: 38-40) comentábamos una publicación de este grupo portugués de trabajo (Baptista R, Serra S, Martins R, et al. *Echocardiography* 2012. DOI: 10.1111/echo.12063)

En esta ocasión, Baptista et al. realizan una revisión de lo publicado acerca de este tema, a partir de las bases de datos Medline, Cochrane Library y Web of Knowledge, seleccionando los estudios que incluían pacientes con ES sin un diagnóstico previo de HP y sometidos a ECGE. Al

final de la búsqueda seleccionan 15 estudios (1242 pacientes en total). La edad media en ellos iba de 50 a 58 años, con predominio de mujeres (de 76 a 100 %) y con un tiempo de evolución entre 16 y 12 años.

La metodología, la posición del paciente y el utillaje empleado en la prueba de esfuerzo fueron muy variables. Lo mismo que la definición de una respuesta positiva. La presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) en reposo era, por definición, normal en todos los casos (de 18 a 35 mm Hg), con un valor medio de  $22,2 \pm 2,9$  mmHg, y ascendió, en ejercicio a  $43,0 \pm 4,3$  mmHg. Más de la mitad de los estudios comunicaban una PAPs  $\geq 40$  mmHg. La valoración de disfunción ventricular izquierda diastólica (DVID) durante el pico máximo de ejercicio se realizó solamente en una minoría de los estudios; no obstante, en los casos en que sí se hizo, las variables subrogadas de DVID se asociaron con mayor PAPs en ejercicio que en el resto.

### Comentarios

En conclusión, los autores encuentran una considerable heterogenei-

dad en los métodos, los protocolos y la valoración de la respuesta al ejercicio. Lo más común es encontrar una DVID que, además, se asocia con las mayores elevaciones de la PAPs en ejercicio.

Pero, pese a esta diversidad e indefinición, consideramos que, en la práctica, la realización de una ECGE puede ser muy útil en pacientes con ES y sospecha de HP; más concretamente en casos de sospecha de HAP (naturalmente como paso previo a la realización de un cateterismo cardíaco derecho, procedimiento indispensable para el diagnóstico definitivo de HP). Y ello, a pesar de que las actuales guías para el diagnóstico y tratamiento de la HAP han desechado el incremento de la PAP con el esfuerzo en la sistemática de valoración de estos pacientes. Las razones en las que nos basamos ya las expusimos ampliamente en los comentarios al trabajo primitivo de Batista et al., al que ya hemos aludido. Sería conveniente, no obstante, unificar criterios y metodología, teniendo en cuenta el constante perfeccionamiento de la exploración mediante ecocardiografía.

# ENFERMEDAD DE BEHÇET



Ana Celia Barnosi Marín

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.  
Hospital Torrecárdenas. Almería.

## INFLIXIMAB EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET. DATOS DE UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO ABIERTO HIBI T

Hirohata S, Kikuchi H, Tateishi U, et al. *Medicine* (2016) 95:24

Estos autores analizan la utilidad de infliximab (IFX) en pacientes con enfermedad de Behçet (EB) completa o incompleta, a nivel intestinal, neurológico y vascular. Para ello, realizan un ensayo en fase 3, multicéntrico, prospectivo, abierto y de un solo

brazo, con el objetivo de determinar la eficacia, la seguridad y la farmacocinética de IFX administrado a una dosis de 5 mg/Kg en la semana 0, 2, 6 y 8, y posteriormente cada 8 semanas hasta la semana 46, pudiéndose incrementar la dosis a 10

mg/Kg a partir de la semana 30 si con la dosis anterior no se hubiese obtenido una adecuada respuesta. A los pacientes se les permitió continuar con su tratamiento estándar, sin cambios en la dosis, si estaban recibiendo azatioprina, metotrexato, 6-mercaptopurina, y ácido aminosalicílico; además de los corticoides en dosis cambiantes según la evolución de los pacientes. El objetivo principal fue medir el porcentaje de respuesta completa en la semana 30, valorado por criterios clínicos, de laboratorio y de imagen y los objetivos secundarios fueron medir el porcentaje de respuesta completa en la semana 14 y 54, así como la puntuación obtenida en la escala visual analógica (VAS) y en la Short Form-36, y la dosis de esteroides requerida. Además, evalúan la respuesta al resto de los síntomas relacionados con la EB y el perfil de seguridad y farmacocinético de IFX.

Incluyeron a 18 pacientes, 11 con enfermedad intestinal (EI): 3 con síntomas clínicos en la semana 0 que clasificaron como muy leves, 5 como leves y 3 como moderadamente graves; 3 con enfermedad neurológica que a su vez los clasifican en neuroBehçet agudo (NBA) (2 pacientes) y neuroBehçet crónico (NBC) (1 paciente) y 4 pacientes con enfermedad vascular (tromboflebitis y un paciente con oclusión arteria humeral). La evaluación en la semana 54 la completaron 16 pacientes, se retiraron un paciente con NBA y otro con enfermedad intestinal.

El porcentaje de respuesta completa fue de 61 % (11/18) tanto en la semana 14 y 30, manteniéndose en la semana 54. En los pacientes con EI, hubo una mejoría sintomática del 91 % en la semana 30 y del 80 % en la semana 54. La curación o cicatrización de la úlcera principal a nivel intestinal, fue del 82 % en la semana 30 y del 89 % en la semana 54. Hubo tres pacientes a los que tuvieron que ascender la dosis a 10 mg/kg, después de la semana 30 por pérdida de respuesta, dos de ellos tuvieron un empeoramiento clínico retirándose del estudio a uno de ellos.

Tres pacientes con neuroBehçet iniciaron el tratamiento con IFX, quedando sólo 2 al final del estudio, uno con NBA y otro con NBC. En el paciente con NBA se obtuvo mejoría de la sintomatología, de las alteraciones de imagen de la RMN, sin resolución de estas últimas, y se consiguió disminuir las concentraciones de IL-6 en LCR. En el paciente con NBC disminuyó las concentraciones de IL-6 en LCR, mejoró de los síntomas y en la no progresión de la atrofia cerebral medida en la RMN cerebral.

Los pacientes con Behçet-vascular, Infiximab consigue disminuir los parámetros de actividad inflamatoria medidas por VSG y PCR, revirtió la inflamación vascular en el 75 % de los pacientes evaluados por PET-TAC, en la semana 14 y se mantuvo hasta la semana 54.

Al inicio del ensayo 14/18 pacientes tomaban esteroides (sin especificar dosis). Consiguen disminuir la dosis: en la semana 30, 7 de los 14; en la semana 54, 9 de los 14; alcanzando la suspensión total al final del estudio en 3 casos de estos 9.

Independientemente del tipo de Enfermedad de Behçet que portaban, todos manifestaron una mejoría de la calidad de vida. La incidencia de efectos adversos fue del 94 % (17/18 pacientes), siendo considerados como grave en solo un caso.

Estos autores concluyen que IFX es una nueva opción terapéutica para los pacientes con Behçet Intestinal, NeuroBehçet y Behçet-Vascular.

### Comentarios

Este es un trabajo con una pequeña población, en un grupo heterogéneo de pacientes en sus manifestaciones clínicas principales y en los que mayoritariamente tenían una manifestación leve de la enfermedad (8 pacientes con enfermedad intestinal leve, y 3 pacientes con tromboflebitis). Además, se echa en falta el haber podido comparar a ciegas los resultados con otro brazo de tratamiento inmunosupresor estándar. Aun así, los resultados me parecen interesantes porque refuerza la experiencia publicada y refleja lo que se ve en la práctica clínica de nuestros pacientes con E. de Behçet.

### ANTI-TNF $\alpha$ EN NEURO-BEHÇET

Anne Claire Desbois, Olga Addimanda, Anne Bertrand, et al. *Medicine* Volume 95, Number 23, June 2016

Este es un trabajo observacional, multicéntrico, en el que nos informan de la seguridad y eficacia del tratamiento anti-TNF (infiximab 5 mg/kg en 13 pacientes o adalimumab en 4) administrado a 17 pacientes con neuro-Behçet (NB) en su forma parenquimatosa, sintomáticos y refractarios al tratamiento inmunosupresor previo (media de 2 inmunosupresores). Para la evaluación de estos casos, definen como remisión completa a la desaparición de los síntomas neurológicos asociada a la mejoría radiológica a los 12 meses, y como remisión parcial a la mejoría de los síntomas y anomalías neurológicas tras 12 meses del inicio del tratamiento con anti-TNF. A los 12 meses de tratamiento consiguen una mejoría global del 94,1 % (16/17). La respuesta completa fue en el 35,3 % (6 pacientes) y la respuesta parcial en el 58,8 % (10 pacientes). Un paciente no obtuvo ninguna respuesta. El tiempo medio para alcanzar la remisión fue de 3 meses. La discapacidad física medida antes y después del tratamiento por la escala de Rankin fue de 2 (1-4) y de 1 (0-4) respectivamente ( $p = 0,01$ ). Los corticoides se pudieron suspender en el 23,5 % (4 pacientes), y reducir a la mitad de la inicial en el 58,8 % (10 pacientes). La dosis media de corticoides diarios al inicio del estudio fue de 50 mg al día, al final del seguimiento la dosis media diaria fue de 6.25 mg. Los efectos secundarios ocurrieron en el 23,5% (4 pacientes). Se interrumpió el tratamiento por ello en 3 casos, cambiándose a otros anti-TNF y finalmente se tuvo que suspender en uno de ellos.

Estos autores concluyen que el bloqueo con anti-TNF representa un tratamiento efectivo para los pacientes con NB grave y resistente al tratamiento inmunosupresores estándar.

### Comentarios

Es en 2003 el primer caso publicado que encuentro de neuro-Behçet trata-

do con infliximab (IFX), desde entonces hasta ahora solo se dispone de series de casos y revisiones de la literatura publicados sobre el tratamiento del NB con IFX. Aunque éste es un estudio observacional, es un trabajo que me parece elegante e importante

por el número de pacientes incluidos con NB y por los resultados que obtiene. Es evidente que hacen falta estudios más sólidos, ya que estos datos también nos pueden causar una falsa impresión de la eficacia de los anti-TNF a corto-medio plazo y que su eficacia

sea más baja de lo que estos resultados ofrecen; pero estos datos junto con la experiencia publicada hacen pensar que efectivamente el tratamiento con anti-TNF es eficaz en pacientes con NB grave y resistente al tratamiento inmunosupresor estándar.

# DERMATOLOGÍA



Ricardo Ruiz Villaverde <sup>1</sup>

Daniel Sánchez Cano <sup>2</sup>

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

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

## SÍNDROME DE SWEET. REVISIÓN Y PUESTA AL DÍA

Villareal Villareal CD, Ocampo Candiani J, Villareal Martinez A. Actas Dermosifiliogr. 2016;107:369-78

El síndrome de Sweet es la entidad más representativa de las dermatosis neutrofílicas. Desde el punto de vista clínico se presenta en pacientes con fiebre, neutrofilia, pápulas eritematosas dolorosas, nódulos y placas. Los sitios frecuentemente afectados incluyen la cara, cuello y extremidades superiores los cuales característicamente presentan un infiltrado neutrofílico en la dermis superior. Su etiología no está bien establecida, pero parece que puede estar mediada por una reacción de hipersensibilidad de las citocinas, seguido por un infiltrado de neutrófilos. Tres etiologías fundamentales deben tenerse en cuenta en el abordaje de esta entidad: la variedad clásica con buena respuesta a corticoterapia sistémica, la variedad paraneoplásica que nos obliga a realizar un cuidadoso despistaje de cáncer sólido y neoplasias de estirpe hematológica y la variedad inducida por fármacos.

### Comentarios

Los autores presentan una revisión exhaustiva del Síndrome de Sweet

con un práctico algoritmo de enfoque diagnóstico y aproximación terapéutica. El tratamiento de primera línea continúan siendo los corticoides sistémicos si bien no existen guías de práctica clínica que lo certifiquen. El hidróxido potásico o la colchicina se muestran como opciones interesantes a considerar en caso de contraindicación o intolerancia. Otras opciones como indometacina, clofacimina, sulfona oral y ciclosporina deben quedar en principio relegadas para casos refractarios. Resulta especialmente interesante el énfasis que los autores hacen para realizar un correcto seguimiento de la patología a pesar de un diagnóstico y correcta resolución tras tratamiento apropiado.

## URTICARIA CRÓNICA IDIOPÁTICA. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO POBLACIONAL EN ITALIA

Lapi F, Cassano N, Pegoraro V, et al. Br J Dermatol. 2016;174:996-1004

Muy pocos estudios epidemiológicos existen sobre la urticaria crónica espontánea (UCE), los cuales presentan gran disparidad de datos de incidencia y prevalencia incluso en poblaciones semejantes desde

un punto de vista epidemiológico. Lapi y colaboradores presentan un estudio de prevalencia donde participan más de 700 médicos de familia que estudian en sus registros las tasas de incidencia y prevalencia de la UCE, con tasas próximas al 1,5 % y 0,4 % respectivamente. Se realiza una determinación importante de los factores demográficos asociados, siendo un proceso más incidente en mujeres de 40 años y con un importante apunte donde el riesgo de padecerla es superior en personas entre 50 y 75 años por el mayor riesgo de enfermedad autoinmune asociada, en especial de índole tiroidea.

### Comentarios

La aparición y comercialización de fármacos específicos para el tratamiento de la UCE como es omalizumab impulsa a una mejor caracterización de la patología objeto. Hallazgos a considerar son las patologías asociadas (autoinmunes en un 27 % de la serie consultada), la relación estadísticamente significativa con la obesidad y el factor protector del tabaco, de manera análoga a lo que sucede con la colitis ulcerosa. Muy llamativa la prevalencia de comorbilidades psiquiátricas previas al desarrollo de la patología.

## ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA Y LUPUS CUTÁNEO

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

La comorbilidad o comorbilidades psiquiátricas en pacientes con LES ha sido ampliamente explorada pero no cuantificada en aquellos pacientes con afectación exclusivamente cutánea (antiguo LEDC-lupus eritematoso discoide crónico). Se realiza un estudio multicéntrico de casos y controles con 75 pacientes y 150 controles evaluados por medio de la entrevista multip-

siquiátrica internacional como prueba validada. El 50 % de los pacientes con lupus cutáneo presentan al menos una comorbilidad psiquiátrica frente al 13 % de controles. Los trastornos depresivos y de ansiedad son los más frecuentemente asociados a LEDC siendo el tiempo de duración de la enfermedad y el tratamiento previo con talidomida los dos principales factores de riesgo identificados.

### Comentarios

¿Se presta suficiente atención a la patología psiquiátrica en pacientes con lupus exclusivamente cutáneo?. A tenor del estudio presentado la

respuesta por parte de los dermatólogos parece evidente: No. El lupus como tantas otras enfermedades es una enfermedad que requiere un enfoque multidisciplinar y estrecha colaboración entre especialistas. El dermatólogo se debe constituir como especialista centinela, o al menos, uno de ellos, para el despistaje de estos trastornos, con especial interés en trastornos ansiosos y depresivos y si bien la talidomida no es utilizada como primera o segunda línea de tratamiento en nuestro medio, ello no excluye que debamos prestar la atención más adecuada a pacientes con lupus de larga evolución.

# HEMATOLOGÍA



Francisca Hernández Mohedo

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

## ELTROMBOPAG RESTAURA LA HEMATOPOYESIS EN PACIENTES CON ANEMIA APLÁSICA SEVERA REFRACTARIOS A TERAPIA INMUNOSUPRESORA, CON RESPUESTAS MANTENIDAS TRAS LA DISCONTINUATION DE TERAPIA

Ronan Desmond, Danielle M. Townsley, Bogdan Dumitriu et al. Blood, 20 march 2014. volume 123, number 12

En este artículo revisan el papel del agonista de trombopoyetina (eltrombopag), como agente capaz de restaurar la hematopoyesis en pacientes con anemia aplásica adquirida grave que fracasan a la terapia inmunosupresora (TIS), actuando a nivel de progenitores hematopoyéticos y células stem medulares y adicionalmente describen en pacientes respondedores, respuestas mantenidas tras la discontinuación del fármaco.

### Definición, patogénesis y tratamiento estándar de la Anemia Aplásica Adquirida (AA)

La anemia aplásica adquirida es un síndrome de insuficiencia medular, con una incidencia de 2-3 casos por millón y año en Europa, caracterizado por una hipoplasia/ aplasia grave de la médula ósea y deficiencia de células madre hematopoyéticas (HSC). Su fisiopatología asociada a disfunción inmune es la base de la actual terapia inmunosupresora (TIS), basada en globulina antitímica (ATG) y ciclosporina (CsA).

Los pacientes que no mejoran con un curso de TIS pueden recibir un segundo tratamiento, a pesar de lo cual, un tercio de los pacientes son refractarios a TIS, lo que les confiere un mal pronóstico. Para pacientes jóvenes con AA grave, el alotransplante de progenitores hematopoyéticos (AloTPH) sería la única opción terapéutica curativa, mientras que en pacientes de edad avanzada, no candidatos a AloTPH

o incluso TIS, los recursos terapéuticos son muy limitados.

### Anemia aplásica adquirida (AAA) refractaria a TIS y papel de eltrombopag

Eltrombopag es un agonista no competitivo del receptor de TPO oral, desarrollado y aprobado para el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria (PTI), que recientemente ha mostrado su eficacia en síndromes de insuficiencia medular. La trombopoyetina (TPO) es un regulador crítico de la hematopoyesis y estudios en modelos animales muestran la participación de TPO en las vías de señalización de la célula stem hematopoyética ya que las células stem hematopoyéticas expresan el receptor c-mpl de TPO. Un estudio piloto inicial en 25 pacientes con AA grave refractaria a TIS, mostró la eficacia de eltrombopag en AA (44 % respuestas), la observación de un requerimiento de mayor dosis (media 150 mg/día) que la recomendada en PTI (media 50 mg/día), sugiere

la necesidad de un mayor estímulo a nivel de célula stem. Este estudio preliminar, permitió diseñar el estudio de extensión en pacientes respondedores, en el que observan una mejora continuada en la calidad de las respuestas plaquetares y mejoría hematológica en otros linajes celulares.

### Respuestas a eltrombopag en AAA refractaria a TIS y discontinuación de eltrombopag en respondedores

Para validar estos resultados, Desmond, et al., analizan en este estudio una cohorte global de 43 pacientes, con el objetivo primario de evaluar duración y calidad de las respuestas hematológicas, así como el impacto de la discontinuación de eltrombopag en pacientes que alcanzan respuesta estable. Los resultados obtenidos en cuanto a tasa de respuesta a los 3 y 4 meses son similares a previos (40%), con un tiempo medio de respuesta de 12 semanas, y en pacientes respondedores, el estudio de extensión, con una mediana de seguimiento de 12 meses, muestra mejorías progresivas en la calidad de las respuestas obtenidas, no sólo en linaje plaquetar, con independencia transfusional de plaquetas (ITP), sino también respuestas bilinaje y trilineaje, siendo el único factor predictivo de respuestas en el análisis multivariante, el recuento basal de reticulocitos.

En cuanto a la dosis de eltrombopag en AA, confirman la necesidad de administrar dosis superiores a las habituales en PTI, ya que ningún paciente responde a dosis inferiores a 100 mg, siendo la dosis máxima de 150 mg. Esto lo justifican por el hecho de que el estímulo a nivel de célula stem hematopoyética quiescente ha de ser superior al requerido en PTI a nivel de megacariocitos.

Por otro lado, establecen como prerequisites para la discontinuación, alcanzar una respuesta estable a eltrombopag, definida como, recuentos de plaquetas  $>50 \times 10^3 / \mu\text{L}$ , hemoglobina  $>10 \text{ g/dL}$  y neutrófilos  $>1 \times 10^3 / \mu\text{L}$ . En este estudio, 5 pacientes cumplían estos criterios e iniciaron un desescalado de dosis hasta la retirada del fármaco y con un tiempo medio de seguimiento de 13 meses, los 5 pacientes se mantenían

en respuesta estable y el examen medular mostró normocelularidad.

En cuanto al perfil de seguridad y efectos adversos, estos son similares a los reportados en PTI, a pesar de las dosis superiores administradas y no observan un incremento en la fibrosis medular, si bien, si observan el fenómeno de evolución clonal (monosomía 7, síndrome mielodisplásico) en un 19 % de pacientes (descrito en 15% de pacientes con AA en TIS), con un tiempo medio desde inicio de TIS a evolución clonal de 2 años, si consideramos que este fenómeno es más frecuente en no respondedores a TIS, no podemos atribuir este aumento en la frecuencia de evolución clonal al fármaco, pero si se recomienda la monitorización estrecha de pacientes con AA. Un factor predictivo de evolución clonal en AA, podría ser el acortamiento en longitud de los telómeros, como un indicador de inestabilidad cromosómica y por tanto, recomiendan un

cribado basal del cariotipo medular y dada la baja rentabilidad de esta técnica en AA, un estudio de SNP-arrays, para detectar anomalías clonales crípticas, que podrían suponer un mayor riesgo de evolución clonal.

### Comentarios

Interesante revisión sobre la eficacia terapéutica de eltrombopag, agonista oral de TPO en pacientes con AA adquirida severa que fracasan a TIS, con obtención de respuesta no sólo a nivel plaquetar, sino también a nivel de otros linajes celulares, siendo estas respuestas duraderas. Por otro lado, al igual que en PTI, pacientes en respuesta estable, pueden beneficiarse de la discontinuación de tratamiento, manteniendo respuesta hematológica, lo que sugiere un posible efecto inmunomodulador del eltrombopag en AA, que sin duda tendría una traducción en un mejor abordaje terapéutico y reducción de riesgo potencial de evolución clonal asociado a AA grave.

# 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.

## UNA VISIÓN GENERAL ACERCA DE LA ETIOPATOGENIA DE LA SARCOIDOSIS

Sawahata M y Sugiyama Y. SarcoidosisVasc Diffuse Lung Dis 2016; 33:112-6)

La sarcoidosis es una enfermedad multiorgánica. Aunque el aparato respiratorio es el más frecuentemen-

te implicado, casi cualquier órgano puede verse afectado, principalmente el corazón, hígado, piel, tracto gastrointestinal, alteraciones hematológicas, glándulas salivares, manifestaciones endocrinas, órganos reproductivos y riñones.

A pesar de que desde la descripción inicial de esta enfermedad, realizada por Hutchinson, han pasado

casi 140 años, son todavía muchas las sombras existentes sobre su etiopatogenia.

Hasta el momento, se sabe que el cuadro clínico de la enfermedad depende de factores como la raza, la duración de la enfermedad, el sitio y la extensión de la afectación en un determinado órgano y la actividad del proceso granulomatoso y que existen numerosos factores ambientales que pueden influir en su desarrollo.

El trabajo que comentamos se propone realizar una puesta a punto acerca de los conocimientos existentes acerca de la etiopatogenia de la sarcoidosis. Analiza los aspectos epidemiológicos basados principalmente en población japonesa, pero estableciendo paralelismos con otras áreas geográficas (como Dinamarca y Estados Unidos) así como las diferencias relacionadas con la edad (disminución de la incidencia en jóvenes y distribución bimodal en la mujer) y los cambios históricos en las características de los diferentes cuadros clínicos. Brevemente se refiere a los condicionantes genéticos de la enfermedad citando los numerosos trabajos que han investigado su presencia en la sarcoidosis, entre los que cabe destacar los distintos polimorfismos que afectan a antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad y, los más recientemente descritos para los loci relacionados con la vía de señales IL23/IL2. Polimorfismos que influyen en la eficacia para el procesamiento de antígenos, por parte de los linfocitos Th1 y Th17, y en la modulación dependiente de células Treg. No obstante, no se mencionan aquí otras alteraciones genéticas tales como las que afectan a proteínas heat-shock, a otras citoquinas aparte de las mencionadas, a la ECA o a la COX-2 (revisadas en Importancia de los polimorfismos de la Cox-2 en la presentación clínica de la sarcoidosis. Neumosur 2008; 20:140-5, publicación en la que colaboramos). Otros aspectos importantes del trabajo de Sawahata son los relativos a las influencias que otros factores externos (como infecciones o agentes físico-químicos) o internos (insuficiencia ovárica o defi-

ciencia de vitamina D) pueden ejercer sobre un terreno genéticamente susceptible para el desarrollo de la enfermedad. Por último se discute el influjo que los conocimientos sobre su patogenia pueden tener sobre el desarrollo de nuevas estrategias para el tratamiento y la prevención de la sarcoidosis.

## SARCOIDOSIS, ¿MICOBACTERIAS SÍ O NO?

Fang Ch, Huang H, Xu Z. PLoS ONE 2016;11(8): e0154716. doi:10.1371/journal.pone.0154716

De lo general a lo concreto. Pasamos ahora a considerar el estado actual de la cuestión acerca de la responsabilidad de las micobacterias en el desarrollo de sarcoidosis. El trabajo que comentamos es un metaanálisis basado en la revisión sistemática de artículos relevantes recogidos en las bases de datos PubMed, Embase y Cochrane Library entre enero de 1990 y octubre de 2015.

De un total de 2024 trabajos, se consideraron válidos 12 estudios caso-control (seis procedentes de EE.UU, dos de India y uno, respectivamente, de Alemania, Holanda, Polonia, Suiza y Australia) que incluyeron 733 participantes. Una inmunorrespuesta positiva (bien mediada por células o bien humoral) fue significativamente mayor en los pacientes con sarcoidosis que en los controles. Lógicamente, no hubo una uniformidad total en las técnicas analíticas empleadas. Sintetizamos los resultados obtenidos:

La odds ratio (OR) de la positividad de respuesta de células T en pacientes, vs. controles con PPD- (o desconocido) fue 5,54 (IC 95% 3,56-8,1); la OR fue de 16,70 (IC 95% 8,19-34,08) y de 1,48 (IC 95% 0,74-2,96) para los dos subgrupos de controles, con PPD- controls y con PPD desconocido. Por otra parte, la OR de positividad en pacientes con sarcoidosis vs. controles PPD+ (infección TBC latente) fue 0,26 (IC 95% 0,10-0,66).

Con respecto a la respuesta humoral, la OR de los pacientes vs. a

los controles fue de 20,43 (IC 95 % 5,53-75,53). Respecto a los subgrupos de controles PPD- y PPD desconocido la OR fue de 11,93 (IC 95 % 2,15-66,27) y 41,97 (IC 95 % 5,24-336,15) respectivamente.

Aparte de sus propios datos, los autores revisan las distintas evidencias que relacionan las micobacterias con la sarcoidosis (desde el aislamiento directo del germen, con resultados muy dispares, a las más modernas técnicas de detección molecular). Pero reconocen que la simple detección de dichas moléculas no es un argumento definitivo acerca de una relación causa-efecto evidente. La conclusión de los autores es que este metaanálisis confirma que existe al menos evidencia de asociación entre micobacterias, especialmente *M. tuberculosis* y sarcoidosis. Los antígenos insolubles de las micobacterias (entre los que se mencionan 6-kDa ESAT6, catalasa-peroxidasa (mKatG), superóxido dismutasa A (Sod A) y las proteínas shock-calor (Mtb-hsp) estarían implicados en la patogénesis de la sarcoidosis más bien que la micobacteria completa dando lugar a una respuesta inmune de tipo IV.

## Comentarios

Al final... nada nuevo. ¿Hay una relación entre tuberculosis y sarcoidosis? Parece que sí. La amplitud de este metaanálisis parece que lo refuerza. Pero... ¿hasta dónde? Lo más probable, a la vista de las evidencias con que contamos, la infección por micobacterias sería un primer impulso (aunque no sería el único agente existente) que daría lugar a una respuesta inmunitaria y autoperpetuada (Hit and run) contra alguno o algunos de sus antígenos.

## ESTRATIFICACION DEL RIESGO DE EVENTOS CARDIACOS EN SARCOIDOSIS MEDIANTE RESONANCIA MAGNETICA (RM)

Masakazu Yasuda M, Iwanaga Y, Kato T, et al. Open Heart. 2016 Aug 1;3(2):e000437.

La participación cardíaca de la enfermedad es una de las situaciones más

graves que ponen en riesgo la vida de los pacientes con sarcoidosis. La valoración de riesgo es primordial para establecer un programa de seguimiento y unas actuaciones terapéuticas lo más eficaces posible.

Estos autores, japoneses (“como su propio nombre indica”), nos proporcionan un interesante estudio acerca del valor de las imágenes mediante imágenes de RM cardíaca con realce tardío de gadolinio en 81 pacientes consecutivos con sarcoidosis cardíaca (SC) y su relación con la evolución clínica. El seguimiento se realizó durante todo el año 2015 en el que se registró la incidencia de eventos mayores cardíacos (ECM) incluyendo taquiarritmias ventriculares (TAV).

Los parámetros investigados mediante RM fueron la estimación de la masa ventricular izquierda (MVI) así como la masa fibrótica (MF) y su localización

Los resultados más importantes fueron: el incremento de la MF del

ventrículo izquierdo (VI) se asoció con un aumento de prevalencia, altamente significativo, de TAV ( $p < 0,001$ ); La localización conjunta en las áreas basal anterior del VI y basal anteroseptal de ventrículo derecho (VD) también se asoció significativamente con el desarrollo de TAV ( $p < 0,001$ ). Mediante curva de supervivencia (Kaplan-Meier), durante un seguimiento medio de 22,1 meses, se comprobó que, tanto la MF como su agrupación en las zonas indicadas, se asociaron significativamente con el desarrollo de ECM o TAV y que, cuando se combinaron, la estratificación del riesgo era mejor que cuando se consideraron aisladamente ( $p < 0,001$ ); mediante análisis proporcional de riesgo de Cox la localización agrupada constituyó un predictor independiente para una u otra variante.

Concluyen los autores que tanto la MF como su localización (basal anterior/anteroseptal de VI o de VD)

se asocia fuertemente con ECM o TAV. Por ello, consideran que la RM cardíaca con realce tardío de gadolinio puede ser de gran utilidad en la estratificación del riesgo en pacientes con SC.

### Comentarios

El estudio tiene varias limitaciones, como reconocen los propios autores, como es el número relativamente corto de paciente, el carácter retrospectivo, algunas inconsistencias en la consideración de SC, y la exclusión de algunos pacientes (con afectación renal, portadores de marcapasos) para los que se consideró que el riesgo para incluirlos en el estudio no era aceptable (con lo cual pudo haberse infravalorado la frecuencia de ECM). A pesar de ello consideramos que se trata de un trabajo de gran interés que hace hincapié en la necesidad de una estrecha vigilancia en pacientes con SC.

# GENÉTICA



Javier Martín Ibañez  
David González Serna

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

## IDENTIFICACIÓN DE UNA DELECIÓN DE RIESGO EN ARTRITIS PSORIÁSICA MEDIANTE EL ESTUDIO DE VARIANTES DEL NÚMERO DE COPIAS

A deletion at ADAMTS9-MAG1 locus is associated with psoriatic arthritis risk. Julià A, Pinto JA, Gratacós J, et al. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1875-1881.

En los últimos años, gracias a los estudios de asociación de genoma completo o GWAS (del inglés “Genome-wide Association Studies”) basa-

dos en cambios de una única base o SNPs (del inglés “Single Nucleotide Polymorphisms”), se han identificado más de 30 loci de susceptibilidad a sufrir Artritis Psoriásica (Psoriatic Arthritis, PsA). Sin embargo, aún se desconoce más del 50% del riesgo genético de padecer esta enfermedad. Gran parte de este riesgo se debe a otros tipos de variantes estructurales del genoma que no pueden ser identificadas mediante plataformas de genotipado basadas en SNPs, como es el caso de las variantes del número de copias o CNVs

(del inglés “Copy Number Variants”).

Las CNVs se definen como segmentos de ADN cuyo tamaño puede variar desde 1 kilobase hasta varias megabases, y que presentan un número de copias variable si se compara con un genoma de referencia. Estas CNVs pueden estar ausentes (delecciones), repetidas un cierto número de veces (amplificaciones) o, incluso, presentarse reordenadas.

En este estudio, Julià y colaboradores realizaron, por primera vez, un análisis de genoma completo de CNVs en PsA. Para ello, analizaron

una cohorte española con un total de 835 pacientes que presentan PsA y 1.498 controles sanos utilizando una plataforma de microarray. Una vez identificadas las CNVs, se estudiaron un total de 165 (aquellas presentes en más del 5% de los individuos) mediante GWAS, para determinar si existe asociación de las mismas con el riesgo a sufrir PsA. El estudio reveló una asociación altamente significativa para una delección localizada en la región intergénica de los genes ADAMTS9 y MAGI1. Hasta la fecha, esta región no se había visto asociada con PsA u otras enfermedades inmuno-mediadas. Posteriormente, llevaron a cabo la secuenciación de la región intergénica mediante la plataforma de secuenciación de Illumina (Illumina, San Diego, USA) en 100 pacientes y 100 controles, observando que se trata de una delección de 28.879 pares de bases. Por último, realizaron un estudio de replicación

en cohortes independientes utilizando el sistema de genotipado TaqMan (Applied Biosystems, Foster City, California, USA). Observaron que la asociación entre la delección de estudio y el riesgo a sufrir PsA se mantenía altamente significativa. También se realizó este estudio de asociación mediante el sistema de genotipado TaqMan en pacientes que únicamente presentaban psoriasis cutánea frente a controles sanos. En este análisis no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos de asociación entre la delección de estudio y la presencia de psoriasis cutánea, por lo que esta CNV parece estar asociada exclusivamente con el desarrollo de la PsA.

### Comentarios

Los GWAS han identificado con éxito gran cantidad de variantes genéticas asociadas al riesgo de padecer PsA, así como otras enfermedades auto-

inmunes. Sin embargo, el presente trabajo demuestra la necesidad de complementar estos estudios con aquellos basados en otro tipo de variantes, como es el caso de las variantes estructurales, para desentrañar la llamada heredabilidad perdida de estas enfermedades.

En este trabajo no se ha observado ningún tipo de evidencia de que esta delección presente una acción reguladora. Sin embargo, resulta cada vez más evidente que gran cantidad de las variantes reguladoras solo pueden detectarse en los tejidos específicos en los que se expresan y/o bajo condiciones adecuadas de estimulación. Por tanto, será necesario realizar investigaciones que traten de definir los mecanismos funcionales que subyacen tras la asociación encontrada. También resultaría de gran interés realizar estudios de replicación para evaluar la frecuencia y el efecto de esta delección en otras poblaciones.

# PEDIATRÍA



Marisol Camacho Lovillo  
María José Lirola Cruz

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

## CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN 2016 PARA EL SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA ASOCIADO A LA ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÉMICA

Ravelli A, et al. Ann Rheum Dis 2016;75: 481-489.

El propósito primario del proyecto colaborativo internacional auspiciado por EULAR, ACR y PRINTO descrito en este artículo, es desarrollar un conjunto de criterios diagnósticos del síndrome de activación macrofá-

gica (SAM) que acontece en la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) basándose en la combinación de la opinión de expertos, de la evidencia encontrada en la literatura médica y de los datos obtenidos en el análisis de pacientes reales.

El proceso incluyó 6 fases: (1) Encuesta Delphi a reumatólogos pediátricos internacionales encaminadas a detectar los hallazgos del SAM potencialmente útiles de incluir en los criterios de clasificación; (2) recopilación de datos a gran escala de pacientes con SAM asociados a AIJs y otras 2 condiciones que podrían ser confun-

didas con el SAM; (3) procedimiento online para establecer el consenso entre expertos; (4) selección de los criterios diagnósticos a través de un análisis estadístico; (5) selección de los criterios diagnósticos finales en una conferencia de consenso y (6) validación transversal de los criterios diagnósticos finales.

Noventa y cinco especialistas en reumatología y hematología pediátrica de 33 países aportaron los datos de 1111 pacientes, 362 con SAM asociado a AIJs, 404 con AIJs activa sin SAM y 345 con infección sistémica. Se creó un comité de 28 expertos



(20 reumatólogos y 8 hematólogos) a los que se les pidió que clasificasen a 428 pacientes (randomizados de los 1111) en función de si presentaban un SAM o no basándose en los datos clínicos y analíticos al inicio de la enfermedad. Se realizó el análisis estadístico sólo de los datos obtenidos de los pacientes en los que se alcanzó un consenso diagnóstico mínimo del 80 %. Se evaluó la capacidad de los criterios diagnósticos candidatos para clasificar a pacientes de forma individual como SAM o no SAM, obteniéndose estos criterios candidatos de la revisión de la literatura y de los datos del estudio. Se examinaron un total de 982 criterios candidatos. Los 37 criterios mejores y 8 más obtenidos de la literatura se analizaron en la conferencia internacional de consenso, alcanzándose un consenso entre expertos del 82 % en los 5 criterios finales de clasificación. En el análisis de validación, estos criterios tuvieron una sensibilidad de 0,73 y una especificidad de 0,99. La concordancia entre la clasificación (SAM, no SAM) obtenida por los nuevos criterios y la realizada por el médico tratante fue alta ( $\kappa = 0,76$ ).

### Comentarios

Un paciente febril en el que se sospecha o está diagnosticado de AIJs se clasificará como SAM si presenta ferritina  $>684$  ng/mL y al menos 2 de los siguientes criterios: plaquetas  $<181\ 000/\mu\text{L}$ , AST  $>48$  U/L, triglicéridos  $>156$  mg/dL, fibrinógeno  $<360$  mg/dL. Los nuevos criterios incluyen variables de laboratorio y no manifestaciones clínicas a excepción de la fiebre, ya que normalmente se sospecha de un SAM ante ciertas alteraciones de laboratorio, mientras que la clínica a menudo aparecen de forma tardía o es similar a la observada en otras entidades. Dada la gravedad de esta complicación se necesita un diagnóstico lo más temprano posible. La cifra de ferritina fue el parámetro que más influenció a los expertos en la clasificación de un paciente. Consideraron la presencia de fiebre prerrequisito para la clasificación del SAM, ya que fue el hallazgo clínico más frecuentemente hallado en la encuesta Delphi. Dado que la

hemofagocitosis a menudo está ausente durante la fase temprana del SAM y su demostración requiere técnicas invasivas, se consideró que no era necesaria para la clasificación. Aunque los criterios de clasificación finales presentaron una elevada validez, hay que tener en cuenta que se desarrollaron utilizando el consenso de expertos como "gold standard". La disparidad existente entre el diagnóstico del SAM por los expertos y por los médicos tratantes podría explicarse porque basaron su opinión en los hallazgos clínicos y de laboratorio recogidos en un solo punto de la enfermedad, sin conocer la evolución de la misma. Se necesitan más datos para determinar si los nuevos criterios tienen que redefinirse para aquellos pacientes con AIJs en tratamiento con anti-IL1 y anti-IL6.

### COHORTE DE ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÉMICA. REGISTRO CARRA 2010-2013

Janow G, Schanberg LE, Setoguchi S, et al.; CARRA Legacy Registry Investigators. *J Rheumatol.* 2016 Sep;43(9):1755-62.

Se ha utilizado el registro de Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) para identificar las características demográficas y clínicas, tendencia de tratamientos empleados y variables asociadas a mayor actividad de la enfermedad, de una cohorte de pacientes con Artritis idiopática Juvenil sistémica (AIJs).

En este registro se recogieron pacientes desde el año 2010, de 62 centros de Estados Unidos y Canadá. Los pacientes podían incluirse en cualquier momento del curso de su enfermedad. Eran diagnosticados por su médico y debían cumplir criterios ILAR para AIJs. Se excluyeron del grupo (435) los pacientes que no cumplían criterios ILAR (63). En el momento de inclusión de los 372 pacientes, la mediana de duración de enfermedad era de 3,7 años y el conteo articular 0. Solo el 7 % presentaban una clase funcional ACR de III o IV; 26 % estaban

recibiendo tratamiento con anti-IL-1, 46 % FAME no biológico y 29 % glucocorticoides. Cinco pacientes estaban recibiendo más de un biológico. Entre 2010 y 2013 hubo una disminución de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) y anti TNF y un aumento de anti-IL-6. Se hizo un análisis multivariante en aquellos pacientes con más de 6 meses de duración de la enfermedad para ver las características asociadas a aumento de actividad. Los pacientes afroamericanos tenían un peor conteo articular ( $p = 0,003$ ), peor estado funcional ( $p = 0,01$ ) y valoración física global ( $p = 0,008$ ). De los 255 pacientes con más de 2 años de duración de la enfermedad, 56 % no tenían ni artritis ni síntomas sistémicos, 32 % tenían solo actividad articular, 5,1 % características sistémicas solo, 7,5 % enfermedad sistémica y articular

### Comentarios

Esta cohorte presentada como la más amplia publicada hasta la fecha, refleja que las características de estos pacientes no difieren de las descritas previamente. La mayoría presentan una enfermedad con baja actividad, probablemente porque cada vez estos pacientes se diagnostiquen de forma más precoz y se traten antes con fármacos biológicos. La publicación de guías de recomendación para su manejo y la aprobación de nuevas terapias biológicas como anti-IL-6 han mejorado claramente el pronóstico.

Este registro sin embargo tiene limitaciones importantes, no recoge dosis ni duración de los tratamientos, datos analíticos o complicaciones de AIJs.

La AIJs difiere del resto de subtipos de AIJ en su etiopatogenia, tratamiento, pronóstico y complicaciones. Constituye un grupo muy heterogéneo dentro del cual el subgrupo con artritis persistente es el que tiene peor pronóstico y en el que habría que focalizar los estudios para encontrar el tratamiento más adecuado. También sería necesario estandarizar el tratamiento de su complicación más temida, el síndrome de activación macrofágica.

# COMUNICACIONES

## al Congreso de Sevilla, del 13 al 15 de octubre

### IDENTIFICACIÓN DE COG6 COMO UN NUEVO LOCUS DE RIESGO COMPARTIDO PARA LA ARTRITIS REUMATOIDE Y EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Ana Márquez<sup>1</sup>, Laura Vidal-Bralo<sup>2</sup>, Luis Rodríguez-Rodríguez<sup>3</sup>, Miguel A. González-Gay<sup>4</sup>, Alejandro Balsa<sup>5</sup>, Isidoro González-Álvaro<sup>6</sup>, Patricia Carreira<sup>7</sup>, Norberto Ortego-Centeno<sup>8</sup>, María M Ayala-Gutiérrez<sup>9</sup>, Francisco José García-Hernández<sup>10</sup>, M. Francisca González-Escribano<sup>11</sup>, José Mario Sabio<sup>12</sup>, Carles Tolsa<sup>13</sup>, Ana Suárez<sup>14</sup>, Antonio González<sup>3</sup>, Leonid Padyukov<sup>15</sup>, Jane Worthington<sup>16</sup>, Timothy Vyse<sup>17,18</sup>, Marta E. Alarcón-Riquelme<sup>19,20</sup>, Javier Martín<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Instituto de Parasitología y Biomedicina "López-Neyra," CSIC, PTS Granada, Granada. <sup>2</sup> Laboratorio de Investigación 10 y Unidad de Reumatología, Instituto de Investigación Sanitaria - Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. <sup>3</sup> Departamento de Reumatología e Instituto de Investigación Sanitaria (IdISSC), Hospital Clínico San Carlos, Madrid. <sup>4</sup> Departamento de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander. <sup>5</sup> Departamento de Reumatología e Instituto de Investigación Sanitaria (IdiPAZ), Hospital La Paz, Madrid. <sup>6</sup> Departamento de Reumatología e Instituto de Investigación Sanitaria (IP), Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. <sup>7</sup> Departamento de Reumatología, Hospital 12 de Octubre, Madrid. <sup>8</sup> Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Clínico San Cecilio, Granada. <sup>9</sup> Departamento de Medicina Interna, Hospital Carlos Haya, Málaga. <sup>10</sup> Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. <sup>11</sup> Departamento de Inmunología, Hospital Universitario Virgen del Rocío (IBiS, CSIC, US), Sevilla. <sup>12</sup> Departamento de Medicina Interna, Hospital Virgen de las Nieves, Granada. <sup>13</sup> Departamento de Medicina Interna, Hospital Parc Taulí, Sabadell. <sup>14</sup> Departamento de Biología Funcional, Área de Inmunología, Facultad de Medicina,

Universidad de Oviedo, Oviedo. <sup>15</sup> Karolinska Institutet, Rheumatology Unit, Department of Medicine, Stockholm, Sweden. <sup>16</sup> Arthritis Research UK Centre for Genetics and Genomics, Centre for Musculoskeletal Research, Institute of Inflammation and Repair, Manchester Academic Health Science Centre, The University of Manchester, Manchester, UK. <sup>17</sup> Division of Genetics and Molecular Medicine, King's College London, London, UK. <sup>18</sup> Division of Immunology, Infection and Inflammatory Disease, King's College London, London, UK. <sup>19</sup> Centro de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO), Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía, Granada. <sup>20</sup> Institute for Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

**Objetivo:** Una de las principales limitaciones de los estudios de asociación en autoinmunidad es la dificultad para identificar variantes genéticas de riesgo con efectos moderados, debido al gran tamaño muestral requerido y a la relativamente baja prevalencia de estas enfermedades. Esta limitación ha sido parcialmente superada mediante la combinación de datos del genoma completo de distintas patologías considerándolas como un único fenotipo. En los últimos años, los estudios de asociación del genoma completo han identificado varios locus de riesgo compartidos entre la artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematosos sistémico (LES); sin embargo, hasta el momento, no se ha examinado a fondo el solapamiento genético entre estas dos enfermedades. El objetivo de este estudio fue identificar nuevos loci de riesgo comunes a la AR y el LES mediante la realización de un meta-análisis incluyendo datos del genoma completo de ambas enfermedades.

**Material y métodos:** En primer lugar, se llevaron a cabo meta-análisis

específicos de cada enfermedad, AR (3.911 casos and 4.083 controles) y LES (2.237 casos and 6.315 controles). Posteriormente, se realizó un meta-análisis incluyendo datos de ambas patologías. Los polimorfismos con valores de  $p < 1 \times 10^{-5}$  en el meta-análisis combinado y  $p < 0.01$  en el meta-análisis específico de cada enfermedad, se seleccionaron para replicación en cohortes adicionales (13.641 AR y 31.921 controles y 1.957 LES y 4.588 controles).

**Resultados:** El meta-análisis global, incluyendo las cohortes iniciales y las de replicación, mostró una asociación del polimorfismo rs9603612, localizado cerca del gen COG6, con ambas patologías ( $p=2.95E-13$ ). Análisis in silico indicaron que este polimorfismo actúa como una variante reguladora influyendo en la expresión de COG6 en monocitos. Además, los análisis de interacción proteína-proteína y de enriquecimiento en rutas biológicas indicó la existencia de solapamiento para procesos biológicos específicos, especialmente la ruta de señalización del interferon tipo I.

**Conclusiones:** En resumen, este estudio añade COG6 a la lista de factores de riesgo compartidos entre la AR y el LES. Dada la existencia de vías genéticas comunes a ambas enfermedades, la reclasificación de los pacientes desde un punto de vista genético llevará a procedimientos terapéuticos más específicos y eficaces.

Funding: la realización de este trabajo estuvo apoyada por los siguientes proyectos: The European IMI BTCure Program y the EU/EFPIA Innovative Medicines Initiative Joint Undertaking PRECISESADS (ref: 115565).

## ANÁLISIS DEL COMPONENTE GENÉTICO COMPARTIDO ENTRE ESCLEROSIS SISTÉMICA Y ARTRITIS REUMATOIDE

Elena López-Isac<sup>1</sup>, Jose-Ezequiel Martín<sup>1</sup>, Shervin Assassi<sup>2</sup>, Carmen Pilar Simeón<sup>3</sup>, Patricia Carreira<sup>4</sup>, Norberto Ortego-Centeno<sup>5</sup>, Mayka Freire<sup>6</sup>, Emma Beltrán<sup>7</sup>, Javier Narváez<sup>8</sup>, Juan José Alegre-Sancho<sup>9</sup>, the Spanish Scleroderma Group<sup>10</sup>, Benjamin Fernández-Gutiérrez<sup>11</sup>, Alejandro Balsa<sup>12</sup>, Ana M Ortiz<sup>13</sup>, Miguel A González-Gay<sup>14</sup>, Lorenzo Beretta<sup>15</sup>, Alessandro Santaniello<sup>15</sup>, Chiara Bellocchi<sup>15</sup>, Claudio Lunardi<sup>16</sup>, Gianluca Moroncini<sup>17</sup>, Armando Gabrielli<sup>17</sup>, Torsten Witte<sup>18</sup>, Nicolas Hunzelmann<sup>19</sup>, Jörg H.W. Distler<sup>20</sup>, Gabriella Riekemasten<sup>21</sup>, Annette H van der Helm-van Mil<sup>22</sup>, Jeska de Vries-Bouwstra<sup>22</sup>, Cesar Magro<sup>22</sup>, Alexandre E. Voskuy<sup>23</sup>, Madelon C Vonk<sup>24</sup>, Øyvind Molberg<sup>25</sup>, Tony Merriman<sup>26</sup>, Roger Hesselstrand<sup>27</sup>, Annika Nordin<sup>28</sup>, Leonid Padyukov<sup>28</sup>, Ariane Herrick<sup>29</sup>, Steve Eyre<sup>29</sup>, Bobby PC Koeleman<sup>30</sup>, Christopher P. Denton<sup>31</sup>, Carmen Fonseca<sup>31</sup>, Timothy RDJ Radstake<sup>32</sup>, Jane Worthington<sup>29</sup>, Maureen D. Mayes<sup>2</sup>, Javier Martín<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Parasitology and Biomedicine López-Neyra, IPBLN-CSIC, PTS Granada, Granada, Spain. <sup>2</sup> The University of Texas Health Science Center-Houston, Houston, USA. <sup>3</sup> Department of Internal Medicine, Valle de Hebrón Hospital, Barcelona, Spain. <sup>4</sup> Department of Rheumatology, 12 de Octubre University Hospital, Madrid, Spain. <sup>5</sup> Department of Internal Medicine, Clinic University Hospital, Granada, Spain. <sup>6</sup> Department of Internal Medicine, Thrombosis and Vasculitis Unit, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Spain. <sup>7</sup> Department of Rheumatology, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain. <sup>8</sup> Department of Rheumatology, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, Spain. <sup>9</sup> Department of Rheumatology, Hospital Universitari Doctor Peset, Valencia, Spain. <sup>10</sup> See supplementary note. <sup>11</sup> Rheumatology Service, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain. <sup>12</sup> Rheumatology Unit, Hospital Universitario La Paz, Instituto de Investigación Sanitaria La Paz, IdiPAZ, Madrid, Spain. <sup>13</sup> Rheumatology Service, Hospital Universitario La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, Madrid, Spain. <sup>14</sup> Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Division of Rheumatology, Clinical University Hospital of Santiago de Compostela, Spain. <sup>15</sup> Referral Center for Systemic Autoimmune Diseases, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Milan Italy. <sup>16</sup> Department of Medicine, Università degli Studi di Verona, Verona, Italy. <sup>17</sup> Clinica Medica, Department of Clinical and Molecular Science, Università Politecnica delle Marche and Ospedali Riuniti, Ancona, Italy. <sup>18</sup> Department of Clinical Immunology, Hannover Medical School, Hannover, Germany. <sup>19</sup> Department of Dermatology, University of Cologne, Cologne, Germany. <sup>20</sup> Department of Internal Medicine, Institute for Clinical Immunology, University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany. <sup>21</sup>

Clinic of Rheumatology, University of Lübeck, Lübeck, Germany. <sup>22</sup> Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands. <sup>23</sup> Department of Rheumatology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands. <sup>24</sup> Department of Rheumatology, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, The Netherlands. <sup>25</sup> Rheumatology Unit, Oslo University Hospital Rikshospitalet and Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway. <sup>26</sup> Department of Biochemistry, University of Otago, New Zealand. <sup>27</sup> Department of Rheumatology, Lund University, Lund, Sweden. <sup>28</sup> Rheumatology Unit, Department of Medicine, Karolinska University Hospital, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. <sup>29</sup> Centre for Musculoskeletal Research and NIHR Manchester Musculoskeletal Biomedical Research Unit, The University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK. <sup>30</sup> Section Complex Genetics, Department of Medical Genetics, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands. <sup>31</sup> Centre for Rheumatology, Royal Free and University College Medical School, London, United Kingdom. <sup>32</sup> Department of Rheumatology & Clinical Immunology, Laboratory of Translational Immunology, department of Immunology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands.

**Objetivo:** una estrategia desarrollada para la identificación de loci de susceptibilidad comunes consiste en la realización de meta-GWAS (GWAS, del inglés "genome-wide association study") combinando los GWAS de dos o más enfermedades. En este estudio, aplicamos esta estrategia para identificar de forma sistemática nuevos factores de riesgo comunes para la esclerodermia (SSc, del inglés "systemic sclerosis") y la artritis reumatoide (RA, del inglés "rheumatoid arthritis"), dos enfermedades complejas que comparten rasgos clínicos e inmunológicos, además de una considerable proporción de su componente genético.

**Material y métodos:** este estudio incluyó un total de 8,830 pacientes con SSc, 16,870 pacientes con RA y 43,393 controles sanos de ascendencia europea. Se realizó un meta-análisis combinando los datos de GWAS para SSc y RA mediante una estrategia que permitió identificar tanto loci con efectos en la misma dirección para ambas enfermedades, como loci con efectos opuestos. Los polimorfismos que alcanzaron un valor  $p < 5 \times 10^{-6}$  en el análisis combinado y un p-valor nominal en cada GWAS por separado ( $p < 0.05$ ) se seleccionaron para la fase de replicación. Finalmente, se realizó un meta-análisis incluyendo ambas fases del estudio.

**Resultados:** el meta-GWAS combinando SSc y RA identificó varios loci con señales de asociación nominales ( $p < 5 \times 10^{-6}$ ). Parte de estos loci estaban localizados en regiones genómicas no descritas como factores de riesgo comunes. Además, se encontraron loci previamente asociados a ambas enfermedades. El seguimiento de las nuevas posibles señales compartidas entre SSc y RA en la fase de replicación identificó IRF4 como nuevo factor de riesgo común ( $p_{\text{combined}} = 3.29 \times 10^{-12}$ ). El análisis in silico de las vías moleculares comunes en base a todos los loci compartidos entre SSc y RA conocidos identificó la ruta del interferón tipo I y de la interleucina 12 como los principales factores etiopatogénicos comunes a ambas enfermedades. **Conclusiones:** el presente estudio identificó IRF4 como nuevo locus de susceptibilidad común para SSc y RA. La identificación de factores de riesgo comunes en autoinmunidad puede ayudar al estudio e identificación de vías patogénicas comunes, lo que podría representar una ventaja clínica proporcionando soporte para la generación de nuevas hipótesis de reposicionamiento de fármacos.

## NO ASOCIACIÓN DE PTPN22 Y ENFERMEDAD DE BEHÇET: ESTUDIO CASO-CONTROL EN POBLACIÓN ESPAÑOLA Y META-ANÁLISIS.

Lourdes Ortiz Fernández<sup>1</sup>, Marco Antonio Montes Cano<sup>1</sup>, José Raúl García Lozano<sup>1</sup>, Marta Conde Jaldón<sup>1</sup>, Norberto Ortego Centeno<sup>2</sup>, Rocío González Leon<sup>3</sup>, Gerard Espinosa<sup>4</sup>, Genaro Graña Gil<sup>5</sup>, Juan Sánchez Bursón<sup>6</sup>, María Rosa Juliá<sup>7</sup>, Roser Solans<sup>8</sup>, Ricardo Blanco<sup>9</sup>, Ana Celia Barnosi Marín<sup>10</sup>, Patricia Fanlo<sup>11</sup>, Mónica Rodríguez Carballeira<sup>12</sup>, Teresa Camps<sup>13</sup>, Santos Castañeda<sup>14</sup>, Javier Martín<sup>15</sup>, María Francisca González Escribano<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Inmunología, IBIIS, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Spain. <sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico San Cecilio, Granada, Spain. <sup>3</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain. <sup>4</sup>Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clinic, Barcelona, Spain. <sup>5</sup>Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario, A Coruña, Spain. <sup>6</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, Spain. <sup>7</sup>Servicio de Inmunología, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, Spain. <sup>8</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. <sup>9</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, Spain. <sup>10</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital de Torrecárdenas, Almería,

Spain. <sup>11</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Camino, Pamplona, Spain. <sup>12</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Mútua, Terrassa, Barcelona, Spain. <sup>13</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga, Spain. <sup>14</sup>Servicio de Reumatología, Hospital de la Princesa, Madrid, Spain. <sup>15</sup>Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Granada, Spain.

**Objetivo:** El gen *PTPN22* juega un papel importante en muchas enfermedades inmunomediadas. Dos estudios previos investigan la asociación de una variante funcional (R620W) de *PTPN22* con la enfermedad de Behçet (EB). Sin embargo, los resultados no son concluyentes y tampoco existe ninguna publicación que cubra todo el gen por lo que el propósito de este trabajo era intentar esclarecer la posible asociación de *PTPN22* con EB.

**Material y métodos:** La cohorte estaba comprendida por un total de 404 pacientes de EB y 1517 controles sanos. Se analizó la variante funcional (rs2476601) en nuestra población y se realizó un meta-análisis que incluía la información previamente publicada de tres poblaciones (ingleses, turcos y oriente medio) junto con nuestros resultados. Para cubrir el gen completo se genotiparon seis tagSNPs. El genotipado de los siete SNPs se realizó por PCR a tiempo real mediante sondas TaqMan®. El cálculo del poder estadístico, el análisis de la distribución de frecuencias y el meta-análisis se realizaron con los programas CaTS, PLINK y StatsDirect, respectivamente.

**Resultados:** Los resultados del meta-análisis, con las cuatro poblaciones, no evidenciaban asociación de R620W con EB (PDL=0.554, OR=0.74; IC95% 0.27 a 2.01). Del estudio del gen completo, tampoco se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en la distribución de las frecuencias entre pacientes y controles para ninguno de los polimorfismos incluidos.

**Conclusiones:** Nuestros resultados no sugieren ninguna evidencia de que *PTPN22* juegue un papel principal en EB.

## ANÁLISIS DEL COMPONENTE GENÉTICO DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET. IDENTIFICACIÓN DE UN NUEVO LOCUS DE SUSCEPTIBILIDAD Y ANÁLISIS EXHAUSTIVO DE LA REGIÓN HLA

Lourdes Ortiz Fernández<sup>1</sup>, Francisco David

Carmona<sup>2</sup>, Marco Antonio Montes Cano<sup>1</sup>, José Raúl García Lozano<sup>1</sup>, Marta Conde Jaldón<sup>1</sup>, Norberto Ortego Centeno<sup>3</sup>, María Jesús Castillo<sup>4</sup>, Gerard Espinosa<sup>5</sup>, Genaro Graña Gil<sup>6</sup>, Juan Sánchez Bursón<sup>7</sup>, María Rosa Juliá<sup>8</sup>, Roser Solans<sup>9</sup>, Ricardo Blanco<sup>10</sup>, Ana Celia Barnosi Marín<sup>11</sup>, Ricardo Gómez de la Torre<sup>12</sup>, Patricia Fanlo<sup>13</sup>, Mónica Rodríguez Carballeira<sup>14</sup>, Luis Rodríguez Rodríguez<sup>15</sup>, Teresa Camps<sup>16</sup>, Santos Castañeda<sup>17</sup>, Juan José Alegre Sancho<sup>18</sup>, Javier Martín<sup>2</sup>, María Francisca González Escribano<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Department of Immunology, Hospital Universitario Virgen del Rocío (IBiS, CSIC, US), Sevilla, 41013, Spain. <sup>2</sup>Instituto de Parasitología y Biomedicina "López-Neyra", CSIC, PTS Granada, Granada, 18016, Spain. <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Hospital Clínico San Cecilio, Granada, 18003, Spain. <sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, 41003, Spain. <sup>5</sup>Department Autoimmune Diseases, Hospital Universitari Clínic, Barcelona, 08036, Spain. <sup>6</sup>Department of Rheumatology, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, 15006, Spain. <sup>7</sup>Department of Rheumatology, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, 41014, Spain. <sup>8</sup>Department of Immunology, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, 07120, Spain. <sup>9</sup>Department of Internal Medicine, Autoimmune Systemic Diseases Unit, Hospital Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, 08035, Spain. <sup>10</sup>Department of Rheumatology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, 39008, Spain. <sup>11</sup>Department of Internal Medicine, Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, 04009, Spain. <sup>12</sup>Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Central de Asturias, Asturias, 33011, Spain. <sup>13</sup>Department of Internal Medicine, Hospital Virgen del Camino, Pamplona, 31008, Spain. <sup>14</sup>Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa, 08221, Spain. <sup>15</sup>Department of Rheumatology, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, 28040, Spain. <sup>16</sup>Department of Internal Medicine, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, 29010, Spain. <sup>17</sup>Department of Rheumatology, Hospital de la Princesa, IIS-Princesa, Madrid, 28006, Spain. <sup>18</sup>Department of Rheumatology, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, 46017, Spain.

**Objetivo:** La enfermedad de Behçet (EB) es una vasculitis inmunomediada cuya etiología permanece en gran parte desconocida. El objetivo de este trabajo era profundizar en el conocimiento del componente genético de EB.

**Material y métodos:** Se seleccionó una plataforma de genotipado orientada al estudio de genes relacionados con enfermedades de base inmunológica, el ImmunoBead-chip (Illumina). Este chip incluye 196,524 variantes genéticas localizadas en 186 *loci*. El genotipado se realizó en una cohorte

de 278 pacientes de EB y 1517 controles sanos. Dos SNPs se seleccionaron para una fase de replicación que incluía 130 casos y 600 controles. Además, llevamos a cabo un análisis exhaustivo de la región HLA para lo que se imputaron SNPs, alelos clásicos de HLA (a dos y a cuatro dígitos de resolución) y variantes aminoacídicas.

**Resultados:** De acuerdo con nuestros resultados, la asociación más fuerte reside dentro de la región HLA de clase I, HLA-B\*51 (p=6.82E-32, OR= 3.82). Además, en el análisis de alelos clásicos se identificaron HLA-B\*57 y HLA-A\*03 como asociaciones independientes de HLA-B\*51. Los resultados del análisis de aminoácidos proponen un modelo de dos posiciones aminoacídicas, posición 97 en la molécula HLA-B y la posición 66 en la molécula HLA-A, que es consistente con los datos del análisis de alelos clásicos. Fuera de la región HLA, nuestros datos señalaban un nuevo locus de susceptibilidad a EB, *JRKL/CTNT5* (rs2848479: p= 3.29E-10, OR= 1.66), y replicaban otro en población española, *IL12A* (rs1874886: p=6.67E-08, OR=1.72).

**Conclusiones:** Nuestros datos confirman que el marcador más asociado a EB es HLA-B\*51 y también señalan asociaciones independientes en los genes *HLA-B* y *HLA-A*. Además, replican la asociación de *IL12A* en población española y describen un nuevo locus de susceptibilidad para EB, *JRKL/CTNT5*.

## ECOGRAFÍA DE DIAFRAGMAS Y ESTUDIO DE PRESIONES MUSCULARES EN EL DIAGNÓSTICO Y REPUESTA AL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON SÍNDROME DE SHRINKING LUNG- PULMÓN ENCOGIDO

Jose Luis Callejas Rubio, Laura Diaz Rubia, Jose Luis Martin, Manuela Moreno Higuera, Georgette Fatoul, Rosario Cabello, Raquel Rios Fernandez, Norberto Ortego Centeno

Complejo Hospitalario Universitario Granada

El Shrinking lung (SL) o pulmón encogido, es una manifestación infrecuente en el lupus eritematoso sistémico (LES) y en otras enfermedades autoinmunes sistémicas como la esclerosis sistémica (ES). Clínicamente cursa con disnea y dolor torácico, siendo los hallaz-

gos típicos la elevación de diafragmas en la radiografía simple de tórax y un patrón restrictivo en las pruebas funcionales respiratorias. La fisiopatología es desconocida pero se postula, entre otras, una posible afectación diafragmática; en estos casos, la ecografía de diafragmas y un estudio de presiones musculares puede ayudar no sólo en el diagnóstico sino también a valorar la respuesta al tratamiento.

**Caso 1:** mujer de 30 años, diagnosticada de LES, que refería disnea de meses de evolución y dolor torácico atípico con estudio cardiológico negativo. Acudió a Urgencias por dicho motivo, observándose en la rx simple de torax una elevación del hemidiafragma izquierdo. Un angio-TAC y un TACAR torácico fueron normales. En las pruebas funcionales respiratorias se objetivó un patrón restrictivo con una TCL del 81% con una caída de la DLCO al 49,1%. Con sospecha de SL se realizó una ecografía de diafragmas en la que se observó disminución de la amplitud de los movimientos en las excursiones respiratorias forzadas sin movimientos paradójicos. En el estudio de presiones se observó una afectación de presiones diafragmáticas fundamentalmente inspiratorias (presión inspiratoria máxima del 18,4%) con indemnidad del centro respiratorio (presión 0,1 normal). Se inició tratamiento con corticoides, teofilinas, agonistas beta-2 y micofenolato de mofetilo. A los 4 meses del tratamiento la paciente refiere mejoría de la clase funcional, presentando en la ecografía de diafragmas un aumento en la amplitud de sus movimientos y en las presiones musculares un aumento de la presión inspiratoria al 54%.

**Caso 2:** mujer de 76 años de edad, diagnosticada de una ES forma difusa que refería disnea progresiva de 6 meses de evolución. Se descartó mediante ecocardiograma de reposo/esfuerzo una hipertensión arterial pulmonar y mediante TACAR un enfermedad pulmonar intersticial. En la radiografía de tórax se observó elevación de diafragmas y en las pruebas funcionales respiratorias un patrón restrictivo con una TLC del 76%. Con sospecha de SL se realizan eco de diafragmas y estudio de presiones que ponen de manifiesto una afectación de la musculatura diafragmática. Se indicó tratamiento con dosis bajas de corticoides, teofilinas y agonistas beta-2 con mejoría clínica y en la eco y estudio funcional respiratorio de control.

**Conclusiones:** la ecografía de diafragmas y el estudio de presiones musculares son una herramienta útil para valorar la etiología del SL y la respuesta al tratamiento.

### ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN LA ESCLERODERMIA: RESULTADOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE ESCLERODERMIA

José Luis Callejas Rubio<sup>1</sup>; Norberto Ortego Centeno<sup>1</sup>; Daniel Sánchez Cano<sup>2</sup>; Alfredo Guillén del Castillo<sup>3</sup>; Luis Sáez Comet<sup>4</sup>; Manuel Rubio Rivas<sup>5</sup>; Luis Trapiella Martínez<sup>6</sup>; Juan José Ríos Blanco<sup>7</sup>; Ana Belén Madroñero Vuelta<sup>8</sup>; Carmen Pilar Simeón Aznar<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Complejo Hospitalario de Granada, Granada; <sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario de Granada, Granada; <sup>3</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; <sup>4</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; <sup>5</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona; <sup>6</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias; <sup>7</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital La Paz, Madrid; <sup>8</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital General San Jorge, Huesca.

**Objetivo:** Valoración de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en una cohorte de pacientes con esclerodermia (SSc). **Material y métodos:** Estudio descriptivo a partir de los datos procedentes del Registro Español de ESCLERodermia (RESCLE). Los pacientes se clasificaron de acuerdo a los criterios clasificatorios propuestos por LeRoy y Megdsgér.

**Resultados:** Catorce centros de referencia para la SSc participaron en el registro. A fecha de 2014, 1983 pacientes con SSc habían sido incluidos, de los cuales 603 (43.6%) padecían EPI. El sexo femenino fue predominante en ambos grupos, con un inicio de la enfermedad más precoz en aquellos pacientes sin EPI (44±16 vs. 47±16, p=0,012). La calcinosis (141 (24%) vs. 145 (19%), p= 0,022), la telangiectasias (398 (67%) vs. 429 (55%), p<0,001), la pericarditis (42 (10%) vs. 19 (4,3%), p=0,001), las úlceras digitales (309 (52%) vs. 281 (36%), p<0,001), la artritis (110 (22%) vs. 95 (16%), p=0,010), la miopatía (86 (17%) vs. 52 (8,9%), p<0,001), la acrosteolisis (53 (11%) vs. 41 (7,0%), p=0,030) y la afectación esofágica (422 (86%) vs. 403 (76%), p<0,001) fueron significativamente más frecuentes en el grupo

con EPI. En cuanto a los autoanticuerpos, los ATA fueron positivos con más frecuencia en los pacientes con EPI (199 (34%) vs. 82 (12%), p<0.001), mientras que los ACA lo fueron en los que no la tenían (723 (62%) vs. 144 (26%), p<0,001); la significación estadística no se alcanzó en relación a los anti-Pm-Scl. Como era esperable, los resultados del estudio de función pulmonar y de hipertensión arterial pulmonar fueron significativamente peor en el grupo con EPI.

**Conclusiones:** Dado que la EPI una causa fundamental de morbi-mortalidad en la SSc, un seguimiento estrecho en aquellos pacientes con ATA positivos y determinadas manifestaciones clínicas parecen justificadas.

### MORTALIDAD EN ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A ESCLERODERMIA: RESULTADOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE ESCLERODERMIA

Marta Trigo<sup>1</sup>; Norberto Ortego Centeno<sup>2</sup>; Daniel Sánchez-Cano<sup>1</sup>; Alfredo Guillén del Castillo<sup>3</sup>; Gerard Espinosa Garriga<sup>4</sup>; Dolores Colunga Argüelles<sup>5</sup>; Antonio Javier Chamorro Fernández<sup>6</sup>; Xavier Pla Salas<sup>7</sup>; Manuel Ruiz Muñoz<sup>8</sup>; Carmen Pilar Simeón Aznar<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario de Granada, Granada; <sup>2</sup>Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Complejo Hospitalario de Granada, Granada; <sup>3</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; <sup>4</sup>Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Institut Clinic de Medicina i Dermatologia, Hospital Clinic, Barcelona; <sup>5</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; <sup>6</sup>Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca; <sup>7</sup>Servicio de Medicina Interna, Consorci Hospitalari de Vic, Barcelona; <sup>8</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid,

**Objetivo:** Evaluación de la mortalidad en una cohorte de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) asociada a esclerodermia (SSc).

**Material y métodos:** Estudio descriptivo a partir de los datos procedentes del Registro Español de ESCLERodermia (RESCLE). Los pacientes se clasificaron de acuerdo a los criterios clasificatorios propuestos por LeRoy y Megdsgér.

**Resultados:** Catorce centros de referencia para la SSc participaron en el registro. A fecha de 2014, 1374 pacientes con SSc habían sido incluidos,

de los cuales 595 (43%) padecían EPI (316 (53%) con SSc cutánea limitada (lcSSc), 240 (40%) con SSc cutánea difusa (dcSSc) y 39 (7%) con SSc sine scleroderma (ssSSc)). De ellos, 152 (25,5%) fallecieron. La principal causa de muerte relacionada con la SSc fue la afectación pulmonar, EPI para los pacientes con dcSSc e hipertensión arterial pulmonar (HAP) para aquellos con lcSSc y ssSSc. Por el contrario, la crisis renal esclerodérmica fue mucho menos frecuente. Entre las causas de muerte no relacionadas con la SSc, las complicaciones infecciosas y las neoplasias fueron las más prevalentes. Además, la SSc fue la principal causa de muerte para los sujetos con dcSSc, mientras que aquellos con ssSSc murieron principalmente por complicaciones no relacionadas con la SSc; los pacientes con lcSSc no mostraron diferencias. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas.

Por último, los pacientes con edad avanzada, sexo masculino, una CVF baja, una DLco baja, afectación cardíaca e HP mostraron una tasa de supervivencia más baja.

**Conclusiones:** La afectación pulmonar es una causa de mortalidad fundamental entre los pacientes con SSc (EPI para la dcSSc e HAP para la lcSSc y ssSSc). Los pacientes con edad avanzada, sexo masculino, una CVF baja, una DLco baja, afectación cardíaca e HP parecen presentar mayor riesgo.

## AFECTACIÓN ESOFÁGICA EN LA ESCLERODERMIA: RESULTADOS DEL REGISTRO ESPAÑOL DE ESCLERODERMIA

María Teresa Cruces Moreno<sup>1</sup>; Norberto Ortego Centeno<sup>1</sup>; Daniel Sánchez Cano<sup>2</sup>; Alfredo Guillén del Castillo<sup>3</sup>; María Jesús Castillo Palma<sup>4</sup>; Carlos Tolosa Vilella<sup>5</sup>; José Antonio Todolí Parra<sup>6</sup>; Mónica Rodríguez Carballeira<sup>7</sup>; Adela Marín Ballvé<sup>8</sup>; Vicent Fonollosa Pla<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Complejo Hospitalario de Granada, Granada; <sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario de Granada, Granada; <sup>3</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; <sup>4</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; <sup>5</sup>Servicio de Medicina Interna, Corporación Sanitaria Universitaria Parc Taulí, Sabadell, Barcelona; <sup>6</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia; <sup>7</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Barce-

lona; <sup>8</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

**Objetivo:** Valoración de la afectación esofágica en una cohorte de pacientes con esclerodermia (SSc).

**Material y métodos:** Estudio descriptivo a partir de los datos procedentes del Registro Español de ESCLERodermia (RESCLE). Los pacientes se clasificaron de acuerdo a los criterios clasificatorios propuestos por LeRoy y Medsger.

**Resultados:** Catorce centros de referencia para la SSc participaron en el registro. A fecha de 2014, 1374 pacientes con SSc habían sido incluidos, de los cuales 595 (43%) padecían enfermedad pulmonar intersticial (EPI) [316 (53%) con SSc cutánea limitada (lcSSc), 240 (40%) con SSc cutánea difusa (dcSSc) y 39 (7%) con SSc sine scleroderma (ssSSc)]. De ellos, 828 (60,3%) presentaban afectación esofágica. No hubo diferencias en cuanto al sexo, aunque el inicio de la SSc fue más precoz en los pacientes con afectación esofágica (44±15 vs. 49±17, p<0,001). La prevalencia de la calcinosis (209 (26%) vs. 34 (17%), p=0,015) y de las telangiectasias (554 (67%) vs. 98 (50%), <0,001) fue significativamente mayor en los pacientes con afectación esofágica. Además, no hubo diferencias significativas en relación a los autoanticuerpos y a los estudios de función pulmonar y de hipertensión arterial pulmonar. Sin embargo, los pacientes con afectación esofágica presentaron un patrón en vidrio deslustrado (201 (38%) vs. 19 (19%), <0,001) y una ppatrón reticular (201 (31%) vs. 27 (15%), <0,001) en la TAC de alta resolución con mayor frecuencia. Finalmente, los pacientes con EPI asociada a SSc mostraron una prevalencia de afectación esofágica más alta (422 (86%) vs. 403 (76%), <0,001). Estos resultados eran similares cuando se consideraron los diferentes subtipos de SSc.

**Conclusiones:** La afectación esofágica en la SSc requiere aún estudios en mayor profundidad, pero si se confirmase su hipotético papel etiológico de la EPI, podría suponer una nueva estrategia terapéutica en su tratamiento.

## ENFERMEDAD DE VOGT-KOYANAGI-HARADA. FORMA DE PRESENTACIÓN Y EVOLUCIÓN CLÍNICA

Fatoul del Pino G, González Fernández A,

Costa Juan E, García Serrano JL, Cruces Moreno MT, Sánchez Cano D, Fernández Roldán C, Ríos Fernández R, Callejas Rubio JL, Ortego Centeno N.

Hospital Campus de la Salud. Granada.

**Objetivo:** Describir las características de los pacientes diagnosticados de enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (EVKH) seguidos en nuestra Unidad.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo y descriptivo de 10 pacientes diagnosticados de EVKH en el Servicio de Enfermedades Autoinmunes y Sistémicas del Hospital Universitario San Cecilio. Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS V22.0.

**Resultados:** El 80% de los pacientes fueron mujeres, con una edad media al diagnóstico de 38.5 años. La exploración oftalmológica inicial fue compatible con una panuveítis y/o desprendimiento exudativo de retina en todos los casos, siendo bilateral en el 70%. Se realizó punción lumbar en 6 casos, siendo patológica en 4 con una pleocitosis linfocitaria con hiperproteínorraquia. Otras manifestaciones asociadas fueron: dermatológicas en 3 casos (vitiligo, alopecia y poliosis) y del área ORL en 3 en forma de sordera neurosensorial. Todos los pacientes recibieron tratamiento con glucocorticoides sistémicos y en 6 casos se añadió tratamiento inmunosupresor desde el inicio, siendo los más empleados la ciclosporina A y la azatioprina. El 60% de los casos presentaron recidivas de la enfermedad durante el seguimiento, requiriendo terapia biológica con anti-TNF alfa en 5 casos. La agudeza visual final fue > 0,5 en el 80% de los casos; 40% de los pacientes presentó alguna complicación oftalmológica destacando fibrosis subretiniana, glaucoma y cataratas.

**Conclusiones:** EVKH es una panuveítis bilateral granulomatosa que causa un impacto significativo para la vida del paciente. Comprobamos que la afectación más incapacitante es la ocular; las alteraciones extraoculares más frecuentes en nuestro estudio fueron las neurológicas y cutáneas. El tratamiento precoz y mantenido es la base para la buena evolución, sobre todo oftalmológica. Un porcentaje importante de casos precisó inmunosupresores. La agudeza visual final fue buena en la mayoría de los pacientes.

## QUINACRINA EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES FOTOSENSIBLES: LUPUS ERITEMATOSO Y DERMATOMIOSITIS

Raquel Rios-Fernández\*, Jose-Luis Callejas-Rubio\*, Georgette Fatoul del Pino\*, Elena Costa-Juan\*, Ana González-Fernández\*, Teresa Cruces-Moreno\*, María Antonia Fernández-Pugnaire\*\*, Norberto Ortega-Centeno\*.

\*Unidad de enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Campus de la Salud.

\*\*Departamento de Dermatología. Hospital Campus de la Salud.

**Introducción:** Se conoce poco sobre el efecto de la quinacrina (Qn) en enfermedades fotosensibles ya que se usa como medicación de segunda línea cuando el tratamiento con hidroxicloroquina o cloroquina está contraindicado, o en aquellos pacientes con respuesta parcial a éstos antimaláricos.

**Objetivo:** Describir la respuesta del tratamiento con Qn en aquellos pacientes con enfermedades autoinmunes fotosensibles.

**Pacientes y métodos:** Se realizó una búsqueda retrospectiva de todos los pacientes que habían recibido Qn en la Unidad de Enfermedades Sistémicas del Hospital de San Cecilio de Granada.

Para analizar la respuesta se comparó el SLEDAI en el lupus eritematoso sistémico o el CLASI activity score en el lupus cutáneo, antes y después de finalizar el tratamiento. En pacientes con dermatomiositis la respuesta se basó en la mejoría visual de la extensión de la enfermedad (número de lesiones, superficie afectada, actividad de la enfermedad).

**Resultados:** Treinta ocho pacientes fueron tratados con quinacrina (32 mujeres y 6 hombres) con una edad media de  $45 \pm 8$  años. El tiempo de seguimiento fue de  $22.6 \pm 28.9$  meses. Veinticuatro pacientes estaban diagnosticados de lupus eritematoso sistémico y 10 de lupus cutáneo. Sólo cuatro pacientes estaban diagnosticados de dermatomiositis.

La indicación clínica más frecuente fue la actividad de la enfermedad (36.8%), seguido de retinopatía (18.42%) e intolerancia a la hidroxicloroquina (15.8%).

Un paciente recibió 200 mg/día, 19 pacientes 100 mg /día, 18 pacientes 50 mg/día (dos pacientes recibieron 50 mg cada 48 horas). En 16 pacientes Qn se combinó con hidroxicloro-

quina. Veintisiete pacientes recibieron Qn junto con esteroides o inmunosupresores, 21 de ellos estaban con esteroides, 10 con metotrexate, 6 con micofenolato y 4 con azatioprina.

En veintiseis pacientes con lupus sistémico o cutáneo hubo respuesta (76.5%). Se observó un 39.5% de respuesta en aquellos en los que se trataron sólo con quinacrina frente a 28.9% en los que se combinó con hidroxicloroquina. En los pacientes que recibieron 50 mg/día la respuesta fue del 34.2% y en aquellos que recibieron 100 mg/día la respuesta fue del 31.6%.

Sólo respondieron un 50% de los pacientes con dermatomiositis.

Los efectos secundarios fueron escasos. Sólo un paciente tuvo coloración amarillenta de la piel y otro refería prurito.

**Conclusiones:** Qn es un tratamiento efectivo y bien tolerado. Este tratamiento puede ser una alternativa para aquellos que son poco respondedores o intolerantes a otros antimaláricos además de que puede ayudar al control de la actividad de enfermedades autoinmunes fotosensibles.

## SARCOIDOSIS MANIFESTADA COMO CUADRO POLIADENOPATICO

V. Naranjo-Velasco, JC. Anglada Pintado, A. Ruiz Arias, O. Zoleto Camacho, P. Rubio-Marín, J. Sevilla Blanco, M. Santos Peña, J. Jiménez Arjona.

Servicio de Medicina Interna. Hospital de Especialidades Médicas de Jerez de la Frontera. (Cádiz)

**Objetivo:** Describir un caso de Sarcoidosis.

**Material y métodos:** Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de sarcoidosis con afectación mediastínica.

**Resultados:** Varón de 44 años con antecedentes personales de migraña crónica, litiasis úrica y tos crónica que no cedía a los tratamientos realizados. Acude derivado por su mutua laboral tras haberse objetivado diversas adenopatías mediastínicas como hallazgo casual en una TAC torácica realizada en relación con un traumatismo laboral. No sintomatología aguda. Ingresó en Medicina Interna por este motivo. Analíticamente, no existen hallazgos destacables. Hemograma y coagulación normales. Bioquímica básica normal. LDH y perfil hepático normales.

PCR normal. TAC tórax-abdomen: adenopatías hilio-mediastínicas bilaterales y pequeños nódulos pulmonares en LSD. Sugerentes de posible Sd. Linfoproliferativo. No hepatoesplenomegalia. Se realiza PET-TAC que describe adenopatías metabólicamente positivas y de alta tasa de proliferación celular supra e infradiaphragmática. Posible Sd. Linfoproliferativo. Lavado Broncoalveolar: alveolitis mixta de predominio linfocitario, sin eosinófilos, concentración celular normal y ligero descenso del cociente cd4/cd8. Finalmente, la biopsia ganglionar realizada por cirugía torácica mediante mediastinoscopia resultó compatible con Sarcoidosis (Estadio I). Por otra parte, la tos crónica fue atribuida a una enfermedad por reflujo gastroesofágico y no secundaria a la sarcoidosis. Actualmente, y tras un año del diagnóstico, el paciente se encuentra bien y ha permanecido asintomático sin necesidad de tratamiento y con evidente mejoría del patrón radiológico en el TAC de tórax de control, acorde con una remisión espontánea.

**Conclusiones:** En resumen, este estudio añade COG6 a la lista de factores de riesgo compartidos entre la AR y el LES. Dada la existencia de vías genéticas comunes a ambas enfermedades, la reclasificación de los pacientes desde un punto de vista genético llevará a procedimientos terapéuticos más específicos y eficaces.

Funding: la realización de este trabajo estuvo apoyada por los siguientes proyectos: The European IMI BTCure Program y the EU/EFPIA Innovative Medicines Initiative Joint Undertaking PRECISESADS (ref: 115565).

## SINDROME DE PARSONAGE-TURNER COMO DEBUT DE ENFERMEDAD DE CHURG-STRAUSS

JC. Anglada Pintado, V. Naranjo-Velasco, P. Rubio-Marín.

Servicio de Medicina Interna. Hospital de Especialidades Médicas de Jerez de la Frontera. (Cádiz).

**Objetivo:** Describir un debut atípico en un paciente con Churg-Strauss.

**Material y métodos:** Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de Churg-Strauss tras debutar con un Síndrome de Parsonage-Turner (SPT).

**Resultados:** Varón de 43 años con antecedentes personales de poliposis nasal y asma grave corticorresistente en tratamiento con Omalizumab. Ingresó por

cuadro de artromialgias intensas y difusas con parestesias, dolor y pérdida de fuerza distal en MSD que le imposibilita las tareas instrumentales básicas, con posterior acorchamiento de la mano izquierda. Análiticamente destaca hipereosinofilia e hipertransaminasemia con datos de colestasis disociada, elevación de LDH y PCR. Ecografía abdominal: colelitiasis sin signos de colestasis. RMN Cráneo y Columna Cervical: sin hallazgos. Mantoux y serologías negativas. Estudio de autoinmunidad patrón p-ANCA positivo. Rx tórax: imágenes sugestivas de probable infiltrado pulmonar parcheado. TACAR de tórax: áreas parcheadas de patrón micronodular centrolobulillar con zonas de engrosamiento septal compatible con la sospecha clínica de Sd. de Churg-Strauss. Como parte del estudio se solicitó una exploración neurofisiológica en la que destacaba la existencia de un compromiso radial y musculocutáneo del MSD, así como compromiso del musculo-cutáneo izquierdo, hallazgos compatibles con Sd. de PARSONAGE-TURNER o Neuritis Braquial Aguda. La valoración y biopsia nasal por parte de Otorrinolaringología, describieron la existencia de datos inflamatorios inespecíficos. Una vez alcanzado el diagnóstico, se inició tratamiento con bolos de 6-Metilprednisolona y ciclofosfamida con excelente evolución clínica y analítica. Actualmente, el paciente permanece asintomático, ha recuperado la movilidad y sensibilidad del miembro afecto y presenta normalización de los parámetros analíticos, incluyendo desaparición de la eosinofilia y negativización de los ANCA.

**Conclusiones:** El Sd. de Parsonage-Turner es una entidad rara de etiología desconocida aunque se atribuye a procesos infecciosos, quirúrgicos y mecanismos autoinmunes como en el caso de nuestro paciente. La clínica se basa en un dolor intenso, agudo y autolimitado en el hombro con irradiación cervical y por la cara lateral del brazo en dirección distal. Produce impotencia funcional y paresia del miembro afecto. Las pruebas complementarias de utilidad son la EMG, que muestra típicamente una denervación aguda y la RM, donde se observan alteraciones en la señal de los músculos supra- e infraespinoso y deltoides. Presenta una evolución favorable con resolución espontánea y está demostrado el beneficio del tratamiento antiinflamatorio y rehabilitador, que acelera la recuperación. Así mismo se ha descrito la mejoría con esteroides, como en el caso que presentamos.

### NIVELES DE ESCLEROSTINA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

José Luis Callejas Rubio<sup>1</sup>; Concepción Fernández-Roldán<sup>1</sup>; Fernanda Genre<sup>2</sup>; Raquel López-Mejías<sup>2</sup>; Begoña Ubilla<sup>2</sup>; Verónica Mijares<sup>2</sup>; Daniel Sánchez Cano<sup>1</sup>; Concepción

López Robles<sup>1</sup>; Raquel Ríos Fernández<sup>1</sup>; Manuela Expósito Ruiz<sup>3</sup>; Miguel Á. González-Gay<sup>2</sup>; Norberto Ortego Centeno<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Unidad de Enfermedades Autoinmunes y Sistémicas. Complejo Hospitalario Universitario. Granada. <sup>2</sup> Laboratorio de Epidemiología Genética y Arteriosclerosis en Enfermedades Inflamatorias Sistémicas. IDIVAL. Santander. <sup>3</sup> FIBAO, (Fundación Pública Andaluza para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental - Alejandro Otero). Granada.

**Objetivo:** Las enfermedades autoinmunes sistémicas se asocian con menor masa ósea y mayor riesgo de fracturas. La esclerostina juega un papel fundamental en el metabolismo óseo. No hay datos publicados de niveles circulantes de esclerostina en los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas. Nuestro objetivo fue determinar las concentraciones circulantes de esclerostina en pacientes con lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, y enfermedad de Crohn y analizar los factores asociados con concentraciones de esclerostina.

**Material y métodos:** Estudio transversal, descriptivo de casos y controles. Se midieron los niveles séricos de esclerostina en 38 pacientes con lupus eritematoso sistémico, 20 con enfermedad de Crohn, 8 con esclerosis sistémica y 20 controles sanos utilizando una prueba comercial. Los controles sanos fueron emparejados por edad y sexo. Los datos clínicos y analíticos (sexo, edad, índice de masa corporal, filtrado glomerular, densidad mineral ósea, tratamiento previo con glucocorticoides y vitamina D) se recogieron de las historias clínicas.

**Resultados:** Los valores medios de esclerostina fueron (intervalo de confianza del 95%): 35,36 pmol/L (12-101) en los pacientes, y 33,92 pmol/L (2,31-100) en los controles. El valor medio de esclerostina fue 36,4 pmol/L (22,1-48,5) en lupus eritematoso sistémico, 26,7 pmol/L (17,3-36,3) en enfermedad de Crohn y 51,8 pmol/L (26,5-77,1) en pacientes con esclerosis sistémica (p=0,001). Los niveles séricos de esclerostina se correlacionaron positivamente con la edad (p <0,001), índice de masa corporal (p=0,01) y Z-score de columna lumbar (p=0,001), y negativamente con el aclaramiento de creatinina (p=0,001). El tratamiento con glucocorticoides no afectó los niveles de esclerostina.

**Conclusiones:** Los niveles de esclerostina parecen tener un patrón heterogéneo en diferentes enfermedades

autoinmunes. En el lupus eritematoso sistémico y los pacientes con esclerosis sistémica no difieren de los controles sanos. Los pacientes con enfermedad de Crohn tuvieron valores significativamente más bajos en comparación con los pacientes con esclerosis sistémica. Los factores asociados con los niveles de esclerostina en enfermedades autoinmunes parecen ser los mismos que en la población general.

### ANÁLISIS FUNCIONAL EX-VIVO DE LA RESPUESTA AUTOINMUNE SISTÉMICA MEDIADA POR CÉLULAS SECRETORAS DE AUTO-AC CIRCULANTES EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Raquel de la Varga Martínez<sup>1</sup>, Beatriz Rodríguez Bayona<sup>2</sup>, Gustavo A. Añez Sturchio<sup>3</sup>, José J. Pérez Venegas<sup>4</sup>, Fermín Medina Varo<sup>3</sup>, Carmen Rodríguez<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Unidad de Investigación, Área de Investigación Clínica en Reumatología e Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM), Cádiz. <sup>2</sup> Área de Inmunología. UGC de Análisis Clínicos. Complejo Hospitalario U. de Huelva. H Juan Ramón Jiménez, de Huelva. <sup>3</sup> Sección de Reumatología, Cirugía Ortopédica UGC de, Traumatología y Reumatología. HUPM, Cádiz. <sup>4</sup> UGC de Reumatología. Hospital de Jerez de la Frontera, Cádiz. <sup>5</sup> Servicio de Inmunología, UGC de Hematología e Inmunología. HUPM, Cádiz.

**Objetivo:** El lupus eritematoso sistémico (LES) cursa con hiperactivación de linfocitos B y producción de autoanticuerpos (autoAc). No se conoce completamente si los mecanismos que regulan las respuestas inmunitarias humorales operan en las respuestas autorreactivas en LES.

Nuestro objetivo fue examinar la presencia y funcionalidad de células secretoras de anticuerpos (CSA) circulantes en LES.

**Material y métodos:** Se estudiaron muestras de sangre de 53 pacientes con LES con anti-DNAs (n=25) y/o anti-ENA (n=44) en suero. Se recogieron datos clínicos y de laboratorio. Se aislaron CSA por cell sorting, se cultivaron en ausencia y en presencia de IL-6, IL-21, BAFF, APRIL y CXCL12 (MIX), inhibidores de STAT-3 y JAK1 (stattic y ruxolitinib, respectivamente), y cicloheximida. La producción de Ac ENA y DNAs en suero y en cultivos se determinó por quimioluminiscencia en unidades relativas de luz (URL).



Estudios de proliferación, apoptosis y expresión de receptores de citocinas en CSA se determinaron por citometría de flujo.

**Resultados:** En el 52% y el 31% de los pacientes con LES y Ac anti-ENA o anti-DNAds séricos, respectivamente, se detectaron CSA circulantes que producen de forma espontánea auto-Ac específicos en cultivo (Figura 1A-D).

Los pacientes con CSA circulantes específicas de DNAds mostraron niveles más bajos de C3 y C4, más proteinuria y mayores puntuaciones SLICC que los pacientes sin ellas.

Las CSA circulantes en pacientes con LES expresaban receptores para la IL-6, CXCL12, APRIL, IL-21 y BAFF. La adición de MIX a los cultivos de CSA aisladas aumentaba la producción de auto-Ac (Figura 1E y 1F) y la proliferación y disminuía la tasa de apoptosis (Figura 1G y 1H). Dicha producción era inhibida cuando se bloqueaba la vía de STAT-3 (Figura 1E y 1F).

**Conclusiones:**

- Una fracción de los pacientes con LES y Ac anti-ENA o anti-DNAds

séricos presentaba CSA específicas circulantes.

- La presencia en la circulación de CSA específicas de Ac anti-DNAds podría ser un factor de peor pronóstico ya que los pacientes con estas células en la circulación presentaron mayor SLICC, proteinuria y elevación de reactantes de fase aguda.
- Las CSA auto-reactivas en cultivo respondían a la adición de una combinación de citoquinas relevantes en la biología de las células plasmáticas aumentando la proliferación y la producción de autoAc y disminuyendo la apoptosis. Este efecto era mediado, al menos en parte, por STAT3, por lo que fármacos bloqueadores de esta vía podrían ser considerados nuevas dianas terapéuticas.

Moreno Higuera M, Callejas Rubio JL, Cruces Moreno MT, Fatoul del Pino G, Sánchez Cano D, Fernández Roldán MC, González Fernández A, Ríos Fernández R, Ortego Centeno N.

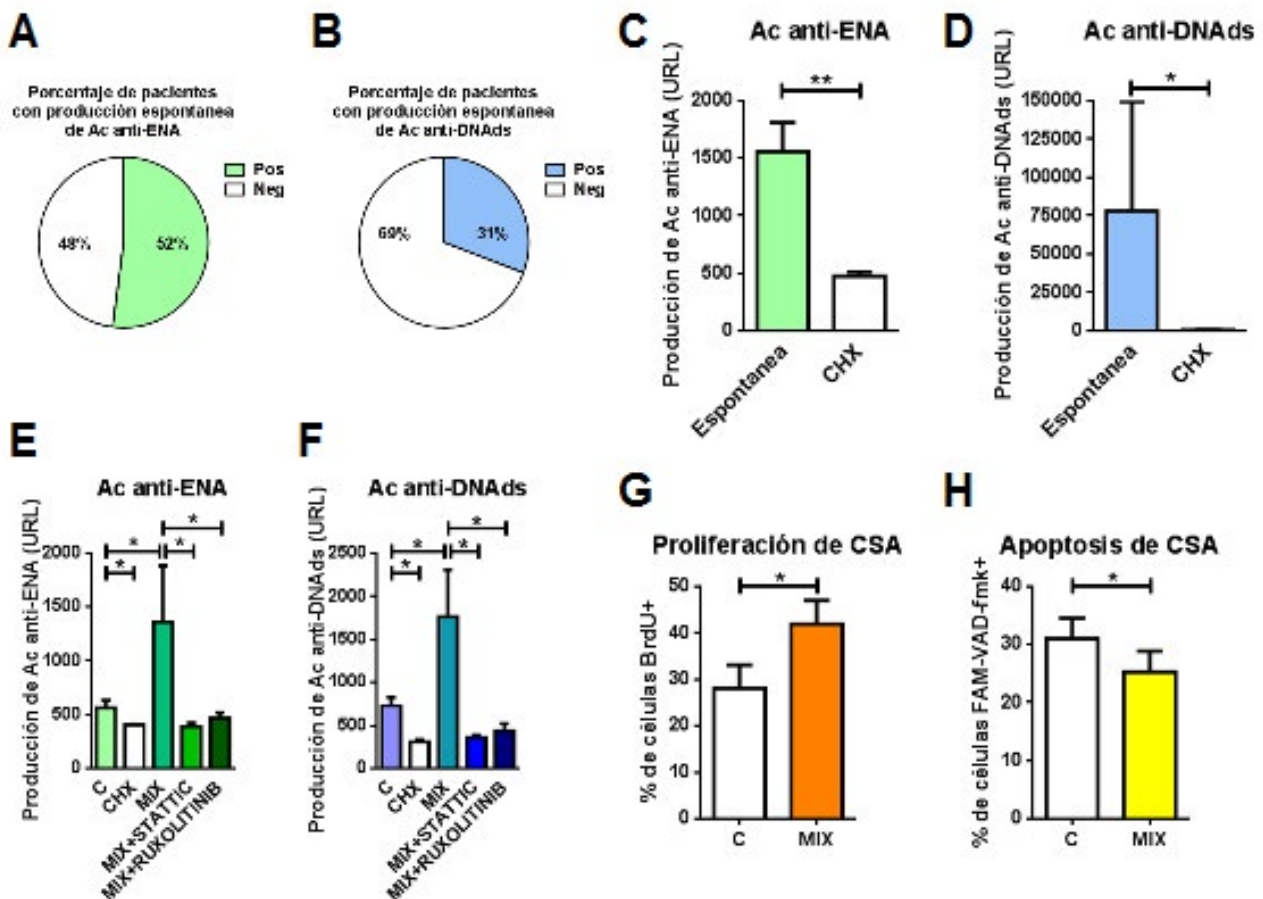
Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Granada.

**Objetivo:** Determinar la prevalencia del riesgo de desnutrición (DN) al ingreso entre los pacientes de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (UEAS) de nuestro centro.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo transversal. Se incluyeron 100 pacientes ingresados en el último año que disponían de analítica en las primeras 24-72 horas de ingreso. Mediante la historia digital se recogieron la edad, el sexo, las determinaciones de albúmina, colesterol y linfocitos, y el riesgo de DN mediante el sistema CONUT (CONTRol NUTricional). Se trata de una escala validada que determina el riesgo nutricional considerando las cifras de albúmina, colesterol y linfocitos totales. El nivel

**PREVALENCIA DEL RIESGO DE DESNUTRICIÓN DE LOS PACIENTES INGRESADOS EN UNA UNIDAD DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS**

Tabla 1



de DN se clasifica como normal (0-1), leve (2-4), moderado (5-8) y grave (9-12) en función de la puntuación total del filtro, de forma que se obtiene una alerta nutricional baja (nivel DN normal-leve), moderada (nivel DN moderado) y alta (nivel DN grave). El estudio descriptivo de los datos se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS 22.0.0.

**Resultados:** El meta-análisis global, incluyendo las cohortes iniciales y las de replicación, mostró una asociación del polimorfismo rs9603612, localizada cerca del gen COG6, con ambas patologías ( $p=2.95E-13$ ). Análisis in silico indicaron que este polimorfismo actúa como una variante reguladora influyendo en la expresión de COG6 en monocitos. Además, los análisis de interacción proteína-proteína y de enriquecimiento en rutas biológicas indicó la existencia de solapamiento para procesos biológicos específicos, especialmente la ruta de señalización del interferon tipo I.

**Conclusiones:** En resumen, este estudio añade COG6 a la lista de factores de riesgo compartidos entre la AR y el LES. Dada la existencia de vías genéticas comunes a ambas enfermedades, la reclasificación de los pacientes desde un punto de vista genético llevará a procedimientos terapéuticos más específicos y eficaces.

Funding: la realización de este trabajo estuvo apoyada por los siguientes proyectos: The European IMI BTCure Program y the EU/EFPIA Innovative Medicines Initiative Joint Undertaking PRECISESADS (ref: 115565).

## LA DESNUTRICIÓN ES UN PROBLEMA INFRADIAGNOSTICADO ENTRE NUESTROS PACIENTES

Callejas Rubio JL, Moreno Higuera M, Sánchez Cano D, Fatoul del Pino G, Cruces Moreno MT, Parra Rosado, Costa Juan E, Ríos Fernández R, Ortego Centeno N.

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

**Objetivo:** Valorar si existen diferencias en el riesgo de desnutrición (DN) entre los pacientes ingresados en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (UEAS) y la UGC de Medicina Interna (MI) de nuestro centro.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo transversal. Se compararon los datos de 100 pacientes ingresados en el último año en la UEAS y 125 pacientes ingresados en MI durante el mes de Junio de 2015, que disponían de analítica en las primeras 24-72 horas de ingreso. Mediante la historia digital se recogieron la edad, el sexo, las determinaciones de albúmina, colesterol y linfocitos, el riesgo de DN mediante el sistema CONUT (CONTRol NUTricional), la presencia o no del diagnóstico de DN (informe de alta y/o en los informes diarios de evolución) y las medidas de intervención nutricional (realización de interconsulta al servicio de Nutrición y/o prescripción de suplementos nutricionales). CONUT es una escala validada que determina el riesgo nutricional considerando las cifras de albúmina, colesterol y linfocitos totales. El nivel de DN se clasifica como normal (0-1), leve (2-4), moderado (5-8) y grave (9-12) en función de la puntuación total del filtro, de forma que se obtiene una alerta nutricional baja (nivel DN normal-leve), moderada (nivel DN moderado) y alta (nivel DN grave). El estudio descriptivo de los datos se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS 22.0.0.

**Resultados:** La edad media global fue de  $57,76\pm 14,99$  años. El 21% eran hombres, con una edad media de  $61,57\pm 16,93$  años, y el 79% mujeres, con una edad media de  $56,75\pm 14,38$  años. El ingreso fue urgente en el 77% de los casos y programado en el 23%. Por diagnósticos: lupus eritematoso sistémico 19%, esclerosis sistémica 22%, vasculitis 23%, síndrome Sjögren 5%, síndrome antifosfolípido 3%, miopatías inflamatorias 10%, otras 18%. El 40% de los pacientes presentaba algún riesgo de DN, siendo éste leve en un 34%, moderado en un 5% y grave en un 1%. En ninguno figuraba el diagnóstico de DH y en ninguno se realizó intervención nutricional. No encontramos diferencias significativas por sexo, tipo de ingreso o diagnóstico.

**Conclusiones:** El diagnóstico de DN no se recoge entre nuestros pacientes a pesar de que existe un alto riesgo de DN global. Consideramos razonable la valoración del riesgo de DN para realizar un diagnóstico precoz y una intervención nutricional adecuada.

## DIFERENCIAS EN EL RIESGO DE DESNUTRICIÓN ENTRE LOS PACIENTES INGRESADOS EN UNA UNIDAD DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS Y UN SERVICIO DE MEDICINA INTERNA GENERAL

Moreno Higuera M, Gallo Padilla L, Callejas Rubio JL, Cruces Moreno MT, Fatoul del Pino G, Fernández Roldán MC, Parra Rosado P, Ríos Fernández R, Ortego Centeno N.

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

**Objetivo:** Una de las principales limitaciones de los estudios de asociación en autoinmunidad es la dificultad para identificar variantes genéticas de riesgo con efectos moderados, debido al gran tamaño muestral requerido y a la relativamente baja prevalencia de estas enfermedades. Esta limitación ha sido parcialmente superada mediante la combinación de datos del genoma completo de distintas patologías considerándolas como un único fenotipo. En los últimos años, los estudios de asociación del genoma completo han identificado varios locus de riesgo compartidos entre la artritis reumatoide (AR) y el lupus eritematoso sistémico (LES); sin embargo, hasta el momento, no se ha examinado a fondo el solapamiento genético entre estas dos enfermedades. El objetivo de este estudio fue identificar nuevos loci de riesgo comunes a la AR y el LES mediante la realización de un meta-análisis incluyendo datos del genoma completo de ambas enfermedades.

**Material y métodos:** En primer lugar, se llevaron a cabo meta-análisis específicos de cada enfermedad, AR (3.911 casos and 4.083 controles) y LES (2.237 casos and 6.315 controles). Posteriormente, se realizó un meta-análisis incluyendo datos de ambas patologías. Los polimorfismos con valores de  $p < 1 \times 10^{-5}$  en el meta-análisis combinado y  $p < 0.01$  en el meta-análisis específico de cada enfermedad, se seleccionaron para replicación en cohortes adicionales (13.641 AR y 31.921 controles y 1.957 LES y 4.588 controles).

**Resultados:** Se exponen en las Tablas 1, 2, 3 y 4.

**Conclusiones:** En nuestro estudio si bien el riesgo de DN entre los pa-

Tabla 1. Datos comparativos edad y sexo entre UEAS y UGC MI

	n	Edad media (años)	H (%)	Edad media H (años)	M (%)	Edad media M (años)
UEAS	100	57,76±14,99 (25-86)-	21	61,57±16,93	79	56,75±14,38
MI	125	76,48±11,614(43-95)	51,2	73,98±12,322 (43-95)	48,8	79,10±1,282 (44-92)

Tabla 2. Datos comparativos CONUT entre UEAS y UGC MI.

	CONUT	CONUT H	CONUT M	Albumina (g/dL)	Linfocitos totales (µL)	Colesterol total (mg/dL)
UEAS	1,49±1,67 (0-9)	1,52±1,56	1,48±1,70	3,81±0,47 (2,7-4,8)	1900±1006,69 (250-7430)	185±41,32 (103-310)
MI	4,34±2,682 (0-12)	4,62	3,98	3,41±0,63 (2-7)	1297,48±623,22 (0-3140)	147,1±44,9 (58-309)

Tabla 3. Datos comparativos DN entre UEAS y UGC MI.

	DN (%)	Leve (%)	Mod (%)	Grave (%)	DN H (%)	DN leve H (%)	DN Mod H (%)	DN Grave H (%)	DN M (%)	DN leve M (%)	DN Mod M (%)	DN Grave M (%)
UEAS	40	34	25	1	42,9	38,1	4,8	0	39,2	32,9	5,1	1,2
MI	85,6	25	35,2	9,6	82,81	41,51	45,28	13,21	88,52	53,71	37,03	9,26

Tabla 4. Datos comparativos del diagnóstico de DN e intervención nutricional entre UEAS y UGC MI.

	Dco DN total (%)	Dco entre DN (%)	IC totales (%)	SN totales (%)
UEAS	0 (0/100)	0 (0/100)	0 (0/100)	0 (0/100)
MI	6,4 (8/125)	7,47 (8/107)	8 (10/125)	10,4 (13/125)

cientes de UEAS elevado, es inferior en relación con el perfil de paciente ingresado en UGC MI.

### SARCOIDOSIS CARDÍACA: REVISIÓN DE CASOS

Costa Juan E, González Fernández A, Fatoul del Pino G, Ríos Fernández R, Lozano JM, Moreno Escobar E, Moral Ruiz A, Moreno Higuera M, Callejas Rubio JL, Ortego Centeno N.

**Objetivo:** La sarcoidosis cardíaca (SC) es una manifestación rara y grave de la enfermedad. Analizamos la forma de presentación y la evolución de los casos diagnosticados de SC en la Unidad de Enfermedades Sistémicas del Hospital Clínico San Cecilio.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo y retrospectivo. Analizamos variables epidemiológicas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas. Para el análisis estadístico utilizamos el programa SPSS V22.0.

**Resultados:** Identificamos 5 pacientes (80% mujeres) con edad media de 46 años. Sólo 1 de los pacientes debutó con afectación cardíaca, en forma de

bloqueo trifascicular. En los otros casos, la manifestación clínica inicial fue pulmonar en 2, uveítis en 1 y fenómeno de Raynaud grave en otro. En 3 casos el diagnóstico de SC fue simultáneo con el de la enfermedad, y en los otros 2 se hizo una media de 10 años después. Las principales manifestaciones de SC fueron trastornos del ritmo (en el 60%), siendo en cada caso el hallazgo inicial: bloqueo trifascicular, bloqueo AV completo, IAM y taquicardia ventricular, miocardiopatía dilatada e IC. Respecto a las técnicas utilizadas para el diagnóstico de SC, se realizó ecocardiografía y PET-TAC en todos, RM cardíaca y holter en el 80%, gammagrafía con galio en el 60%, ergometría en el 40% y en 1 paciente también SPECT. Todos los pacientes recibieron corticoides, 2 azatioprina, y 1 metotrexate. En 2 casos se ha implantado un marcapasos y en 1 caso un DAI.

**Discusión:** La afectación cardíaca por la sarcoidosis empeora el pronóstico de la enfermedad, siendo importante su diagnóstico precoz. Aunque las

manifestaciones clínicas son variadas, las arritmias y la disfunción del VI son orientadoras. Su diagnóstico es indicación de tratamiento con glucocorticoides y en ocasiones otros inmunosupresores.

**Conclusiones:** La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de etiología desconocida. Se ha descrito compromiso cardíaco en un 25-30% según las series de autopsias, aunque la SC sintomática sólo ocurre en el 5%. Las arritmias son una manifestación clínica habitual, igual que en la mayoría de nuestros pacientes, pudiendo provocar muerte súbita. Para el diagnóstico son útiles los hallazgos electrocardiográficos y en pruebas de imagen, siendo la RM y el PET herramientas fundamentales. La base del tratamiento son los corticoides, utilizados en todos nuestros pacientes, y en algunos casos también otros inmunosupresores. En casos de bloqueos avanzados o arritmias malignas inducibles, puede ser necesario el implante de marcapasos o DAI.

## DERMATOMIOSITIS DE DEBUT AGRESIVO CON ANTICUERPOS NEGATIVOS: A PROPÓSITO DE UN CASO

Santos Peña, Marta. Jimenez Arjona, Josefa. Naranjo Velasco, Virginia. Zoleto, Oscar. Anglada Pintado, Juan Carlos. Rubio Marín, Patricia. Sevilla Blanco, Juan A. Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Jerez de la Frontera.

**Objetivo:** La dermatomiositis es una enfermedad inflamatoria que afecta a piel y músculo y se incluye en el grupo de las miopatías inflamatorias idiopáticas o miositis idiopáticas. Son un grupo heterogéneo de enfermedades de etiología desconocida cuyo principal síntoma es la debilidad muscular progresiva e inflamación. Su incidencia es de 2-10 casos por millón de habitantes por año siendo más frecuente en mujeres que en hombres. Su diagnóstico se basa en cuantificación de marcadores de daño muscular y autoanticuerpos característicos de cada miopatía inflamatoria.

Más de la mitad de los pacientes presentan ANA positivos y hasta el 20% anticuerpos específicos para miositis. La dermatomiositis se define por manifestaciones cutáneas como las pápulas de Gottron y el eritema en heliotropo, que preceden o aparecen simultáneamente a la clínica de debilidad muscular. Un tercio de las dermatomiositis aparecen en el contexto de un síndrome paraneoplásico por lo que el cribaje a este respecto es crucial. En cuanto al tratamiento, se suelen tratar con glucocorticoides o inmunosupresores.

**Material y métodos:** Describir un caso clínico de dermatomiositis que debutó con clínica muy agresiva y presentó anticuerpos específicos para dermatomiositis negativos.

**Resultados:** el despistaje de enfermedad paraneoplásica resultó negativo. Se obtuvieron títulos de anticuerpos ANA positivos (1/160) con patrón moteado, pero el estudio de anticuerpos específicos de miopatías inflamatorias resultó negativo. Las enzimas de daño muscular se encontraron elevadas (Aldolasa 8.9 U/l y CK 384 U/l). La biopsia cutánea se informó como leve infiltrado perivascular superficial, edema y mucina intersticial, todo ello compatible con el diagnóstico de dermatomiositis. El examen oftalmológico, electromiograma, ecocardiografía y serología

infecciosa resultaron normales. Se inició tratamiento esteroideo a dosis elevadas y ciclofosfamida, consiguiendo mejoría parcial de los síntomas musculares, no así de la disfagia y las lesiones cutáneas que tan sólo mejoraron levemente. Se administraron 5 dosis de inmunoglobulinas de 40 gramos, consiguiéndose disminución notable de edemas y mejoría de lesiones cutáneas aunque no desaparecieron del todo al alta. El paciente sigue tratamiento con prednisona 50 mg diarios y bolos mensuales de ciclofosfamida 750 mg, consiguiendo notable mejoría de los síntomas musculares y cutáneos.

**Conclusiones:** La dermatomiositis con anticuerpos negativos se da en un 20-40% de los casos según la literatura. Por tanto, la mayoría de los pacientes presentarán alguna alteración autoinmune en el estudio serológico. No obstante, estas alteraciones no se pueden establecer como agentes etiológicos, sino que se relacionan con subtipos clínicos y factores pronósticos. Dada la clara relación entre dermatomiositis y autoinmunidad que propone la literatura, podríamos decir que los pacientes en los que los anticuerpos específicos de los que disponíamos hasta ahora resultan negativos se beneficiarían de la cuantificación de nuevos anticuerpos descubiertos recientemente para poder establecer la relación dermatomiositis-autoinmunidad.

### BIBLIOGRAFÍA:

- Isabel Bielsa Marsol. Dermatomyositis. *Reumatol Clin.* 2009;5(5):216-22.
- Ignacio García-De La Torre. Alteraciones de laboratorio y autoanticuerpos. *Reumatol Clin* 2009;5(5) Supl 3:16-9
- Fedra Irazoque-Palazuelos. Epidemiology, etiology and classification. *Reumatol Clin* 2009;5 Supl 3:2-5.

## ENFERMEDADES AUTOINMUNES ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD DE CASTLEMAN

Andrés González García<sup>1</sup>, Walter Alberto Sifuentes Giraldo<sup>2</sup>, José Luis Patier de la Peña<sup>1</sup>, Ignacio Barbolla Díaz<sup>1</sup>, Alegría Domínguez Alegría<sup>1</sup>, Genoveva López Castellanos<sup>1</sup>, Ana María Camacho Aguirre<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal. <sup>2</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal.

**Objetivo:** La Enfermedad de Castleman (EC) se comporta como una

enfermedad sistémica que puede cursar con niveles elevados de IL6 y cuadros superponibles a enfermedades autoinmunes (EA) sistémicas u órgano-específicas. El objetivo de nuestro trabajo fue describir los casos de EC con EA asociadas.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo de los pacientes con EC nuestro centro desde el año 1985 hasta el 2016. Para el diagnóstico fue necesario disponer de biopsia compatible con EC, forma unicéntrica (ECU) o multicéntrica (ECM).

**Resultados:** Se incluyeron 46 pacientes con EC (20 mujeres y 26 varones). 12 fueron formas de ECU y 34 pacientes presentaron ECM (9 tuvieron co-infección por el VHH8-VIH). La edad media en las pacientes con ECM fue de 45 (68-18) años y de 29 (64-5) en las formas de ECU. Los pacientes con ECM presentaron con mayor frecuencia más sintomatología sistémica: un 60% cursaron con fiebre, hepatoesplenomegalia y aumento de reactantes de fase aguda, siendo la media del valor de VSG 83 mm/h y de PCR 80 mg/dL. En 11 casos se llegó al diagnóstico de EA, correspondiendo a lupus eritematoso sistémico (1 caso), enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (1 caso), síndrome de Sjögren (1 caso), síndrome de Evans (SE) (2 casos), colitis ulcerosa (1 caso), uveítis anterior (1 caso), psoriasis (1 caso), vasculitis leucocitoclástica (3 casos) y 1 caso con una ganglionopatía e hipofisitis autoinmune. En 3 casos apareció un síndrome hemofagocítico, con fatal desenlace en 2 de ellos. En los pacientes con ECU, en cambio sólo se describieron 2 casos de EA. 1 paciente con tiroiditis autoinmune y enfermedad de von Willebrand adquirida y otro paciente, con la asociación clásica de pénfigo de mucosas junto con bronquiolititis obliterante.

**Conclusiones:** La EC debería ser considerada en pacientes con sospecha de EA, sobre todo en su forma multicéntrica y en aquellos pacientes que presentan rasgos característicos como linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia o marcada elevación de reactantes de fase aguda. Debido a que comparten mecanismos patogénicos, las terapias dirigidas contra linfocitos B (anti-CD20) y bloqueo de la IL6, podrían ser eficaces para el control tanto de la EC como de la EA asociada.

## SARCOIDOSIS Y NEOPLASIAS ¿CASUALIDAD O CAUSALIDAD?

Ocaña Losada, Cristina; Rodríguez Rodríguez, Juan Pedro; Cruz Caparrós, Gracia; Rivera Cívico, Francisco; Gómiz Rodríguez, María Gema; Álvarez Moreno, María Luisa.

Servicio de Medicina Interna. Hospital de Poniente, El Ejido (Almería).

**Objetivo:** La sarcoidosis es una enfermedad sistémica caracterizada por la presencia multiorgánica de granulomas epitelioides no caseificantes. Diversos estudios describen la asociación existente entre la sarcoidosis y distintas neoplasias si bien, persisten dudas sobre la verdadera relación. Se desconoce si la sarcoidosis aumenta la predisposición al desarrollo de neoplasias o si, al contrario son dichos tumores responsables de una reacción sarcoidea que desemboque en el desarrollo de dicha enfermedad sistémica.

**Material y métodos:** Se describen dos casos de asociación entre sarcoidosis y neoplasia. En primer lugar, varón de 27 años que ingresa para estudio de síndrome poliadenopático laterocervical. Se realiza TAC toracoabdominal observándose nódulos espiculados pulmonares bilaterales así como LOE en VI segmento hepático biopsiándose esta última, con resultado de "metástasis de tumor neuroendocrino bien diferenciado de células pequeñas". El SPECT-TAC es informado como "diseminación metastásica de tumor neuroendocrino con alta concentración de receptores de somatostatina", hallazgos similares a los observados en el PET. Concomitantemente, se biopsian dos adenopatías con histología compatible con granulomas no caseificantes de tipo sarcoidótico. Valores de ECA elevados (175). Finalmente, el paciente es diagnosticado de tumor neuroendocrino con afectación hepática, pulmonar y ganglionar junto con sarcoidosis, iniciándose tratamiento con somatulina junto con corticoides. En segundo lugar, mujer de 61 años en seguimiento tras diagnóstico en 2008 de sarcoidosis con afectación ganglionar, hepática, neurosarcoidosis y posible afectación pulmonar que posteriormente se confirmó tras describirse granulomas no caseificantes de tipo sarcoidoideo en la biopsia pulmonar. Se decidió inicio del tratamiento corticoideo con desaparición progresiva de los síntomas

de la paciente. Posteriormente, en 2011 es diagnosticada de carcinoma de mama ductal infiltrante siendo sometida a mastectomía radical derecha y posteriormente a quimio-radioterapia, continuando seguimiento por Cirugía y Oncología.

**Resultados:** Nos encontramos ante dos casos que representan dos formas de relación entre enfermedades como son la sarcoidosis y las neoplasias. En el primero, un tumor neuroendocrino es el proceso primario desarrollándose la sarcoidosis como reacción granulomatosa secundaria a dicha neoplasia. Mientras en el segundo, ocurre el desarrollo, posteriormente, de una neoplasia de mama en un paciente diagnosticado de sarcoidosis en tratamiento corticoideo.

**Conclusiones:** La sarcoidosis puede estar presente antes de la aparición de la neoplasia en algunos casos, mientras que en otros estas dos enfermedades se diagnostican de forma simultánea. La reacción sarcoidea secundaria a una neoplasia puede encontrarse en ganglios linfáticos de drenaje, en el órgano tumoral primario o en órganos a distancia. Parece estar mediada por linfocitos T y debida a distintas causas como reacción a cuerpo extraño o tratamiento antitumoral entre otras.

## MIELITIS TRANSVERSA COMO DEBUT DE UN CASO DE ENFERMEDAD DE BEHÇET JUVENIL.

Oscar Zoletto Camacho, Juan-Carlos Anglada Pintado, Virginia Naranjo Velasco, Patricia Rubio Marin, Juan-Antonio Sevilla Blanco, Josefa Jimenez Arjona, Carmen Bocanegra Muñoz., Alfredo Michán Doña, Pedro Gallego Puerto

Hospital General De Jerez de la Frontera

**Introducción:** La Enfermedad multisistémica, consistente en una vasculitis sistémica crónica de causa desconocida, que afecta fundamentalmente a varones en la tercera y cuarta décadas de la vida. La mielitis como forma de presentación es una forma rara de afectación neurológica.

**Claso clínico:** SVarón de 15 años sin antecedentes. Ingresó en neurología por cuadro de horas con retención urinaria, paraparesia 2-3/5, arreflexia en miembros superiores. Reflejos miotáticos rotuliano y aquileo izquierdo. Reflejo cutáneo-plantar bilateral indiferente. Parestesias en miembros

inferiores y tronco con nivel sensitivo en D6. La RMN Columna: Dos lesiones intramedulares en cordón medular, hipertensas en T2, con afectación completa de la sección transversal. La primera desde D2-D5 con pequeño realce periférico tras gadolinio. La segunda desde D6 hasta la porción D9 con cierto efecto masa, hallazgos compatibles con mielitis transversa. El estudio de líquido cefalorraquídeo objetiva pleocitosis linfocitaria e hiperproteinorraquia.

Se completó estudio analítico con serología, función tiroidea, autoinmunidad ANA's, ANCA's, AL, ACLp, Ab2mg y HLA B5 negativo. La determinación de bandas oligoclonales en LCR también negativas. Se iniciaron bolos de metilprednisolona (MP) de 1gr, mejorando clínicamente tras el tercer bolo siendo dado de alta para revisiones en consulta externa con prednisona oral en pauta descendente. Tras 3 meses de mejoría neurológica acude a urgencias por fiebre, dolor testicular, retención aguda urinaria y afectación de su estado general, la ecografía practicada objetivaba incremento de vascularización en testes y epididímos sugestivos de orquiepididimitis bilateral se ingresó en Urología y durante su estancia presentó aftosis oral dolorosa, lesiones cutáneas compatibles con eritema nodoso, pseudofoliculitis y oligoartritis con artritis en falange distal de 3 dedo de mano derecha, ante la sospecha de enfermedad inflamatoria sistémica se traslada a Medicina Interna. Reinterrogando refiere úlceras y aftas mucosas orales incluso genitales en tres ocasiones el último año. Se realiza biopsia testicular que es compatible con trombosis venosa con zonas de isquemia y necrosis secundaria. Se inicia 1gr de MP (x3) en bolus remitiendo la fiebre y consiguiendo mejoría de las lesiones dérmicas, mucosas y normalización de la cifra de PCR y leucocitosis reactiva. Al alta se asoció metrotexate al tratamiento esteroideo oral.

**Resultados:** A su alta se diagnostica de Enfermedad de Behçet en base a los siguientes criterios clínicos: 1) Orquiepididimitis bilateral con necrosis isquémica por trombosis venosa, 2) Eritema Nodoso, 3) Pseudofoliculitis, 4) Aftosis Oral y genital recurrente, 5) Artritis IFD, 6) Mielitis transversa con pleocitosis linfocitaria.

**Conclusiones:** Debido a la ausencia de parámetros analíticos específicos



de la enfermedad, su diagnóstico se basa en la concurrencia de una serie de criterios clínicos. De acuerdo con estos criterios, las úlceras orales recurrentes deben estar presentes (al menos 3 episodios al año), así como dos de los siguientes: úlceras genitales recurrentes, lesiones oculares (uveítis), lesiones cutáneas (foliculitis, pápulo-pústulas, eritema nudoso, tromboflebitis superficial) y un test de patergia positivo. Sin embargo, además de estos criterios fundamentales, se puede hallar otros. En nuestro caso el paciente cumple criterios clínicos sin asociación genética HLA.

### ¿MARCADORES DE METABOLISMO ÓSEO COMO PREDICTORES DE GANANCIA O PÉRDIDA DE MASA ÓSEA EN OSTEOPOROSIS CORTICOIDEA

Miguel Ortego Jurado, Jose Luis Callejas Rubio, Manuela Moreno Higuera, Daniel Sánchez Cano, Concepción Fernández Robles, Georgina Fatou, Raquel Ríos Fernández, Norberto Ortego Centeno.

Unidad de Enfermedades Sistémicas. Complejo Hospitalario Universitario de Granada

**Objetivo:** la pérdida de masa ósea y las fracturas osteoporóticas forman parte de los efectos adversos asociados al uso de glucocorticoides. Sin embargo, no todos los pacientes las desarrollan de igual manera, sin que se conozcan cuáles son los factores de riesgo o protectores de su apa-

rición. Con el presente estudio nos propusimos analizar el valor de diferentes marcadores de metabolismo óseo como predictores de pérdida de masa ósea en pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes tratados con bajas dosis de glucocorticoides.

**Material y métodos:** Se estudiaron un total de 147 pacientes, cuyas características se recogen en la Tabla 1, tratados con dosis bajas de glucocorticoides, seguidos en condiciones de práctica clínica y en los que se emplearon diferentes medidas profilácticas de pérdida de masa ósea. Se analizó la evolución de la masa ósea al año de tratamiento.

**Resultados:** En CI ganaron MO el 39,5% y en CF el 38,8%. Los pacientes que ganaron masa ósea mostraron niveles de osteocalcina, fosfatasa ácida tartrato resistente y crossLaps más bajos. En CF la diferencia fue significativa en cuanto a crossLaps y ostase, con valores inferiores en los pacientes que ganaron masa ósea.

**Conclusiones:** La medición de algunos marcadores de metabolismo mineral parece tener cierta utilidad a la hora de predecir que pacientes tratados con glucocorticoides no perderán masa ósea, sobre todo en hueso trabecular.

Los pacientes con un menor remodelado óseo serían los que ganarían masa ósea a pesar del tratamiento con glucocorticoides.

### VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA Y FIEBRE Q: DESCRIPCIÓN DE UN CASO

Santos Peña, Marta. Anglada Pintado, Carlos. Rubio Marín, Patricia. Sevilla Blanco, Juan A. Zoleto Camacho, Oscar. Naranjo Velasco, Virginia. Jimenez Arjona, Josefa.

Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Jerez de la Frontera.

**Introducción:** La vasculitis por hipersensibilidad o vasculitis leucocitoclástica cutánea se caracteriza por inflamación de capilares, vénulas y arteriolas cutáneas mediada por inmunocomplejos. Histológicamente se encuentra inflamación centrada en un vaso con edema endotelial, necrosis fibrinoide de vasos capilares e infiltrado inflamatorio polimorfonuclear con fragmentación de los núcleos (leucocitoclasia), hemorragia y trombosis. Es la forma más frecuente de vasculitis, siendo su principal causa el uso de fármacos, aunque se pueden encontrar casos en relación a procesos infecciosos, destacando el VIH, virus de hepatitis C, y bacterias como *Streptococcus* spp, *Escherichia coli*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Rickettsia* spp. La manifestación más frecuente es la púrpura palpable, aunque también pueden aparecer urticaria, eritema multiforme y lúvido reticularis. El diagnóstico de certeza se obtiene realizando biopsia cutánea. Los estudios de inmunofluorescencia directa pueden demostrar la presencia de inmunoglobulinas, complemento y fi-

				N	Medi a	D. E.
SEXO	Hombre					
	Mujer	Menopausia	Total Si No			
EDAD					56,06	16,11
IMC					27,91	5,47
Masa ósea CL					,9482	,1466
Z-score CL					-,15	1,35
Masa ósea CF					,7706	,1314
Z-score CF					,17	1,14
Tipo corticoide	Deflazacort			54		
	Prednisona			93		
Dosis media prednisona (mg/día)					5,24	2,91
Aporte Ca	No			26	D. E.	
	Si			121		
Aporte VitD	No			12		
	Calciferol			86		
	Calcifediol			49		
Bisfosfonato	Si			89		
	No			58		

brinógeno en los vasos dérmicos.

**Objetivo:** Describir un caso clínico de vasculitis leucocitoclástica cutánea secundaria a una infección por *Coxiella burnetii* atendido en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Jerez.

**Material y métodos:** Presentamos el caso de un paciente de 60 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, trombopenia inmune y cardiopatía isquémica. Acude a urgencias por lesiones dérmicas compatibles con púrpura palpable en miembros inferiores y antebrazos de dos semanas de evolución. No presenta fiebre, dolor abdominal ni diarreas. No se encuentran picaduras de insectos ni cambios en su medicación habitual. Se solicita biopsia cutánea, estudios de autoinmunidad, serología infecciosa, protocolo analítico completo, niveles de complemento y ecografía abdominal.

**Resultados:** Todas las pruebas realizadas resultaron normales a excepción de la serología y la biopsia cutánea. En el estudio serológico

aparecieron anticuerpos IgG positivos para *Coxiella*, siendo los IgG fase I positivos 1/128 y los IgG fase II positivos a títulos de 1/1024. Son valora- bles los títulos iguales o superiores a 1/512, teniendo en cuenta que si los IgG fase II son mayores a los IgG fase I indica infección aguda, y si los IgG fase I son mayores que los IgG fase II indica infección crónica. En este caso sospecharíamos infección aguda. En cuanto a la biopsia cutánea ofreció el diagnóstico de certeza de vasculitis leucocitoclástica cutánea evolucionada. El paciente inició tratamiento con pauta corta de esteroides consiguiendo desaparición casi total de lesiones cutáneas. Posteriormente, al obtener los resultados de la serología se añadió antibioterapia con doxiciclina.

**Conclusiones:** En la literatura se encuentran múltiples referencias a las infecciones como causa secundaria de vasculitis. La fiebre Q es una de las rickettsiosis que no suele acompañarse de erupción cutánea, no obstante, en la literatura están descritos casos en los que puede ser un síntoma más o incluso aparecer como única manifes-

tación de la infección, como sería este caso. Por tanto ante un paciente con púrpura palpable debemos considerar el despistaje de enfermedades infecciosas como posible causa de la misma ya que la ausencia de tratamiento para la infección podría conllevar la no resolución total del cuadro vasculítico o incluso su reaparición.

#### BIBLIOGRAFÍA

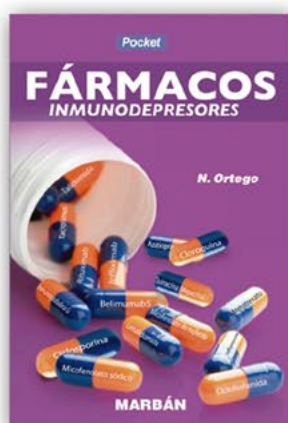
- Vera Lastra, Olga Lidia, and Halabe Cherm, José. Vasculitis. México, D.F., MX: Editorial Alfil, S. A. de C. V., 2006.
- <http://www.uv.es/derma/CLindex/CLvasculitis/CLvasculitis.html>
- Roca B. Fiebre Q. An Med Interna (Madrid) 2007; 24: 558-560.
- Baziaka F, Karaiskos I, Galani L, Barmpouti E, Konstantinidis S, Kitas G, Giamarellou H1. Large vessel vasculitis in a patient with acute Q-fever: A case report. IDCases. 2014 Jul 31;1(3):56-9.
- Lefebvre M , Grossi O , Agard C , Perret C , Le Pape P , Raoult D , Hamidou MA . Systemic immune presentations of *Coxiella burnetii* infection (Q Fever). Semin Arthritis Rheum. 2010 Apr; 39 (5): 405-9.

Próximos eventos:



VIII Curso de AADEA de Actualización en Enfermedades Autoinmunes para Residentes. Málaga, febrero 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



Rubió

AMGEN



Asociación Andaluza de  
Enfermedades Autoinmunes